

Técnicas diagnósticas para el síndrome de ojo seco (II)

› **Francisco José Pinto Fraga***

O.C. 20.920

* Universidad de Valladolid. IOBA.

› **Javier Ignacio Garrote Rodríguez***

O.C. 20.383

› **Antonio Abengózar Vela***

O.D.

› **Margarita Calonge Cano***

Oftalmólogo

› **María Jesús González García***

O.C. 6.980

El síndrome de ojo seco (SOS) es una patología de la superficie ocular con alta prevalencia y de origen multifactorial, que conduce a una inestabilidad de la película lagrimal y a una inflamación crónica de la superficie ocular. Provoca problemas de calidad de visión y un gran número de posibles complicaciones que, con el tiempo, afectan a la calidad de vida.

El SOS es una patología frustrante debido a la escasez actual de terapias reales que puedan invertir o, al menos, detener su progresión. La investigación actual dirige sus esfuerzos a conocer más en profundidad la fisiopatología del SOS para desarrollar nuevas pruebas clínicas que mejoren el diagnóstico y estrategias terapéuticas más eficaces. En este artículo de revisión se describen las técnicas utilizadas actualmente en clínica, así como las nuevas tendencias diagnósticas, en cuanto a su diseño, método de realización, valores de corte según diferentes autores y valores de sensibilidad y especificidad.

Tal y como se comentó en la primera parte del artículo, en esta sección nos centraremos en analizar los tests que evalúan la composición de la lágrima y el estado de la superficie ocular, para terminar describiendo una serie de baterías de pruebas que ayudarán al clínico en el correcto diagnóstico del SOS.

COMPOSICIÓN LAGRIMAL

TEST DE FERNING



El test de Ferning se basa en la capacidad que tiene la porción mucínica de la película lagrimal para cristalizar con forma arborizada o de helecho cuando se deja secar al aire. Tabbara y Okumoto asociaron la falta de cristalización a enfermedades de la superficie ocular que cursaban con

una disminución del número de células caliciformes.¹ Sin embargo, fue Rolando quien identificó y catalogó los distintos patrones en cuatro categorías, dependiendo del tipo de arborización observada (tipos I-IV).² Los patrones tipo I y II se consideran normales y los tipo III y IV son indicativos de SOS.

La técnica consiste en recoger 1 μ L de lágrima del menisco inferior con un microcapilar, dejándolo secar al aire en un portaobjetos durante 10 minutos. La obser-



Figura 1. Toma de muestra lagrimal con capilar en el menisco lagrimal.

vacación de la muestra se realiza con un microscopio óptico de entre 100 y 400 aumentos. Realizando la clasificación de los patrones según el criterio de Rolando, este test muestra un 82,2% de sensibilidad y un 92,5% de especificidad,³ aunque hay publicaciones que le otorgan valores diferentes (sensibilidad 94%, especificidad 75%).⁴ Además, sus niveles de repetibilidad son altos, por lo que es un buen método de clasificación.⁵

OSMOLARIDAD

La osmolaridad se define como la cantidad de solutos disueltos por volumen de muestra. La medida de la osmolaridad de la película lagrimal es un indicador indirecto de la dinámica de la lágrima. Si se produce una elevada evaporación de la lágrima o una baja secreción de esta, se encontrarán valores de osmolaridad elevados, puesto que al haber menos disolvente la concentración de solutos aumentará. Por otro lado, la osmolaridad disminuirá si hay una elevada secreción de lágrima o una disminución en el drenaje de la misma. De esta manera, se puede ver que la osmolaridad de la película lagrimal está en función de la secreción, drenaje, absorción y evaporación lagrimal.⁶

Las técnicas iniciales requerían tomar grandes volúmenes de lágrima, estableciendo un largo contacto con el globo ocular y estimulando la secreción lagrimal.⁷ Además, el equipamiento era caro y acarreaba problemas de calibración, mantenimiento y consumo de tiempo. Sin embargo, se han desarrollado técni-

cas que reducen el volumen de muestra necesario al orden de los nanolitros y el tiempo de procesado de la muestra (**Figura 1**).^{8,9}

La osmolaridad lagrimal puede ser determinada mediante:

→ Osmometría por presión de vapor:¹⁰ se coloca un disco de acetato de celulosa en la superficie ocular dejando que se impregne de lágrima. Posteriormente es insertado en una cámara que enfría la muestra, condensando el vapor hasta que la temperatura se estabiliza en el punto de rocío, valor relacionado con la osmolaridad de la lágrima.

→ Determinación del punto de congelación:⁸ se recoge una muestra de lágrima con un microcapilar enfriándola para determinar su punto de congelación, propiedad también relacionada con el valor de la osmolaridad lagrimal.

→ Medida de la conductividad de la lágrima: sistema utilizado por el osmómetro TearLabTM, el cual recoge automáticamente una pequeña muestra de lágrima del menisco inferior con un microcapilar que va unido a un chip y analiza la osmolaridad directamente mediante la medida de la impedancia de la muestra (**Figura 2**).¹¹

El valor normal de la osmolaridad lagrimal está comprendido entre 300 y 310 mOsm/L.¹² Valores superiores a 312 mOsm/L son compatibles con el diagnóstico de SOS,⁸ aunque un meta análisis realizado en 2008 establece como punto de corte entre sujetos sanos y sujetos con SOS una osmolaridad de 315,6 mOsm/L, valor que coincide con un estudio realizado en 2006 por Tomlinson y cols.¹² Utilizando 312 mOsm/L como valor de corte, varios autores obtienen sensibilidades y especificidades diferentes, debido a que las características de los distintos grupos estudiados no son las mismas¹³. En la **Tabla 1** se presenta un resumen de estos resultados.

DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNAS LAGRIMALES

Las proteínas son uno de los componentes principales de la película lagrimal, habiéndose detectado cerca de 400 tipos diferentes,¹⁴ aunque solo algunas de ellas

se encuentran en cantidades elevadas. Las proteínas más abundantes en la película lagrimal son la lisozima, la lactoferrina, la lipocalina y la IgA secretora. Algunas de ellas se utilizan como biomarcadores y, observando sus niveles de concentración, pueden ser usadas como método diagnóstico de SOS.

La lisozima es una de las principales proteínas de la película lagrimal con propiedades antibacterianas, y representa entre el 20 y el 40% del total de las proteínas en lágrima.¹⁵ Los niveles normales de lisozima están comprendidos entre 0,6 y 2,6 mg/mL.¹⁶ Estos niveles disminuyen con la edad y en pacientes con SOS.

La cuantificación de lisozima en lágrima se puede realizar mediante diversas técnicas de laboratorio como Western Blot, espectrofotometría o inmunodifusión radial. Pero, por su simplicidad y rapidez, la más común en el diagnóstico clínico es por inhibición de cultivos de *Micrococcus Lysodeikticus* en placa agar.¹⁷ La técnica consiste en colocar un disco de papel absorbente en el fondo de saco del ojo para que se impregne de lágrima. Se coloca posteriormente en una placa de agar con cultivo de *Micrococcus Lyso-deikticus*. El halo de lisis a las 24 h mide la actividad de la lisozima, deduciéndose así su cantidad (**Figura 3**). Según el criterio de Van Bijsterveld, valores del halo por debajo de 21,5 mm se corresponden con SOS.¹⁷ Utilizando como punto de corte una concentración de lisozima de 1,5 mg/mL, este método diagnóstico tiene una especificidad del 85% y un 83% de sensibilidad.¹⁸

La lactoferrina fue descrita por primera vez en la lágrima en 1966 por Masson,¹⁹ y tiene propiedades antibacterianas y anti-inflamatorias.^{20,21} Constituye en promedio el 25% del total de las proteínas en lágrima, siendo su concentración media de 2,2 mg/mL.²² La disminución de los niveles de lactoferrina se asocia a una disminución de la producción de la glándula lagrimal principal.²³

La cuantificación de la lactoferrina se puede hacer por inmunoensayo ELISA²² o electroforesis, aunque la más utilizada es la inmunodifusión radial. Para realizar esta técnica se coloca un disco de papel de 4 mm en el fórnix inferior del

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de la osmolaridad como prueba diagnóstica obtenidas por diferentes autores utilizando como criterio de corte 312 mOsm/L.

Autor	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Farris y cols. ¹¹³	95	94
Tomlinson y cols. ¹¹²	66	84
Gilbard y cols. ¹⁰⁵	94,7	93,7

paciente, dejándolo humedecer con lágrima. Al retirarlo, se coloca sobre un Lactoplate de gel de agarosa con anticuerpos anti-lactoferrina. El diámetro de precipitación antígeno-anticuerpo indica la cantidad de lactoferrina. En pacientes con SOS, el diámetro de precipitación es la mitad del valor obtenido en pacientes sanos. Según la clasificación de Murube y Cortés, valores hasta 1,5 mg/mL están relacionados con estadios leves de la enfermedad, valores hasta 1 mg/mL indican SOS medios y valores inferiores a 0,5 mg/mL se corresponden con una patología severa.²⁴

DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE CITOQUINAS EN LA PELÍCULA LAGRIMAL

Las citoquinas son un grupo de proteínas que actúan mediante interacciones complejas entre células linfoides, células inflamatorias y células hematopoyéticas, por lo que su acción resulta esencial en la respuesta inmune, en la hematopoyesis de distintos tipos celulares y en la inflamación. En la película lagrimal existe una concentración basal de estos mediadores pro-inflamatorios secretados por los epitelios corneal y conjuntival.²⁵ Sin embargo, estos niveles basales aparecen alterados en diversas patologías



Figura 2. Medida de la osmolaridad lagrimal mediante TearLab™.

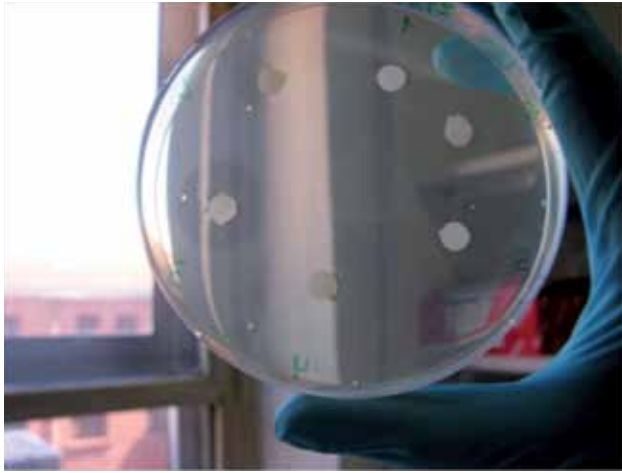


Figura 3. Aspecto del halo de lisis de la lisozima a las 24 horas.

de la superficie ocular. En particular, en pacientes con SOS, se ha constatado un aumento en la concentración de 8 citoquinas (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN-gamma, TNF-alpha, IL-1beta) tanto en el epitelio conjuntival como en la película lagrimal.²⁶ Este aumento del nivel de citoquinas en el SOS está relacionado con la severidad del cuadro clínico, encontrándose alteraciones no solo en SOS severos sino también en manifestaciones más moderadas de la patología.²⁷

La determinación de citoquinas se realiza mediante el análisis de una muestra lagrimal, cuyo tamaño puede variar entre 7 y 30 μL , recogida del menisco inferior del sujeto con un microcapilar. Esta muestra se analiza mediante inmunoensayo con ELISA clásico o “inmunobeads” en plataforma múltiple Luminex[®] que permite realizar hasta 100 combinaciones de antígenos en una sola suspensión y en el mismo ensayo de forma semiautomática.²⁸

EVALUACIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR

TINCIONES VITALES

La fluoresceína sódica es el colorante de primera elección en el diagnóstico del SOS.²⁹ Es un colorante hidrosoluble que tiñe los espacios intercelulares y permite detectar defectos epiteliales.³⁰ La tinción se realiza instilando 2 o 3 μL de fluoresceína al 1 o 2% en el saco conjuntival, o con tiras impregnadas del colorante que se aplican en la conjuntiva bulbar para

mejorar la visibilidad y maximizar la absorción de fluoresceína. La exploración se debe realizar 2 minutos después de la instilación, con la lámpara de hendidura y el filtro de luz azul cobalto. El contraste de la imagen puede ser mejorado colocando un filtro amarillo delante del sistema de observación (**Figura 4**).³¹ La ausencia de tinción indica la integridad del epitelio corneal.

El Rosa de Bengala (RB) es un derivado de la fluoresceína que tiñe filamentos mucosos y células muertas y degeneradas de conjuntiva y córnea.³² Se utiliza con una concentración del 1 %, o menor, ya que es citotóxica y produce irritación cuando se instila.³³ La técnica consiste en la aplicación de 2 a 5 μL de RB (se puede instilar anestésico para evitar la irritación ocular), examinándose con lámpara de hendidura mediante la ayuda del filtro verde. La zona expuesta de la superficie ocular se divide en tres sectores (conjuntiva nasal, conjuntiva temporal y córnea), graduando la tinción de cada uno de ellos de 0 a 3 según el criterio de Van Bijsterveld. Sumando estos tres valores obtenemos una puntuación que, de ser superior a 3,5, determinaría la presencia de SOS. La sensibilidad del RB es baja, tan solo de un 25%, debido al enmascaramiento de la tinción por parte de la pigmentación e inyección conjuntival que provoca. La especificidad de este test es de un 90%.³⁴

El Verde de Lisamina es otro colorante vital introducido por Norm en 1973.³⁵ Se utiliza al 1% y tiñe la mucina y las células epiteliales degeneradas.³⁵ El patrón de tinción es similar al RB pero tiene como ventaja que no produce molestias ni irritación tras su instilación,³⁶ permitiendo mayor contraste para la observación de vasos sanguíneos y hemorragias (**Figura 5**).

Existen diferentes formas de graduar las tinciones vitales. Las más utilizadas en clínica son la escala de Van Bijsterveld,³⁷ el sistema Oxford,³⁸ la versión estandarizada del NEI/Industry Workshop,³⁹ y las escalas del CCLRU⁴⁰ y de Efron.⁴¹ No obstante, es conveniente conservar una única escala de graduación para el seguimiento clínico del paciente, puesto que no pueden utilizarse de forma intercambiable.⁴²

CITOLOGÍA POR IMPRESIÓN CONJUNTIVAL

La citología por impresión conjuntival (CIC) fue descrita simultáneamente por dos grupos investigadores en 1977.^{43,44} Es una técnica mínimamente invasiva que permite la recolección de las capas más superficiales del epitelio de la superficie ocular y su análisis mediante distintas técnicas, como pueden ser análisis histológicos o inmunohistológicos, así como análisis moleculares.

La CIC se puede aplicar tanto en la conjuntiva (bulbar o palpebral), lo más habitual, como en la córnea y en el limbo. Durante la pasada década ha sido utilizada para la comprensión y mejora del conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades de la superficie ocular, así como para suministrar valores de biomarcadores que posteriormente sean utilizados como criterios de corte en la práctica clínica, encontrándose su mayor campo de aplicación en la patología del SOS.⁴⁵

Las técnicas de recogida de muestras son variadas, con filtros sintéticos⁴³ o de acetato de celulosa, que se sitúan sobre la conjuntiva o la córnea presionando ligeramente entre 3 y 5 segundos. Posteriormente, estas muestras son teñidas mediante técnicas inmunohistoquímicas y se observan mediante microscopía óptica, aunque existen otros métodos de procesado y observación, como son la microscopía electrónica de barrido o de transmisión, o la inmunocitoquímica.

En pacientes con SOS, uno de los hallazgos más importantes que se puede encontrar es la metaplasia escamosa, que es un proceso continuo de cambios en el que se observa un decrecimiento súbito y posterior desaparición de las células caliciformes, así como un incremento de la estratificación y queratinización de las células no caliciformes. Además, las células epiteliales pasan de tener una relación núcleo/citoplasma de 1:1 a ovalarse más, pasando esta relación a ratios 1:8.⁴⁶ En las **Figuras 6 y 7** se muestra el aspecto de la citología en un ojo sano y en un ojo con SOS, respectivamente.

Actualmente, una prioridad es la mejora del sistema de recogida de muestras⁴⁷ y la combinación con otras técnicas, como la

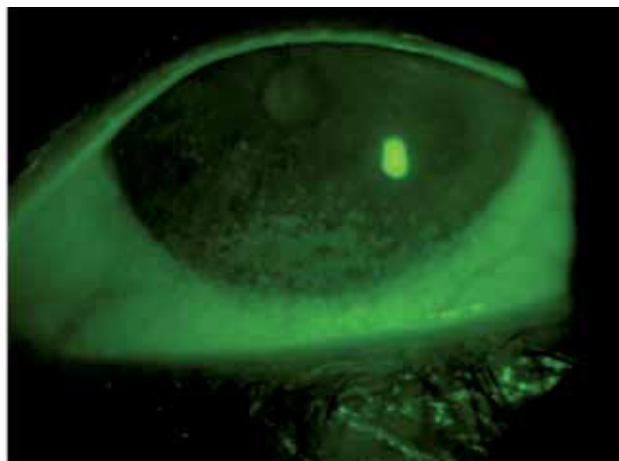


Figura 4. Tinción con fluoresceína en un ojo con SOS.

microscopía confocal, para el diagnóstico y monitorización de enfermedades de la superficie ocular.⁴⁸

MEIBOMETRÍA / MEIBOGRAFÍA

La meibometría actual se basa en los trabajos de Chew y cols.,⁴⁹ y es una técnica cuantitativa y no invasiva que determina la cantidad de lípidos presentes en el borde palpebral.⁴⁹ La técnica consiste en una tira de plástico en forma de lazo que se presiona sobre el margen del párpado inferior. Posteriormente, los lípidos impregnados en la tira son analizados en un fotómetro.⁵⁰

El valor medio en sujetos normales es de $0,04 \pm 0,015 \mu\text{L}$.⁵⁰ Se usa para el diagnóstico tanto de problemas asociados al SOS evaporativo (el volumen de la capa lipídica obtenido por meibometría está aumentado), como para SOS acuodeficiente (el volumen de la capa lipídica estará disminuido por la disfunción de las glándulas de Meibomio).

La meibografía fue introducida en 1977 por Tapie,⁵¹ y mejorada en 1994 por Mathers y cols., usando imágenes de vídeo.⁵² Es una prueba que permite el estudio in vivo de la estructura de las glándulas de Meibomio. En la meibografía se everta el párpado y, con la ayuda de un transiluminador, se puede ver la estructura de las glándulas a través de la piel.⁵³ Posteriormente, con un sistema de captura de imágenes (cámara fotográfica o de vídeo), se evalúa la estructura de las glándulas, haciendo una clasificación en grado 0 (glándulas intactas), grado 1 (destrucción

Tabla 2. Graduación y clasificación del LIPCOF según los hallazgos observados.

Observación clínica	Grado LIPCOF
Ausencia de pliegues en la conjuntiva.	0
Presencia de micropliegues discontinuos en una línea.	
Presencia de un pliegue claro y permanente.	1
Presencia de un pliegue claro por debajo de micropliegues discontinuos.	
Presencia de dos pliegues claros y permanentes hasta una altura de 0,2 mm.	2
Presencia de dos pliegues por debajo de micropliegues discontinuos hasta una altura de 0,2 mm.	
Presencia de más de dos pliegues con una altura mayor de 0,2 mm.	3

de las glándulas de Meibomio en menos de la mitad del tarso inferior) o grado 2 (destrucción en más de la mitad del tarso inferior). Las disfunciones o daños en estas glándulas están asociadas a síndrome Sjögren.⁵⁴

Recientemente se ha descrito una técnica que permite la meibografía sin contacto, no siendo necesario el uso del transiluminador.⁵⁵

MICROSCOPIA CONFOCAL

La microscopía confocal fue desarrollada en 1957 por Marvin Minsky,⁵⁶ pero no fue hasta la década de los 90 cuando se utilizó para obtener imágenes in vivo de la córnea humana.⁵⁷ La técnica confocal en microscopía permite la eliminación de la luz que se encuentra fuera de foco con dos agujeros estenopeicos conjugados. Esta conjugación hace que no se pueda tomar una única imagen completa de la córnea, sino que se realizan movimientos del sistema iluminador y del detector, que van tomando imágenes coroneales para obtener una imagen final a tiempo real.

La microscopía confocal tiene diversas aplicaciones clínicas, utilizándose también en el estudio y diagnóstico del SOS. Esta técnica permite la determinación de la densidad de células epiteliales superficiales e intermedias, determinación de alteraciones de la inervación corneal,⁵⁸ así como la densidad de células caliciformes conjuntivales⁵⁹ y el estudio de las glándulas de Meibomio.⁶⁰

PLIEGUES CONJUNTIVALES PARALELOS (LIPCOF)

En 1942, Hughes⁶¹ describe por primera vez la conjuntivochalasis, haciendo referencia a la aparición de pliegues en la conjuntiva debidos a la relajación de la misma por un cambio senil en las fibras elásticas subconjuntivales. La relación entre conjuntivochalasis y SOS fue postulada por primera vez en 1990 por Rieger, y estudiada con más profundidad en 1995 por Höh.⁶²

Clínicamente, esta patología se manifiesta como la aparición de unos pliegues en el cuadrante inferior, tanto nasal como temporal, de la conjuntiva bulbar. Estos pliegues serán paralelos al borde palpebral inferior y son fácilmente visibles durante un examen ocular con lámpara de hendidura. Además, su posición puede ser indicativa del grado de severidad del SOS.⁶³ Actualmente, se está utilizando la tecnología del OCT (tomografía por coherencia óptica) para la evaluación y clasificación del LIPCOF, obteniéndose mayor resolución en las imágenes, así como una buena correlación con las medidas realizadas con lámpara de hendidura.⁶⁴

La escala utilizada para la graduación del LIPCOF, en función del número de pliegues encontrados y el tamaño de los mismos, se detalla en la **Tabla 2**.⁶⁵ Sumando los pliegues presentes en la zona nasal y en la zona temporal (de 0 a 3 en cada una), se obtiene el valor total de LIPCOF. En un estudio realizado por Pult y cols., el porcentaje de sujetos sintomáticos que presentaron una suma de LIPCOF mayor o igual a 2 fue de 79,8%, mientras que aquellos sujetos que no presentaron sintomatología de SOS y la suma de LIPCOF estaba por debajo de 2 representaban el 86.5%.⁶⁶

EPITELIOPATÍA DEL PÁRPADO EN EFECTO PARABRISAS (LID WIPER EPITHELIOPATHY)

Los sujetos con SOS tienen una película lagrimal más delgada de lo habitual. Este adelgazamiento hace que el borde palpebral y la superficie corneal puedan entrar en contacto durante el parpadeo. Por este motivo se produce fricción entre estas dos zonas, lo cual provoca un

defecto epitelial en el margen palpebral superior.⁶⁷ Esta alteración es clínicamente observable y puede ser utilizada como método diagnóstico de SOS.⁶⁷ Su graduación se realiza conforme a los criterios expuestos en la **Tabla 3**.⁶⁸

BATERÍAS DE PRUEBAS

A fin de mejorar la capacidad diagnóstica de las pruebas existentes, algunos autores han estudiado la sensibilidad y especificidad de diferentes baterías de test. Es necesario destacar que la sucesión de pruebas debe hacerse siempre de manera que se realicen en primer lugar aquellas menos invasivas, para no interferir en los resultados de las pruebas posteriores.

Las pruebas pueden realizarse en paralelo o en serie. En el primer caso los resultados obtenidos se analizan de forma exclusiva, lo que significa que basta con que uno de ellos esté por debajo del punto de corte para calificar al sujeto como “enfermo”. En el segundo caso se analizan los datos de manera inclusiva, lo que hace que el sujeto deba tener todos los resultados de las pruebas realizadas por debajo de los criterios de corte marcados para poder calificarlo como “enfermo”.

A continuación, se presentan algunas de estas baterías. Todos los datos que se muestran a continuación están extraídos de trabajos realizados por Farris y cols.¹³

TEST DE SCHIRMER + ROSA DE BENGALA (EN PARALELO)

Utilizando como criterios de corte ≤ 1 mm/min para el test de Schirmer, o cualquier presencia de tinción con Rosa de Bengala, se obtiene una sensibilidad del 77% y una especificidad del 49%. Esto supone una mejora de la sensibilidad respecto a la conseguida con el test de Schirmer realizado individualmente (60,9% en el mejor de los casos). Sin embargo, se resiente su especificidad.

TEST DE SCHIRMER + TBUT (EN PARALELO)

Combinando el test de Schirmer con el TBUT y utilizando como puntos de

Tabla 3. Graduación y clasificación del LWE según los hallazgos observados.

Longitud horizontal (mm)	Anchura sagital (% respecto al párpado)	Grado LWE
<2	<25% de la anchura de la lesión	0
2-4	25% - 50%	1
5-9	50% - 75%	2
>9	>75%	3

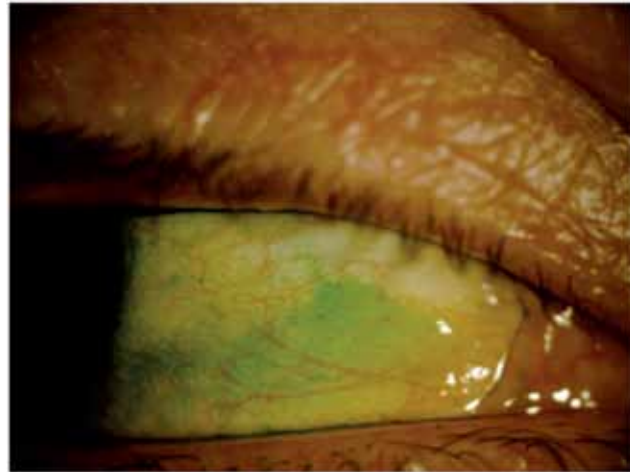


Figura 5. Tinción con verde de lisamina en un ojo con SOS.

corte ≤ 1 mm/min o ≤ 10 segundos respectivamente, se logra alcanzar una sensibilidad del 77% y una especificidad del 58%. Como puede observarse, de esta manera se mejora ligeramente la sensibilidad frente a la combinación test de Schirmer + Rosa de Bengala.

TEST DE SCHIRMER + OSMOLARIDAD (EN SERIE)

Con un criterio de corte para el test de Schirmer ≤ 1 mm/min y una osmolaridad

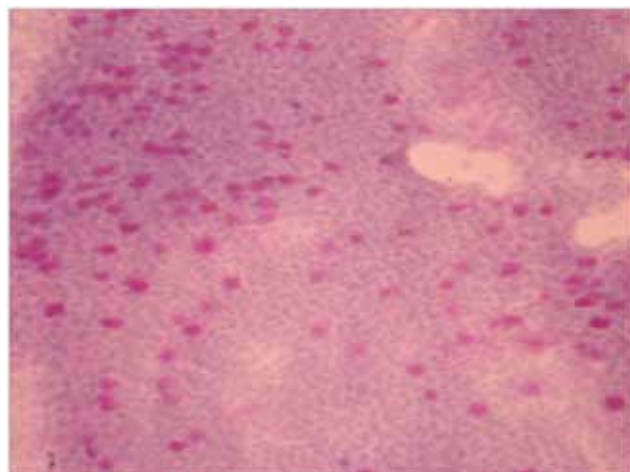


Figura 6. Aspecto de la citología por impresión conjuntival en un ojo sano.

Tabla 4. Resumen de algunas de las pruebas individuales y baterías de pruebas expuestas.

Prueba	Criterio de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Aspecto evaluado
Cuestionario de Mc Monnies	>9 puntos	98	97	Sintomatología
OSDI	>12 puntos	79	83	Sintomatología
Meniscometría	<0.25 mm	88,9	77,8	Volumen lagrimal
Hilo rojo de fenol	<12 mm / 15 s	56	69	Volumen lagrimal
Schirmer I	<5 mm / 5 min	47,2	100	Producción lagrimal
Schirmer I modificado	<5 mm / 5 min	37,5	83,6	Producción lagrimal
Fluorofotometría	<12% / min	72	80	Eliminación lagrimal
Aclaramiento lagrimal	1/16 – 1/32	83	40	Flujo lagrimal
IFL	74 mm min / %	74	63	Flujo lagrimal
BUT	<10 s	77,8	38,9	Estabilidad lagrimal
NIBUT	<10 s	82	86	Estabilidad lagrimal
	<5 s	95,9	90,8	Estabilidad lagrimal
Test de Ferning	Criterio Rolando	82,2	92,5	Composición lagrimal
Osmolaridad lagrimal	Ver Tabla 3 (parte I)			Composición lagrimal
Halo de lisis 24 h (Lisozima)	<21,5 mm	85	83	Composición lagrimal
Concentración lactoferrina	<1,5 mg / mL			Composición lagrimal
Tinción Rosa de Bengala	>3,5 puntos	25	90	Estado de la superficie ocular
Schirmer + RB (paralelo)	≤1 mm / min o tinción	77	49	
Schirmer + BUT (paralelo)	≤1 mm / min o ≤ 10 seg	77	58	
Schirmer + Osmo. (serie)	≤1 mm / min o > 312	25	100	

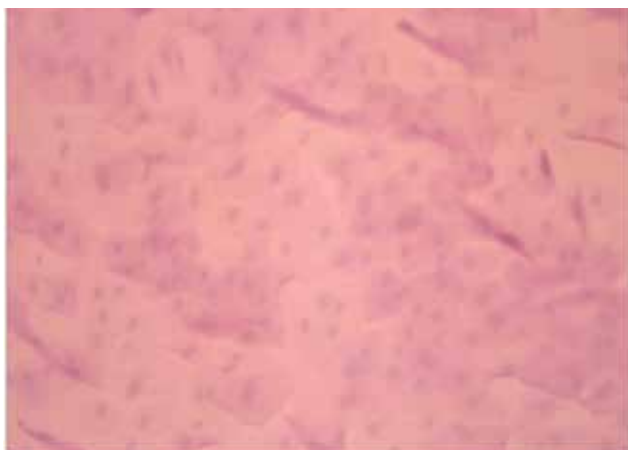


Figura 7. Aspecto de la citología por impresión conjuntival en un ojo con SOS.

>312mOsm/L, Farris obtuvo una sensibilidad del 25% y una especificidad del 100%.

LACTOFERRINA + OSMOLARIDAD (EN SERIE)

Para estudiar la sensibilidad y especificidad de esta batería, se usaron como criterios de corte > 0,9 mg/mL para la lactoferrina y una osmolaridad > 312 mOsm/L, obteniendo un 35% y un 100%, respectivamente.

CONCLUSIÓN

Existe un gran número de tests para la evaluación de la superficie ocular y el diagnóstico del SOS. Sin embargo, el uso de muchos de ellos no está generalizado. La baja especificidad y sensibilidad que tienen algunos de estos tests, o la dificultad para la realización en la clínica diaria que presentan otros, hacen que finalmente los profesionales se limiten a realizar los más sencillos, como test de Schirmer, hilo rojo fenol, TBUT..., a pesar de no tener capacidad diagnóstica suficiente por sí solos.

Las baterías de tests, siempre realizando las menos invasivas en primer lugar, proporcionan una mayor capacidad diagnóstica que la obtenida con los tests de manera individual. Por este motivo, y hasta que no se encuentre un único test diagnóstico para esta patología, se debe recurrir a la combinación de diferentes tests y al correcto análisis de los resultados obtenidos, para hacer que el diagnóstico de SOS sea lo más correcto posible. En la **Tabla 4** se muestra un pequeño resumen de algunas de las pruebas y baterías expuestas en esta revisión. ↷

Bibliografía

1. Tabbara KF, Okumoto M. Ocular ferning test. A qualitative test for mucus deficiency. *Ophthalmology*. 1982;89:712-714.
2. Rolando M. Tear mucus ferning test in normal and keratoconjunctivitis sicca eyes. *Chibret International Journal of Ophthalmology*. 1984;2:32-41.
3. Albach KA, Lauer M, Stolze HH. Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca in rheumatoid arthritis. The value of various tests. *Ophthalmologie*. 1994;91:229-234.
4. Norn M. Quantitative tear ferning. Clinical investigations. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994;72:369-372.
5. Pensyl CD, Dillehay SM. The repeatability of tear mucus ferning grading. *Optom Vis Sci*. 1998;75:600-604.
6. Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *Ocul Surf*. 2005;3:81-95.
7. Mastman GJ, Baldes EJ, Henderson JW. The total osmotic pressure of tears in normal and various pathologic conditions. *Arch Ophthalmol*. 1961; 65:509-513.
8. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol*. 1978;96:677-681.
9. Yildiz EH, Fan VC, Banday H, Ramathanan LV, Bitra RK, Garry E, Asbell PA. Evaluation of a new tear osmometer for repeatability and accuracy, using 0.5-microL (500-Nanoliter) samples. *Cornea*. 2009;28:677-680.
10. Tornheim PA. Use of a vapor pressure osmometer to measure brain osmolarity. *J Neurosci Methods*. 1980;3:21-35.
11. Benelli U, Nardi M, Posarelli C, Albert TG. Tear osmolarity measurement using the TearLab Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010;33:61-67.
12. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:4309-4315.
13. Farris RL. Tear osmolarity- a new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 1994;350:495-503.
14. Wu K, Zhang Y. Clinical application of tear proteomics: Present and future prospects. *Proteomics Clin. Appl*. 2007;1:972-982.
15. Farris RL. Tear analysis in contact lens wearers. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1985;83:501-545.
16. Avisar R, Menache R, Shaked P, Rubinstein J, Savir H. Lysozyme content of tears in patients with Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Am J Ophthalmol*. 1979;87:148-151.
17. Van Bijsterveld OP. Proceedings: The lysozyme agar diffusion test in the sicca syndrome. *Ophthalmologica*. 1973;167:429-432.
18. Luise VP, Tabbara KF. Quantitation of tear lysozyme levels in dry-eye disorders. *Arch Ophthalmol*. 1983;101:634-635
19. Masson PL, Heremans JF, Dive C. An iron binding protein common to many external secretions. *Clin Chim Acta*. 1966; 14:735-739.
20. Arnold RR, Cole MF, McGhee JR. A bactericidal effect for human lactoferrin. *Science*. 1977;197:263-265.
21. Conneely OM. Antiinflammatory activities of lactoferrin. *J Am Coll Nutr*. 2001;20:389S-395S.
22. Kijlstra A, Jeurissen SH, Koning KM. Lactoferrin levels in normal human tears. *Br J Ophthalmol*. 1983;67:199-202
23. Danjo Y, Lee M, Horimoto K, Hamano T. Ocular surface damage and tear lactoferrin in dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994;72:433-437.
24. Murube-del-Castillo J, Cortes-Rodrigo MD. Eye parameters for the diagnosis of xerophthalmos. *Clin Exp Rheumatol*. 1989;7:145-150.
25. Nakamura Y, Sotozono C, Kinoshita S. Inflammatory cytokines in normal human tears. *Curr Eye Res*. 1998;17:673-676.
26. Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, Chen D, Wei Y, Asbell PA. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients. *Cornea*. 2009;28:1023-1027.
27. Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, Fernández I, Carreño E, García-Vázquez C, Herreras JM, Calonge M. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis*. 2010;19:862-873.
28. Fulton RJ, McDade RL, Smith PL, Kienker LJ, Kettman JR, Jr. Advanced multiplexed analysis with the FlowMetrix system. *Clin Chem*. 1997;43:1749-1756.
29. Jeehee K. The use of vital dyes in corneal disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000; 11:241-247.
30. Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose Bengal staining. *Ophthalmology*. 1992; 99:605-617.
31. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*. 2004;23:272-285.
32. Norn MS. Vital staining of the cornea and conjunctiva; with a mixture of fluorescein and rose bengal. *Am J Ophthalmol*. 1967;64:1078-1080.
33. Kim J, Foulks GN. Evaluation of the effect of lissamine green and rose bengal on human corneal epithelial cells. *Cornea*. 1999;18:328-332.
34. Goren MB, Goren SB. Diagnostic tests in patients with symptoms of keratoconjunctivitis sicca. *Am J Ophthalmol*. 1988;106:570-574.
35. Norn MS. Lissamine green. Vital staining of cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1973;51:483-491.
36. Khurana AK, Chaudhary R, Ahluwalia BK, Gupta S. Tear film profile in dry eye. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991;69:79-86.
37. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1969;82:10-14.
38. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003;22:640-650.
39. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J*. 1995;21:221-232.
40. Terry RL, Schnider CM, Holden BA, et al. CCLRU standards for success of daily and extended wear contact lenses. *Optom Vis Sci*. 1993;70:234-243.
41. Efron N. Grading scales for contact lens complications. *Ophth Physiol Opt*. 1998;18:182-186.
42. Wolffsohn JS. Incremental nature of anterior eye grading scales determined by objective image analysis. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1434-1438.
43. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol*. 1977;84:798-801.
44. Thatcher RW, Darougar S, Jones BR. Conjunctival impression cytology. *Arch Ophthalmol*. 1977;95:678-681.

45. Lopin E, Deveney T, Asbell PA. Impression cytology: recent advances and applications in dry eye disease. *Ocul Surf*. 2009;7:93-110.
46. Calonge M, Diebold Y, Sáez V, Enríquez de Salamanca A, García-Vázquez C, Corrales RM, Herreras JM. Impression cytology of the ocular surface: a review. *Exp Eye Res*. 2004;78:457-472.
47. Tunc M, Yildirim U, Yuksel H, Cheng X, Humayun M, Ratner B. Conjunctival impression cytology by using a thermosensitive adhesive: polymerized N-isopropyl acrylamide. *Cornea*. 2009;28:770-773.
48. Barbaro V, Ferrari S, Fasolo A. Evaluation of ocular surface disorders: a new diagnostic tool based on impression cytology and confocal laser scanning microscopy. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:926-932.
49. Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM, Dikstein S, Bron AJ. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer. *Curr Eye Res*. 1993;12:247-254.
50. Versura P, Profazio V, Campos EC. A critical look at meibometry as a means to monitor Meibomian gland function. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88, 0-0
51. Tapie R. Etude biomicroscopique des glandes de meibomius. *Ann Oculistique*. 1977; 210:637-648.
52. Mathers WD, Daley T, Verdick R. Video imaging of the meibomian gland. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:448-449.
53. Robin JB, Jester JV, Nobe J, Nicolaidis N, Smith RE. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology*. 1985;92:1423-1426.
54. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimamura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology*. 1998;105:1485-1488.
55. Arita R, Itoh K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology*. 2008;115:911-915.
56. Minsky M. Memoir on inventing the confocal scanning microscope. *Scanning*. 1988;10:128-138.
57. Cavanagh HD, Jester JV, Essepian J, Shields W, Lemp MA. Confocal microscopy of the living eye. *CLAO J*. 1990;16:65-73.
58. Benítez del Castillo J, , Wasfy MA, Fernandez C, Garcia-Sanchez J. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:3030-3035.
59. Hong J, Zhu W, Zhuang H, et al. In vivo confocal microscopy of conjunctival goblet cells in patients with Sjogren's syndrome dry eye. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:1454-1458.
60. Ibrahim OM, Matsumoto Y, Dogru M, Adan ES, Wakamatsu TH, Goto T, Negishi K, Tsubota K. The efficacy, sensitivity, and specificity of in vivo laser confocal microscopy in the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology*. 2010;117:665-72.
61. W.L. Hughes, Conjunctivochalasis, *Am J Ophthalmol*. 1942;25: 48-51.
62. Höh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW. Lid-parallel conjunctival folds are a sure diagnostic sign of dry eye. *Ophthalmologie*. 1995;92:802-808.
63. Schirra F, Hoh H, Kienecker C, Ruprecht KW. Using LIPCOF (lid-parallel conjunctival fold) for assessing the degree of dry eye, it is essential to observe the exact position of that specific fold. *Adv Exp Med Biol*. 1998;438:853-858.
64. Veres A, Tapasztó B, Kosina-Hagyó K, Somfai GM, Németh J. Imaging lid-parallel conjunctival folds with OCT and comparing its grading with the slit lamp classification in dry eye patients and normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jan 31. (Epub ahead of print)
65. Pult H, Sickenberger W. LIPCOF and contact lens wearers - A new tool of forecast subjective dryness and degree of comfort of contact lens wearers. *Contactologia*. 2000;22:74-79.
66. Pult H, Purslow C, Berry M, Murphy PJ. Clinical tests for successful contact lens wear: relationship and predictive potential. *Optom Vis Sci*. 2008;85:924-929.
67. Korb DR, Herman JP, Greiner JV, et al. Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens: Science & Clinical Practice* 2005;31:2-8.
68. Korb DR, Herman JP, Blackie CA, Scaffidi RC, Greiner JV, Exford JM, Finne- more VM. Prevalence of lid wiper epitheliopathy in subjects with dry eye signs and symptoms. *Cornea*. 2010;29:377-83.