

SUPERFICIE OCULAR

SUPERFICIE OCULAR
SUPERFICIE OCULAR
SUPERFICIE OCULAR
SUPERFICIE OCULAR
SUPERFICIE OCULAR



ÍNDICE

| | |
|--------------------------------|----|
| DEFINICIÓN | 1 |
| ETIOPATOGENIA - FISIOPATOLOGÍA | 3 |
| FACTORES HORMONALES | 6 |
| FACTORES NEUROHUMORALES | 8 |
| FACTORES INMUNOLÓGICOS | 8 |
| CLASIFICACIÓN | 10 |
| Clasificación etiológica | 11 |
| Clasificación clínica | 16 |
| Clasificación fisiopatológica | 16 |
| SINTOMATOLOGÍA | 17 |
| DIAGNÓSTICO | 17 |
| TRATAMIENTO | 23 |
| ■ Bibliografía | 31 |

Eva Vico y José Manuel Benítez del Castillo
Unidad de Superficie e Inflamación Ocular
Hospital Clínico San Carlos
Madrid

DEFINICIÓN

El concepto de "ojo seco" ha cambiado mucho a lo largo de los años. Ya en la Grecia clásica se denominaba "xeroftalmía", es decir "ojo seco", a los casos graves de sequedad ocular absoluta con córnea blanca, vascularizada y ceguera corneal. La segunda edad del ojo seco ocupa *grosso modo* la segunda mitad del siglo XIX y primera mitad del XX. Es en esta época cuando comenzaron a diagnosticarse sequedades oculares moderadas a las que se les aplicaron diversos nombres como "xerosis epithelialis", "keratitis filamentosa", "keratitis filiforme", "keratopatía punctata", "keratitis sicca" o "keratoconjuntivitis sicca". En la primera mitad del siglo XX empezó a utilizarse el término de Síndrome de Sjögren para denominar a esta entidad y los pacientes portadores de sequedad ocular eran etiquetados con dicha enfermedad. En la actualidad, sin embargo, se sabe que sólo un limitado porcentaje de los pacientes con sequedad ocular presentan este síndrome. En la segunda mitad del siglo XX se entra en una tercera etapa con el descubrimiento del ojo seco "leve". Uno de los factores que más ha influido en su descripción ha sido el mejor conocimiento sobre las diferentes estructuras que forman parte de la superficie ocular que poseemos

en nuestros días, así como los avances sobre la bioquímica-biofísica de la lágrima y el perfeccionamiento de las pruebas diagnósticas. En el momento actual algunos dacriólogos dan un cuarto paso y aunque haya una lágrima cuantitativamente normal, hablan de ojo seco cuando hay déficits cualitativos de la misma como disminución de cualquier componente necesario para el correcto mantenimiento de la superficie ocular.

Por lo tanto, se podría definir el síndrome de ojo seco como un grupo heterogéneo de enfermedades en las que la película lagrimal, bien sea por alteraciones cualitativas o cuantitativas, no consigue mantener una adecuada homeostasis de la superficie ocular.

Hoy se sabe que el ojo seco es una de las patologías más frecuentes de la oftalmología, aunque afortunadamente sólo raramente es muy grave.

Según Murube, el término de "ojo seco" se aplica a cuatro conceptos distintos: a un síntoma, a un signo, a una enfermedad y a un síndrome.

Como *síntoma* es la sensación subjetiva de falta de lágrima en la cuenca lagrimal, manifestada por roce, picor y falta de lubricación.

Como *signo* es la manifestación clínica objetiva de falta de lágrima en la película lagrimal.

Como *enfermedad* se trata de la condición mórbida del aparato ocular que se manifiesta por la falta de secreción de lágrimas; tal es el caso de exocrinopatías autoinmunes, penfigoides, envejecimiento, avitaminosis A o en parálisis faciales.

Como *síndrome* el ojo seco es una manifestación de características fenotípicas y clínicas muy variadas que afectan a diversas partes del cuerpo, de las que la más notoria para el oftalmólogo es la sequedad ocular, y que éste ha aplicado a los Síndromes de Sjögren.

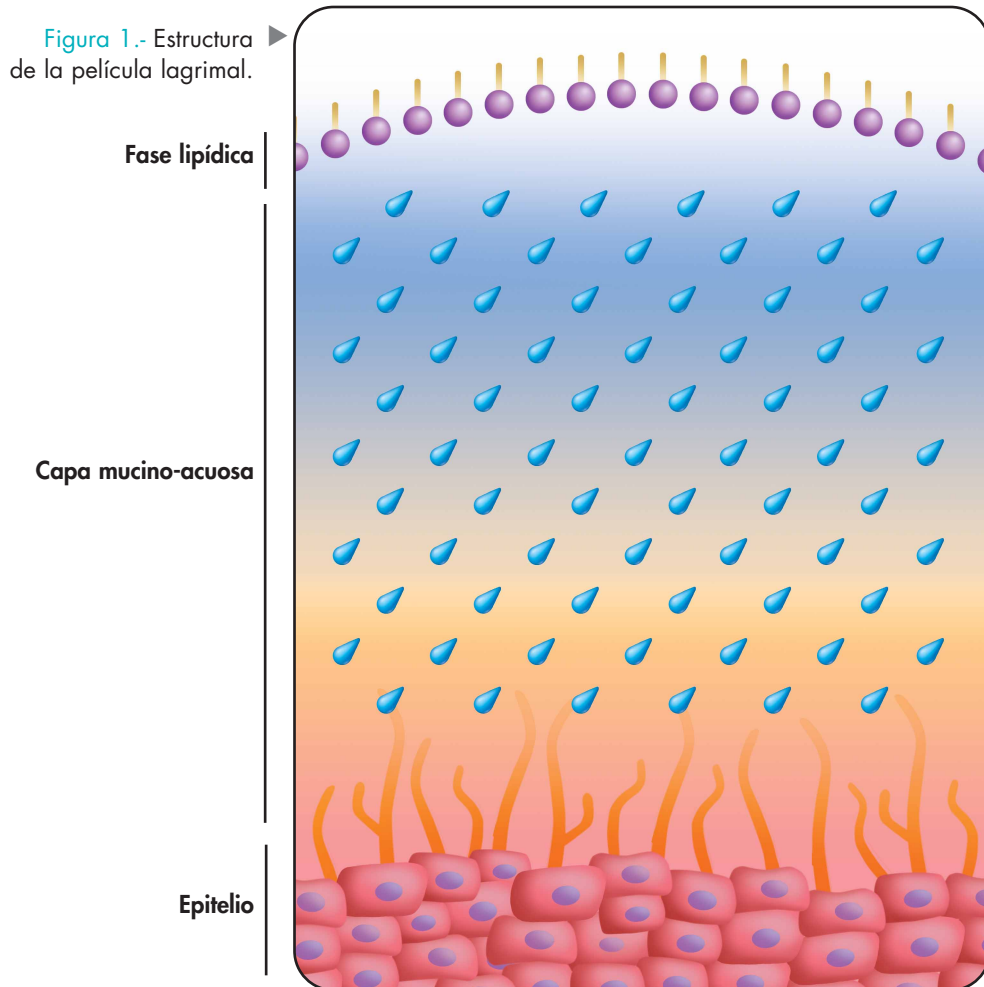
ETIOPATOGENIA - FISIOPATOLOGÍA

La película lagrimal que se distribuye sobre la superficie epitelial de la conjuntiva y de la córnea tiene un espesor de 5 a 30 micras y está constituida por tres capas relacionadas entre sí, cada una producida por una porción diferente del ojo:

- La capa lipídica.
- La capa acuosa.
- La capa mucosa.

La **capa lipídica** supone el 0,02% de la lágrima y es una delgadísima película compuesta en su mayoría por lípidos de baja polaridad, concretamente por ésteres de cera y colesterol, así como trazas de triglicéridos, que se sitúan en la parte anterior de la capa. El resto son lípidos de alta polaridad como glicolípidos, ácidos grasos libres, alcoholes alifáticos y pequeñas cantidades de lecitinas, que están localizadas en la parte profunda de la capa, orientando sus moléculas paralelas unas a otras, con el grupo polar hacia la fase acuosa y la cadena hidrocarbonada hacia los componentes lipídicos de baja polaridad.

El espesor de esta capa varía constantemente, ya que cuando los párpados se cierran, las moléculas lipídicas no se deslizan por debajo de los mismos, sino que se comprimen y se superponen unas a otras, pudiendo alcanzar la capa un espesor mucho mayor.



La secreción de estos lípidos viene dada por las glándulas de Meibomio y en menor medida por las glándulas de Zeiss y de Moll.

Existen diversos factores capaces de ejercer un papel sobre la secreción lipídica de estas glándulas:

1. Factores mecánicos asociados al parpadeo.
2. Factores sensoriales asociados a los sistemas simpático y parasimpático.
3. Factores hormonales como el estímulo androgénico.

Las funciones de la capa lipídica son:

- a) La función más importante es retrasar la evaporación de la capa acuosa.
- b) Además, la presión que ejerce sobre la capa acuosa ayuda a que ésta se extienda sobre la capa mucínica. Esta misma presión, que aumenta al engrosar su espesor durante el cierre de los párpados, impide que la fase acuosa se derrame al parpadear.
- c) Igualmente, la capa de lípidos disminuye la tensión superficial de la lágrima. Esto a su vez aporta agua dentro de la película lagrimal y hace más gruesa la fase acuosa.

- d) Por otro lado, se sabe que la estabilidad de la película lagrimal, al igual que el grado de evaporación de la fase acuosa, están relacionados con la estructura de la capa de lípidos, siendo mejor cuanto mayor sea la concentración de lípidos polares.
- e) Lubrifica los párpados mientras pasan sobre la superficie del globo del ojo.

La capa acuosa constituye el 99,8% de la lágrima. Está formada fundamentalmente por la secreción de las glándulas principal y accesoria y en menor proporción por líquido atraído por la hiperosmolaridad de la lágrima de las paredes de la cuenca lagrimal.

La glándula lagrimal principal está situada en el ángulo superoexterno de la órbita.

Las glándulas accesorias son las de Krause, situadas en los fórnix conjuntivales, y las de Wolfring, situadas en la conjuntiva del párpado superior por encima del tarso.

La porción acuosa de la lágrima contiene lactoferrina, lisozima, sales orgánicas y glucosa.

La secreción de esta capa de la lágrima depende de una compleja serie de reacciones donde sustancias estimulantes interactúan con receptores de la membrana basal de las células acinares y de los conductos de las glándulas lagrimales. Prácticamente, toda la inervación aferente de la glándula lagrimal depende del nervio lagrimal, rama oftálmica del trigémino, a través de terminaciones parasimpáticas.

La secreción basal de la lágrima, que se produce de forma constante a lo largo del día y de la que depende el mantenimiento de la película precorneal, está producida por las glándulas accesorias. La secreción refleja, ante estímulos irritativos externos o estímulos sensoriales centrales, tiene lugar a cargo de la glándula principal. La vía aferente por la que se transmite el estímulo es el trigémino y la eferente el séptimo par.

Las funciones principales de la capa acuosa son tres:

- a) Nutrición del epitelio corneal. Suministra oxígeno atmosférico al mismo ya que es avascular.
- b) Protección inmunológica-antibacteriana.
- c) Función refractiva.
- d) Lava y elimina detritus.

La capa mucosa constituye el 0,2% de la lágrima. Está en íntimo contacto con el epitelio córneo-conjuntival y posee una estructura bilaminar: el manto mucoso más interno es muy delgado y el manto más externo es más grueso. Las glándulas mucínicas se encuentran esparcidas por casi toda la conjuntiva, tanto la que tapiza la superficie anterior del ojo como la posterior del párpado. Están formadas aproximadamente por un millón y medio de células caliciformes aisladas o concentradas en las criptas de Henle y las glándulas de Manz. Esta capa se prolonga dentro de la capa acuosa a través de prolongaciones que constituyen una verdadera malla mucosa dentro de la misma. Sus propiedades hidrofílicas crean una superficie humedecida sobre el epitelio corneal.

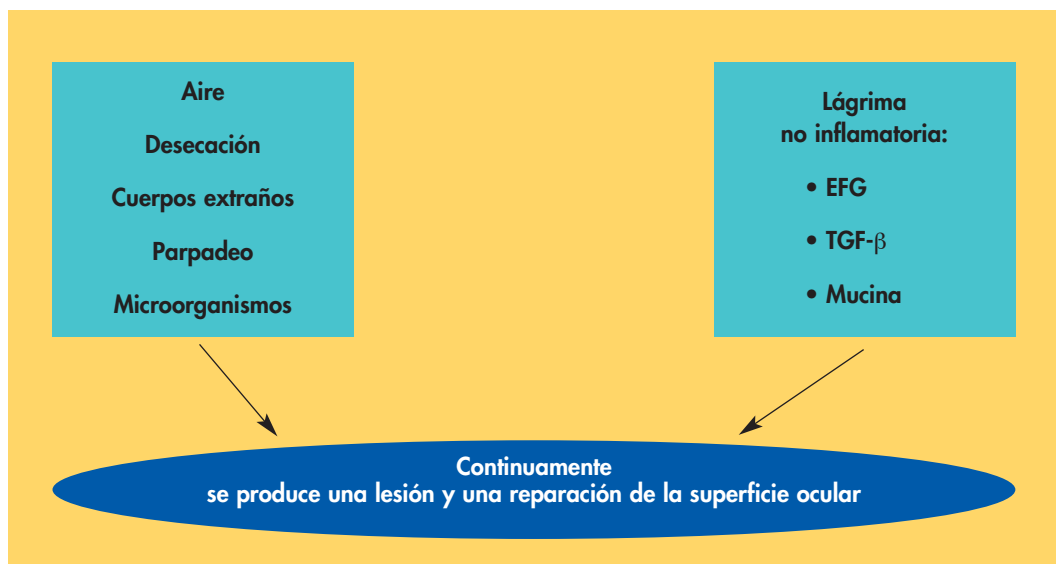
Hoy en día se conocen al menos 8 mucinas diferentes existentes en la superficie ocular. Unas son de membrana y otras solubles.

Las dos funciones más importantes de esta capa son:

- a) Permitir que la superficie epitelial esté mojada gracias a su efecto surfactante que hace disminuir la tensión superficial de la capa acuosa.

- b) Protección física inmunológica ante agentes infecciosos, pues actúa como una malla pegajosa.

La superficie ocular está sometida continuamente a múltiples agresiones como fuerzas de cizallamiento durante el parpadeo, factores ambientales como corrientes de aire, baja humedad ambiental que produce sequedad, microorganismos tanto bacterianos como virales y a la agresión por cuerpos extraños. En condiciones normales la superficie ocular permanece intacta y es capaz de reparar las alteraciones producidas por todos estos agentes. Esto es posible gracias a la presencia de sustancias tróficas y a la ausencia de mediadores inflamatorios en la película lagrimal que recubre la superficie ocular. Algunas proteínas de la lágrima como la IgA, la lactoferrina, la lisozima y factores de crecimiento como el TGF- β y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) son imprescindibles a unas concentraciones adecuadas para el mantenimiento de una superficie ocular normal. Igualmente la capa de mucina secretada por las células conjuntivales constituyen un mecanismo de defensa importante contra algunos microtraumas.



▲ Figura 2.

Cuando se estimula la superficie ocular se desencadena una serie de señales neurales que conducen a la secreción del componente acuoso de la lágrima y posiblemente también a la secreción de mucina y lípidos.

En la actualidad, las hipótesis sobre la etiopatogenia del síndrome del ojo seco más aceptadas son:

- La que destaca el papel de los factores hormonales y sobre todo de los andrógenos.
- La que confiere más relevancia al papel de los factores neurohumorales.
- La que se basa en los factores inmunológicos.

FACTORES HORMONALES

Casi todas las hormonas, entre ellas la tiroxina e insulina, han sido relacionadas de uno u otro modo con la producción lagrimal. Sin embargo, son las hormonas sexuales las que parecen jugar un papel más importante en la producción de lágrima.

Los tres tipos de dacrioglándulas están influidos por hormonas sexuales como se expone:

- Las glándulas lagrimales acuosas necesitan de los andrógenos para su trofismo y secreción. Los lacrimocitos tienen receptores para la 5-alfa-reductasa, enzima que convierte la testosterona y la dehidroepiandrosterona en 5-alfa-dihidrotestosterona. Azzarolo A. et al en 1995 encontraron que si se les practicaba a ratas hembra una hipofisectomía, sus glándulas lagrimales se atrofiaban parcialmente y que este hecho se podía prevenir si se les administraba dihidrotestosterona.
- Las glándulas secretoras de mucina tienen receptores de andrógenos y estrógenos.
- Las glándulas secretoras de lípidos son muy dependientes del influjo androgénico. Así, en situaciones como el envejecimiento o la menopausia en las que hay insuficiencia androgénica, su secreción disminuye. Al igual que ocurre con otras glándulas sebáceas, presentan ARNm receptor de andrógenos, 5-alfa-reductasa y proteína receptora de andrógenos.

Estrógenos

Algunos autores afirman que los estrógenos mejoran la sequedad ocular y que el tratamiento tópico con los mismos aumenta la secreción de las glándulas lagrimales (valorado con test de Schirmer) y disminuye el BUT. Según Carlsten H. et al, el tratamiento con fármacos inhibidores de los estrógenos como el tamoxifen o el clomiphene disminuyen la secreción lagrimal.

Sin embargo, la opinión actual más extendida es que la disminución de estrógenos no es la causa directa de ojo seco, y que el tratamiento con estrógenos no supone un beneficio demostrable.

En lo que respecta a las glándulas secretoras de lípidos, parece que los estrógenos disminuyen la secreción meibomiana.

Prolactina

Los altos niveles de prolactina, que acontecen durante la gestación y la lactancia, disminuyen la secreción de las glándulas lagrimales.

Progesterona

Se cree que es útil en el ojo seco no por su acción secretora sino por su acción antiinflamatoria, por eso se utiliza en ocasiones como tratamiento del ojo seco fármacos como la medroxiprogesterona.

Andrógenos

Los andrógenos son una de las hormonas reguladoras de las glándulas lagrimales más potentes.

La producción sistémica de los mismos está directamente relacionada con la producción glandular del flujo acuoso. Además, regula la estructura anatómica y la susceptibilidad a la enfermedad de la glándula lagrimal, concretamente a su inflamación.

La disminución de la producción sistémica de andrógenos causa una regresión de la glándula lagrimal que ocasiona una sequedad ocular secundaria a una insuficiencia acuosa. Se

sabe que los andrógenos disminuyen con la edad, con el embarazo, la lactancia, menopausia, toma de antiandrógenos y anticonceptivos estrogénicos y estas situaciones se asocian con hiposecreción de las glándulas acuosas.

Azzarolo AM. et al en 1997 demostraron que la privación de andrógenos, como ocurre tras la ovariectomía, conduce a la atrofia de las glándulas lagrimales y también parece estar asociado con la reducción en el tamaño de las células acinares, con la necrosis de las mismas y con la presencia de amplias zonas de degeneración de estas células.

Por otro lado, los andrógenos sistémicos también actúan sobre las glándulas de Meibomio, y por tanto sobre la producción lipídica de la lágrima. Cuando sus niveles son altos mejoran la cantidad y la calidad de la secreción meibomiana. Por el contrario, su disminución puede causar sequedad ocular secundaria a una insuficiencia lipídica de la lágrima, con la consiguiente evaporación de la misma. Se ha demostrado que la administración de antiandrógenos del tipo del acetato de ciproterona reduce la secreción meibomiana y que en la orquiectomía estas glándulas no disminuyen la cantidad de lípidos que producen, sino su calidad, disminuyendo los ácidos grasos de cadena larga.

Aparte de la función estimuladora, los andrógenos tienen un papel antiinflamatorio tanto por acción directa como por disminuir la agresión autoinmune (inmunomodulador).

Se ha visto en modelos animales de Síndrome de Sjögren que el tratamiento con andrógenos suprime de forma espectacular la inflamación y aumenta de forma significativa la actividad funcional del tejido glandular, aumentando la cantidad de lágrima y aliviando los signos y síntomas del ojo seco.

Sullivan DA. et al en 1999 publicaron que el déficit de andrógenos propicia la progresión del Síndrome de Sjögren y la inflamación glandular asociada, así como la disfunción de las glándulas de Meibomio y el ojo seco. Sin embargo, la insuficiencia de andrógenos aislada no produce inflamación de la glándula lagrimal, propia del Síndrome de Sjögren, o la deficiencia acuosa de la lágrima en sujetos sin enfermedad autoinmune.

FACTORES NEUROHUMORALES

Los factores neurohumorales participan en la producción glandular lagrimal del flujo acuoso.

El polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y otros neuropéptidos pueden estimular la secreción lagrimal del flujo acuoso a través del sistema nervioso autonómico. La inhibición de dicha inervación puede dar lugar a una atrofia glandular.

La rica inervación colinérgica de la glándula lagrimal principal y la existencia de receptores muscarínicos M3 son índice de la importancia que el tratamiento estimulador de los mismos tiene en la terapia del ojo seco Sjögren.

FACTORES INMUNOLÓGICOS

En 1982, Török M. et al encontraron una serie de cambios morfológicos en el epitelio conjuntival de pacientes con ojo seco que eran compatibles con los fenómenos inflamatorios que en ellos acontecen. Estos cambios consistían en estratificación de las células epi-



▲ **Figura 3.-** La disfunción de las glándulas de Meibomio acompaña a los ojos secos hiposecretores, por lo que es importante la higiene palpebral.

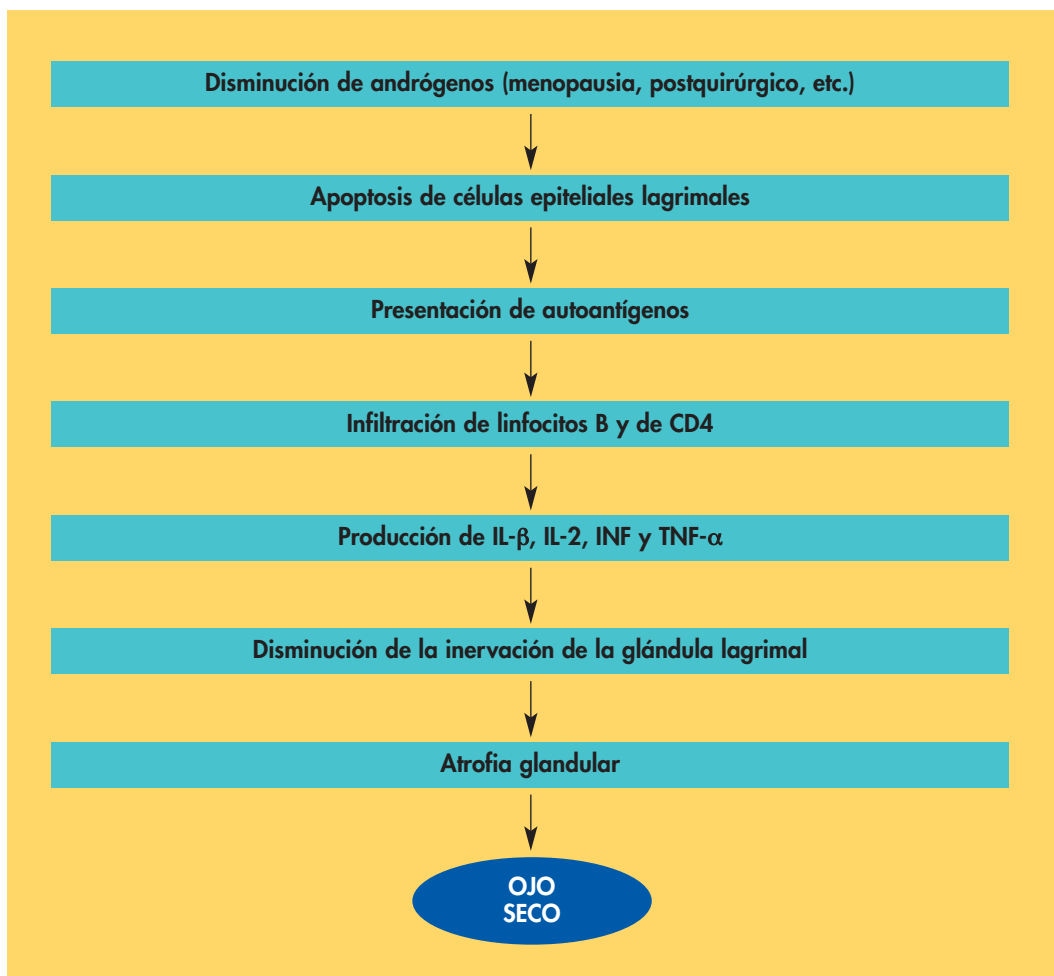
teliales y elongación de las mismas, disminución en el número de micropliegues, disminución en el número de células caliciformes e inflamación crónica de la membrana basal. La disminución en el número de células caliciformes era evidente sólo en presencia de infiltración de células inflamatorias, mientras que su número era normal cuando el epitelio estaba intacto. El tejido conectivo subepitelial mostraba infiltración por células inflamatorias, sobre todo linfocitos y células plasmáticas. También existía un exceso de mucina evidente en las células caliciformes en los primeros estadios de la enfermedad, aunque la mayoría de estas células pasan a encontrarse vacías posteriormente. Allansmith et al relacionaron el estado de estas células caliciformes como un signo de déficit en la cantidad de moco. En definitiva, los cambios del epitelio conjuntival observados en esta enfermedad no pueden ser considerados como

específicos de la misma, pues pueden ocurrir cambios similares en relación con otros procesos inflamatorios conjuntivales independientemente del origen de la inflamación.

Pflugfelder SC. et al desarrollaron la idea de que la lágrima puede ser un substrato capaz de concentrar sustancias tóxicas y de mantenerlas en contacto con la superficie ocular y los bordes palpebrales. Este fenómeno se observa en casos de déficit del lavado como ocurre en el síndrome de ojo seco. La superficie ocular puede alterarse por diferentes mecanismos como rayos ultravioleta, bacterias, fuerzas de cizallamiento, hiperosmolaridad, producción de radicales libres, apoptosis, capaces de provocar una agresión celular que desencadena la síntesis de IL-1 β activada que estimula la síntesis de metaloproteinasa 9 (MMP-9) activada a partir de la pro-MMP-9 por las células del epitelio corneconjuntival, así como de citoquinas y mediadores derivados del ácido araquidónico. La MMP-9 activada es por sí misma responsable de un aumento de IL-1 β activada. De ahí deriva un efecto de autoalimentación del fenómeno y la creación de un verdadero círculo vicioso. La lágrima se transforma en un mediador inflamatorio. La IL-1 β activada es responsable de una disminución de la sensibilidad corneal, de alteraciones de las células y de sequedad ocular. Estas alteraciones son clínicamente visibles. Así, en los casos de sequedad ocular manifiesta, como la disfunción de las glándulas de Meibomio o el Síndrome de Sjögren, el aumento de la concentración de IL-1 β activada es proporcional a la intensidad de la queratopatía punteada superficial. Otros autores también han confirmado el papel de la lágrima como verdadero transportador de factores inflamatorios. Según Rolando esta toxicidad de la lágrima explica el hecho de que la inflamación comience a nivel nasal en casos de síndrome de ojo seco, como indican sus trabajos sobre los marcadores de la inflamación conjuntival: en efecto, la lágrima permanece más tiempo en contacto con la conjuntiva nasal durante su evacuación hacia las vías lagrimales.

Algunos autores como Stern ME. et al prefieren hablar de una teoría unificada que involucra los factores hormonales, los neurohumorales y los inmunológicos. Así, proponen que los mecanismos fisiopatológicos del ojo seco se desencadenan cuando los niveles de andrógenos sistémicos caen tres veces por debajo de los niveles necesarios para mantener la función secretora de la glándula y un ambiente no inflamatorio. En estas condiciones se produce una inflamación de las glándulas lagrimales y de la superficie ocular con secreción de citoquinas proinflamatorias que interfieren con las terminaciones neuronales normales y conduce a un lagrimeo reflejo. Por otro lado tienen lugar una serie de cambios atróficos del tejido glandular con apoptosis celular que favorecen la presentación de antígenos en la

superficie (autoantígenos) de las células acinares a los linfocitos CD4 y aumenta la infiltración linfocitaria de la glándula así como la respuesta autoinmune. De esta forma tiene lugar la expresión de moléculas de histocompatibilidad de tipo II en las células de los acinos de la glándula lagrimal, las cuales pueden actuar como células presentadoras de antígenos a los linfocitos T-Helper. La diferenciación y proliferación de estos linfocitos, además de la posterior activación de los linfocitos B, trae consigo una infiltración linfocitaria T y B en la glándula lagrimal. Los linfocitos T y B producen citoquinas, tales como el TGF- β 1 y 2, IL-1a y b, TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-10. Éstas dan lugar a más fenómenos inflamatorios de la superficie ocular que pueden producir como resultado una hiperplasia celular, una metaplasia celular escamosa y una pérdida de células caliciformes.



▲ Figura 4.

CLASIFICACIÓN

Un paciente con ojo seco puede ser definido por tres parámetros atendiendo a su etiología, a su gravedad o al tipo de dacrioglándula afectado. Correspondiendo a estas tres características se expondrán a continuación cuatro clasificaciones: la clasificación etiológica, la clasificación de la gravedad y la clasificación fisiopatológica utilizadas por Murube J., así como la clasificación publicada por Lemp MA. en 1995.

Clasificación etiológica

Dada la gran variedad de ojos secos existentes y la dificultad para clasificarlos, Murube J. utiliza el Decálogo de Familias etiológicas para agrupar de forma lógica las diferentes causas de ojo seco:

1) Etarios

La primera causa de sequedad sistémica de todas las glándulas es la vejez. El máximo de secreción lagrimal se alcanza entre los 10 años de edad y los 30, después comienza a decrecer hasta llegar a la situación límite a partir de los 60. En ausencia de cualquier patología las personas de edad tienen frecuentemente síntomas de ojo seco en circunstancias ambientales basales. Muchas de las personas que habitualmente no tienen síntomas de sequedad, cuando se les somete a cualquier sobrecarga como el simple hecho de estar frente a un ordenador o en un lugar con aire acondicionado, puede provocar síntomas de sequedad ocular. En presencia de otra patología ocular como blefaritis, conjuntivitis crónica, ingestión de diuréticos, etc., ésta puede ser la que transforme un ojo seco leve en otro más avanzado.

2) Hormonales

Todas las glándulas exocrinas se sostienen y funcionan, entre otros factores, por estímulos endocrinos, de los que los mejor conocidos son los androgénicos. Si la testosterona disminuye o no se tienen suficientes receptores de testosterona, la glándula comienza a hipofuncionar. Las mujeres, dado que poseen muy pocos andrógenos, cuando llega la menopausia y disminuye su estado androgénico pueden empezar a desarrollar sequedad ocular. El hombre, por el contrario, pasa su decadencia sexual de forma menos notoria. Entre los casos de ojo seco hormonal está el secundario al climaterio-postmenopausia, la lactancia, hipoovario, ovariectomía, el uso de anticonceptivos estrogénicos y la toma de antiandrógenos.

3) Farmacológicos

Son múltiples los fármacos capaces de producir sequedad ocular. A continuación se expone una tabla en la que se mencionan algunos de ellos.

| | |
|----------------------|--|
| <p>F. SISTÉMICOS</p> | <ul style="list-style-type: none"> • ANSIOLÍTICOS: Oxacepam, bromazepam, clordiazepóxido, clorazepato dipotásico, diacepam. • ANTIDEPRESIVOS: Imipramina, amitriptilina. • ANTIPSICÓTICOS: Fenotiazínico, butirofenona, tioridazina, amitriptilina. • ANTIPARKINSONIANOS: Biperideno, trihexifenidilo, levodopa + benserazida. • ANTIHISTAMÍNICOS: Hidroxicina, dexclorfeniramina, pseudoefedrina, guayacolato de glicérilo, cetirizina. • ANTICOLINÉRGICOS: Atropina. |
|----------------------|--|

| | |
|----------------------|---|
| <p>F. SISTÉMICOS</p> | <ul style="list-style-type: none"> • ANTIHIPERTENSIVOS ARTERIALES: Espironolactona, metildopa, clonidina, clortalidona, prazosina, furosemda. • DIURÉTICOS: Espironolactona, captopril, xipamida, clortalidona. • ANTIESTRÓGENOS: Tamoxifen. • TRANQUILIZANTES: Nitrazepam. • ANTICONCEPTIVOS. • DERIVADOS DE LA VITAMINA A: Isoretinoína, retinilpalmitato, retinilacetato, estretinato, acitretina. • TOXINA BOTULÍNICA. |
| <p>F. TÓPICOS</p> | <ul style="list-style-type: none"> • ANESTÉSICOS: tetracaína, proparacaína, benoxinato, cocaína, lidocaína. • ANTIMICROBIANOS: Neomicina, anfotericina, IDU. • ANTICOLINÉRGICOS: Atropina, escopolamina. • ALFA-ADRENÉRGICOS: Fenilefrina, nafazolina, antazolina, tetrazolina. • BLOQUEANTES BETA ADRENÉRGICOS: Timolol. |

4) Inmunológicos

Podemos distinguir dos grupos: los procesos autoinmunes a las glándulas exocrinas o Síndrome de Sjögren y los procesos inmunológicos a tejidos no exocrinos, pero que incluyen las glándulas.

El Síndrome de Sjögren se divide en dos grupos. El primario, en que se atacan a las glándulas exocrinas. También puede asociar manifestaciones no exocrinas por depósito de inmunocomplejos en diferentes tejidos dando vasculitis, hepatitis, etc. En él suelen encontrarse anticuerpos contra las ribonucleoproteínas SSA y SSB y la alfa-fodrina, así como infiltración linfocitaria de las glándulas.

Suele aparecer en mujeres de la segunda mitad de la vida y se inicia de forma subaguda o aguda como una xeroftalmía y xerostomía de intensidad media o grave, que se mantiene estacionaria o avanza de forma recurrente o continua. La xeroftalmía se inicia clínicamente por la hiposecreción de las glándulas acuosas, lo que se manifiesta en los casos moderados por inestabilidad de la película lagrimal, irritación ocular, enrojecimiento, escozor y sensación de arenilla. En los casos graves hay ulceraciones corneales estromales, vascularización y opacificación corneal y muy raramente perforación y ceguera.

En el Sjögren secundario, las exocrinopatías se añaden a conectivopatías autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso, esclerodermia, dermatomiositis, lupus, enfer-

edad mixta del tejido conectivo, tiroiditis de Hashimoto, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónicas autoinmunes, etc. Las edades de presentación son muy variables, aunque suelen darse en pacientes con edades mayores al primario, preferentemente en mujeres a partir de la quinta década de la vida y suelen tener un comienzo más lento e insidioso. La evolución de la enfermedad autoinmune asociada no se correlaciona de forma equivalente con la evolución del síndrome seco.

Algunas enfermedades infecciosas, como la infección por el virus de Epstein-Barr, parecen favorecer el ataque autoinmune contra las glándulas exocrinas.

Por otra parte está el segundo grupo de procesos inmunológicos a tejidos no exocrinos pero que incluyen las glándulas como dermatopatías que afectan la superficie ocular. Tal es el caso del penfigoide ocular cicatricial, Síndrome de Lyell, Síndrome de Steven-Johnson, etc. Estos síndromes inmunológicos son los que con más frecuencia alcanzan gravedad visual y pérdidas grandes y permanentes de la visión.

5) Hiponutricionales

La avitaminosis A produce un cuadro de sequedad ocular extremo que ya había sido descrito el siglo pasado. Las cuatro principales manifestaciones oculares de este cuadro son la sequedad ocular, las manchas de Bitot, el reblandecimiento corneal y la ceguera nocturna. En nuestro medio la causa más frecuente de avitaminosis A es el alcoholismo crónico, que provoca malabsorción intestinal.

Otros déficits que pueden cursar con ojo seco son: grados severos de deshidratación hídrica, la avitaminosis B2, la avitaminosis B12 y ferropenia y la deplección de potasio.

6) Disgenesias glandulares

Cualquiera de las tres variedades de dacrioglándulas puede verse afectada por malformaciones. Así podemos encontrar:

- Disgenesia de glándulas acuosas: alacrimia, displasia ectodérmica anhidrótica, etc.
- Disgenesia de glándulas mucínicas: aniridia, Síndrome de Bietti, etc.
- Disgenesia de glándulas lipídicas: epicantus-blefarofimosis, Síndromes del primer arco braquial, etc.

7) Inflamatorios

En este grupo se incluyen tanto las afectaciones de las glándulas acuosas (dacrioadenitis), de las mucíparas (conjuntivitis necrosantes y cicatriciales, tracoma), como de las lipídicas (blefaritis y disfunción de las glándulas de Meibomio).

8) Destrucciones por agentes físicos o químicos

La destrucción de las dacrioglándulas por estos agentes puede ocurrir por destrucción programada o accidental de las acuosas, como es el caso de la extirpación por tumores o la destrucción por radiación; de las mucínicas, debida a causticaciones químicas y térmicas o por extirpaciones quirúrgicas; o de las glándulas lipídicas como ocurre en los casos de reconstrucciones palpebrales.

9) Neurodeprivativos

Es el caso de los déficits inervacionales tanto aferentes como eferentes.

Los déficits aferentes son las anestias por lesiones del trigémino que anulan los estímulos secretorios reflejos. Esto ocurre en las secciones de la primera rama del trigémino, del ganglio semilunar o del tronco trigeminal; en las queratitis herpéticas que suelen dejar anestesia corneal; en la cirugía de LASIK porque se cortan las terminaciones nerviosas de la córnea central; por el uso de lentes de contacto, ya que separan la córnea del medio ambiental y la hacen insensible al frote; anestésicos tópicos, etc.

Los déficits eferentes ocurren en las lesiones pontobulbares, las parálisis faciales pregeniculadas, las lesiones de nervios secretorios (vidianos, ganglio esfenopalatino, lacrimal), las lesiones del simpático cervical, etc.

10) Tantálico

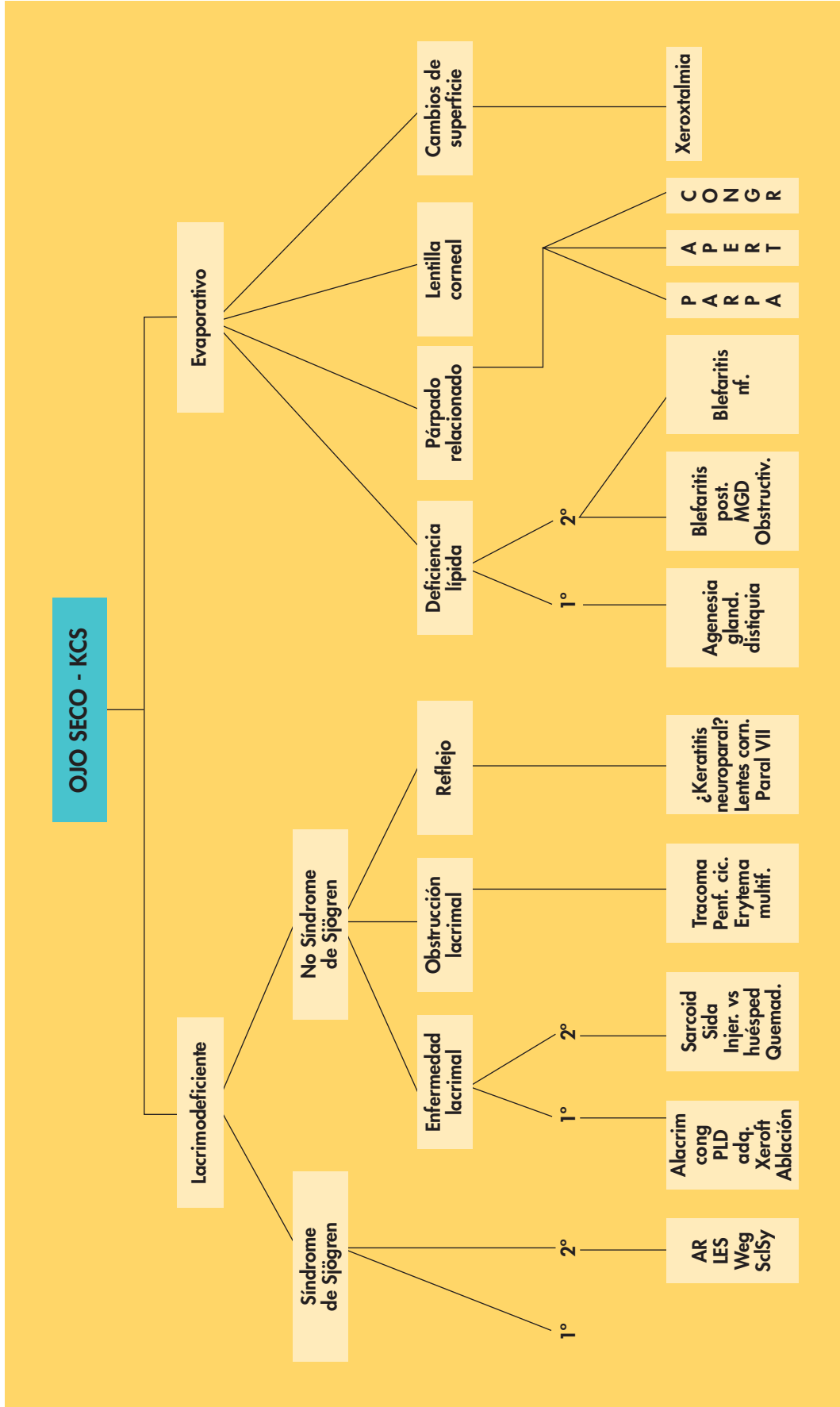
Son aquellos ojos secos que teniendo una producción lagrimal normal la córnea no puede aprovechar esa lágrima, bien porque tenga una epiteliopatía y la lágrima resbale sobre la córnea o bien porque los párpados no puedan extender la lágrima sobre la superficie corneal.

Las cinco primeras familias suelen producir sequedades multiexocrinas y las cinco últimas suelen afectar sólo a los ojos e incluso a veces a un solo ojo, o dentro de él a todos o a sólo alguno de sus tres subsistemas glandulares.

Los ojos secos etarios, hormonales y farmacológicos suelen ser leves o medios, y raramente alcanzan gravedad o producen pérdida de visión estables.

Lemp MA., por su parte, clasifica los ojos secos en:

1. Hiposecretor, y dentro de éstos distingue los debidos a Síndrome de Sjögren, tanto primario como secundario, y los no Sjögren. Estos últimos pueden deberse a enfermedad lagrimal (alacrimia, enfermedad injerto contra huésped, extirpación quirúrgica, quemaduras, etc.), obstrucción lagrimal o reflejo.
2. Síndrome de ojo seco debido a pérdidas por evaporación. La evaporación de la película lagrimal desarrolla queratitis, con el consiguiente desarrollo de sintomatología y signos oculares acompañantes. Los motivos por los que puede aparecer esta queratitis son:
 - Enfermedad de las glándulas del borde palpebral, que van a provocar una alteración de la capa lipídica y con ello una disfunción de la estructura laminar de la película lagrimal. Algunas enfermedades sistémicas pueden desencadenar este proceso: dermatitis seborreicas, rosácea, psoriasis, ictiosis.
 - Alteraciones del parpadeo que provocan exposición del ojo. Tal es el caso de la enfermedad de Graves que por la proptosis aumenta la superficie de exposición y imposibilita la presencia de una película lagrimal estable con la consiguiente desecación y queratitis; también una afectación del VII par, al disminuir el parpadeo conduce a un aumento de la evaporación por el lagofthalmos.
 - El uso de lentillas.
 - Cambios en la superficie ocular.



Clasificación clínica

Existen múltiples formas de clasificar clínicamente el ojo seco, de entre ellas posiblemente la más frecuente sea la que considera la gravedad del cuadro clínico.

Desde este punto de vista, y siguiendo a Murube, en esta enfermedad existen tres estadios.

Ojo seco leve o grado I

Se caracteriza por la presencia de síntomas de sequedad ocular ligeros como picor, sensación de sequedad y raspado, sensación de cuerpo extraño, fotofobia, mala visión que mejora al parpadear y deseo de cerrar los ojos. Se acompaña de lesiones de la superficie ocular reversibles difíciles de diagnosticar con la lámpara de hendidura, pero que sí pueden ser detectadas mediante pruebas de laboratorio como son un aumento de la osmolaridad lagrimal o una disminución de la lactoferrina. En muchas ocasiones estos síntomas no se manifiestan en condiciones basales, pero sí cuando el paciente se expone a situaciones en las que se precisa una mayor cantidad de lágrima como son la utilización de lentes de contacto, la exposición a ventiladores o aire acondicionado.

Con frecuencia este grado se confunde con otras enfermedades como conjuntivitis crónicas tanto infecciosas como alérgicas.

Ojo seco medio o grado II

Se caracteriza por la presencia de lesiones de la superficie ocular reversibles diagnosticables por la lámpara de hendidura: Tinción corneal o conjuntival positiva con fluoresceína o rosa de bengala, hiperemia de los trígonos conjuntivales, filamentos corneales, disminución del BUT, etc.

Asimismo, aparecen síntomas subjetivos de sequedad ocular como dificultad para abrir los ojos al despertarse por la mañana, hormigueo, quemazón, fotofobia, etc.

Ojo seco grave o grado III

Añade la presencia de signos irreversibles como hipoestesia corneal, leucomas corneales, neovasos, retracción de surcos lacunares, simblefaron, etc. Es decir, estas lesiones persisten y empeoran si el cuadro de sequedad ocular progresa, no desapareciendo totalmente si la secreción lagrimal mejora.

Clasificación fisiopatológica

Frecuentemente la sequedad ocular se debe a disfunción de los tres tipos de dacrioglandulas: acuosas, mucosas y lipídicas, pero si no es así desde un principio, sí lo será a lo largo de su evolución, bien por afectación primaria de todas ellas, bien por el desarrollo de un círculo vicioso que implicará paulatinamente a las tres variedades.

Esta clasificación se puede dividir en dos grandes grupos: El ojo seco por déficit glandular que a su vez incluiría el acuodeficiente, mucodeficiente y el lipodeficiente, y el

ojo seco tantálico que abarca el epiteliofático y el debido a incongruencia del globo con los párpados.

A ésta, Murube la ha denominado como clasificación AMLEI, que es aquella en la que se señala el subsistema deficitario, que viene representado por:

A: Cuando existe acuodeficiencia.

M: Cuando existe mucodeficiencia.

L: Los casos de lipodeficiencia.

E: Los ojos tantálicos por epiteliopatía.

I: Por incongruencia de los párpados con el ojo.

SINTOMATOLOGÍA

El ojo seco no es una enfermedad que pase desapercibida al paciente. Los síntomas suelen ser de sensación de cuerpo extraño, "arenilla en los ojos", sequedad ocular, fluctuaciones en la visión que dura hasta que con uno o más parpadeos se recupera una película lagrimal ópticamente idónea para la visión, epífora, ardor, prurito leve y fotofobia. La presentación de estos síntomas es muy variable. Una de las características del ojo seco es la de las grandes fluctuaciones diurnas y circunstanciales que puede tener y que se deben a factores mal determinados. Uno de los factores más importantes es la noche, ya que la secreción acuosa decae mucho al anochecer y se minimiza durante el sueño nocturno. Existen casos en los que los pacientes presentando un ojo seco severo apenas tienen síntomas debido a la hiposensibilidad causante del mismo ojo seco.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico del ojo seco existen múltiples pruebas que se pueden realizar al paciente. Sin embargo, no existe ninguna que por sí sola sea de elección para el diagnóstico de todos los tipos de ojo seco. El último objetivo del diagnóstico es tener un conocimiento de la gravedad, del subsistema afectado y de la etiopatogenia para así poder elaborar tanto una presunción terapéutica como pronóstica.

1. Anamnesis

Una buena anamnesis es muy orientativa. Es necesario conocer los síntomas subjetivos, cuándo empezaron, cómo evolucionaron, cómo se han tratado y en qué situaciones mejoran y empeoran. Son también de interés los antecedentes familiares y personales, los hábitos y el lugar de trabajo y vivienda del paciente, los tratamientos que toma por otros motivos ya que algunos de ellos pueden ser causa de ojo seco.

Existen varios cuestionarios estandarizados para el ojo seco. Algunos de los más conocidos son el de MacMonies y el de Rolando. Recientemente se ha publicado por Donate y Benítez del Castillo otro cuestionario para el diagnóstico de ojo seco, único validado en español, en el que los síntomas sobre los que se interroga al paciente son:

- Enrojecimiento ocular
- Borde de párpado inflado
- Escamas o costras en párpados
- Ojos pegados al levantarse
- Secreciones (legañas)
- Sequedad de ojo
- Sensación de arenilla
- Sensación de cuerpo extraño
- Ardor/Quemazón
- Picor
- Malestar de ojos
- Dolor agudo (pinchazos en los ojos)
- Lagrimeo
- Ojos llorosos
- Sensibilidad a la luz (fotofobia)
- Visión borrosa transitoria que mejora con parpadeo
- Cansancio de ojos o párpados
- Sensación de pesadez ocular o palpebral

Cada uno de estos síntomas se clasificará según la gravedad que tuvo durante la última semana según la siguiente escala:

0. No tiene ningún síntoma
1. Pocas veces tiene este síntoma
2. A veces tiene ese síntoma pero no le molesta
3. Frecuentemente tiene ese síntoma, le molesta, pero no interfiere en sus actividades
4. Frecuentemente tiene ese síntoma, le molesta e interfiere en sus actividades

2. Hallazgos exploratorios

Dentro de la semiología del ojo seco podemos distinguir hallazgos no biomicroscópicos y otros que se detectan con la lámpara de hendidura. Entre los primeros está:

- Falta de brillo de los ojos y mirada de aspecto triste.
- Aumento de la frecuencia del parpadeo y en algunos casos blefarospasmo.
- Restregamiento repetitivo de los ojos o necesidad de tocarlos con frecuencia.
- Necesidad de tocarse los bordes palpebrales inferiores ante la sensación de exceso de lágrima en los mismos.
- Congestión conjuntival querática y periquerática.
- Inflamación de los bordes palpebrales, etc.

Entre los hallazgos biomicroscópicos hay que prestar especial atención a:

- En la córnea deben buscarse epiteliopatías caracterizadas por opacidades, alteraciones del epitelio, pannus subepiteliales, erosiones del epitelio, queratitis punctata sobre todo en la mitad inferior y filamentos adheridos a la córnea.
- La conjuntiva expuesta suele mostrar hiperemia con inyección querática o periquerática.
- Los filamentos mucosos y/o epiteliales adheridos a la córnea están constituidos por un tipo de material resultante del acúmulo del producto de degradación glicoproteica del mucus, por deshidratación generada en la compensación osmótica desencadenada por la hiperosmolaridad de la película. En otras ocasiones estos filamentos suelen estar constituidos por material de tipo fibrinoide, que suele estar asociado a detritus celulares superficiales, sobre los que suelen asentarse microorganismos.

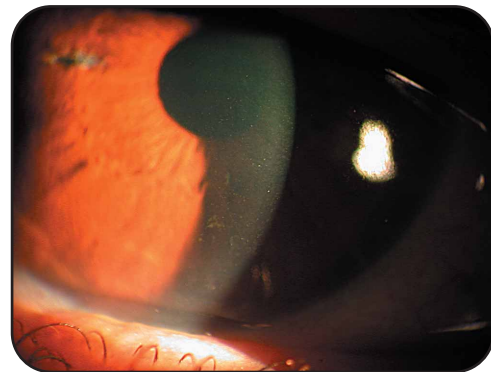
- La película lagrimal precorneal puede mostrar falta de brillo, que es indicativo de escasez de la misma. El menisco suele ser escaso. Con frecuencia hay espuma y la presencia de burbujas en los casos de blefaritis.
- Los márgenes palpebrales pueden aparecer irregulares (tilosis) por inflamaciones y meibomitis crónicas o agudas, lo que dificulta el flujo del menisco lagrimal. El margen puede estar enrojecido, con vascularización inflamatoria de vasitos de dirección antero-posterior. Sobre la superficie puede haber escamas o úlceras. También puede haber un exceso de grasa. Las bocas de las glándulas de Meibomio pueden aparecer obstruidas.

Es importante también descartar la presencia de alteraciones anatómicas conjuntivales como son las pingüéculas o los pterigion; alteraciones palpebrales con ectropiones o entropiones y trastornos exoftálmicos. Debemos explorar la motilidad ocular extrínseca para poder detectar disfunciones tiroideas y la dinámica del parpadeo con el fin de diagnosticar algunas enfermedades neurológicas.

Por último es conveniente explorar otros aspectos del organismo a parte del ojo. Se debe examinar la piel de la cara en busca de acné rosácea, dermatitis seborreica, etc.; hay que palpar las glándulas parótida, submaxilar y submandibular; examinar la boca para ver la cantidad de saliva; observar las manos para buscar signos de inflamación articular, erupciones petequiales y eczemas, etc.



▲ Figura 5.- Hiperemia conjuntival.



▲ Figura 6.- Queratopatía puntata.

3. Pruebas para el análisis cuantitativo y cualitativo de la lágrima

TEST DE SCHIRMER

Existen tres formas para la realización de esta prueba:

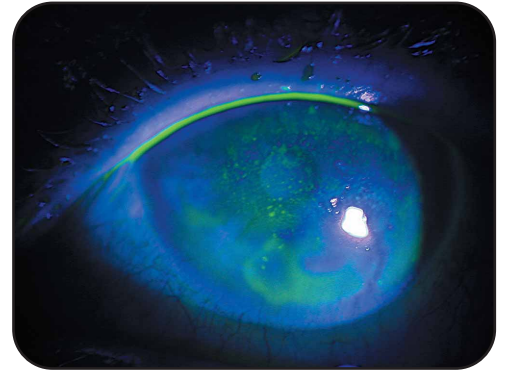
- Schirmer sin anestesia: Consiste en colocar una tira de papel de filtro en la cuenca lagrimal entre la mitad externa del párpado inferior y la conjuntiva bulbar del ojo. El paciente permanece parpadeando de forma normal durante 5 minutos. Durante la exploración no deben haber luces fuertes ni corrientes de aire. A los 5 minutos se retira la tira y se anotan los milímetros lineales humedecidos en la parte de tira no introducida tras el parpadeo. Se considera normal un valor superior a 10 mm de la tira.
- Schirmer con anestesia: Se anestesia tópicamente la cuenca lagrimal y a continuación se colocan las tiras de papel. Schirmer consideró normal mojar 15 mm o más. La prueba mide la secreción basal incrementada por el reflejo trigeminal naso-lacrimal.
- Schirmer con estimulación nasal: Es de gran utilidad a la hora de distinguir entre

pacientes con Síndrome de Sjögren de aquéllos con no Sjögren. En los pacientes no Sjögren presentan un considerable aumento secretorio lagrimal, mientras que casi no hay cambios secretorios ante la estimulación en los pacientes portadores del Síndrome de Sjögren.

PRUEBA DE ACLARAMIENTO DE FLUORESCÉINA

El colocar un marcador en el mar lagrimal y determinar su tasa de dilución para deducir la renovación de la lágrima ha dado lugar a diversas pruebas según el marcador utilizado y su procesamiento: fluoresceína medida por la tinción de una tira de Schirmer, fluoresceína medida por fluorofotometría, etc.

Uno de los procedimientos más extendidos consiste en la instilación de anestésico y fluoresceína en el fondo de saco conjuntival para posteriormente evaluar la dilución y concentración de este marcador mediante la tinción de una tira de Schirmer: tras 10 minutos de instilar el colirio se coloca la tira que se deja 1 minuto. Para evaluar el porcentaje de dilución se compara el color de la tira con la tinción original que produce la fluoresceína, expresándose la dilución como: $\times 2$, $\times 4$, $\times 8$, $\times 16$, $\times 32$, etc.



▲ Figura 7.- Tinción por fluoresceína.

Últimamente han surgido nuevos procedimientos e índices que tratan de evaluar estos aspectos, como el Tear Function Index o índice de función lagrimal, que se obtiene del test de Schirmer con anestesia y el aclaramiento lagrimal obtenido tras instilar fluoresceína, esperar 5 minutos y a continuación colocar la tira de Schirmer, que se deja durante otros 5 minutos.

OSMOLARIDAD

El estudio de la osmolaridad de la película lagrimal es de utilidad, pues sus valores son directamente proporcionales a la severidad del cuadro del ojo seco. Para su media es importante evitar la estimulación refleja por contacto con el globo ocular y con el párpado. Para este objetivo se han diseñado micropipetas en L, que permiten obtener muestras de lágrimas de un volumen de 0,1 ml en la zona del menisco lagrimal inferior. Para evitar su evaporación se coloca la muestra en un tubo con tapón sobre un lecho de hielo. La medida se lleva a cabo mediante el descenso del punto de congelación, para lo que se emplean micro-*osmómetros*. Se consideran valores normales: 304 ± 10 mOsm/l. En pacientes con ojo seco leve es de aproximadamente 320 mOsm/l, en los de moderado de 330 mOsm/l y en los graves es superior a 340 mOsm/l.

PROTEINOGRAMA

Mediante electroforesis se puede saber el contenido proteico de la lágrima a partir de una muestra de 5 ml de la misma. Existen tres picos principales desde el cátodo hasta el ánodo compuestos por las siguientes proteínas:

- Lisozima.
- Lactoferrina + inmunoglobulinas (IgE, IgA, IgG e IgM).
- Albúmina sérica + proteínas de migración rápida.

Mediante inmunodifusión radial se puede determinar la cantidad de lisozima, lactoferrina e IgA de la lágrima. En individuos con ojo seco el contenido en estas proteínas de la lágrima disminuye.

PRUEBA DE CRISTALIZACIÓN

La cristalización de la capa acuosa de la película lagrimal es un fenómeno que depende de la composición proteica, lipídica y mucosa que bajo la forma de fibrillas y filamentos se encuentran disueltos en la misma. La prueba consiste en obtener lágrimas del menisco lagrimal mediante una pipeta y colocarla en un portaobjetos, dejarla secar a temperatura ambiente durante unos 10 minutos y observar posteriormente la muestra mediante microscopía de contraste de fases. Según Rolando existen 4 tipos de cristalización que son:

Tipo I: Arborizaciones uniformes a modo de "helecho" sin espacio entre las hojas, con un tronco rígido y ramas perpendiculares al mismo ocupando todo el campo de visualización.

Tipo II: Semejante al anterior pero con hojas más pequeñas, menos ramificadas y con espacios libres entre ellas.

Tipo III: La cristalización en "helecho" va desapareciendo, y sólo se la encuentra parcialmente por sectores, con hojas muy pequeñas y escasas arborizaciones. Se observan cristales dispersos informes y grandes espacios libres.

Tipo IV: Desaparece la cristalización a modo de "helecho" y aparecen estructuras amorfas dispersas.

En la mayoría de los individuos sanos los tipos de cristalización más frecuentes son los tipos I y II; mientras que en los pacientes con ojo seco los tipos más frecuentes son los III y IV. Este test tiene muy poca utilidad práctica, pues para diagnosticar una queratoconjuntivitis seca o para valorar la estabilidad de la película lagrimal hay procedimientos más sencillos.

4. Análisis de la estabilidad de la película

TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL

También se le denomina BUT o Break-up time. Se trata del periodo transcurrido entre un parpadeo y la primera aparición de un islote de desecación corneal. Para la realización de la prueba se instila una gota de fluoresceína en el fondo del saco conjuntival inferior. A continuación se observa al paciente en la lámpara de hendidura bajo la luz de cobalto y se mide el tiempo que pasa desde la apertura palpebral hasta la aparición del punto de sequedad. Este parámetro es un buen indicador de la inestabilidad de la película lagrimal, pero no aclara cuál es el factor deficitario. El tiempo normal de ruptura de la película lagrimal debe ser superior a 10 segundos. Si no se instila fluoresceína y se observa el tiempo que tardan en hacerse borrosas las miras del queratómetro se denomina BUT no invasivo.

5. Análisis de la superficie ocular

TINCIÓN CON FLUORESCÉINA

Tras la instilación de fluoresceína podemos observar la superficie corneal desnudada de epitelio ya que este colorante tiene la capacidad de teñir las zonas de la superficie corneal donde el epitelio está ausente. Asimismo, la fluoresceína permite una mejor visualización

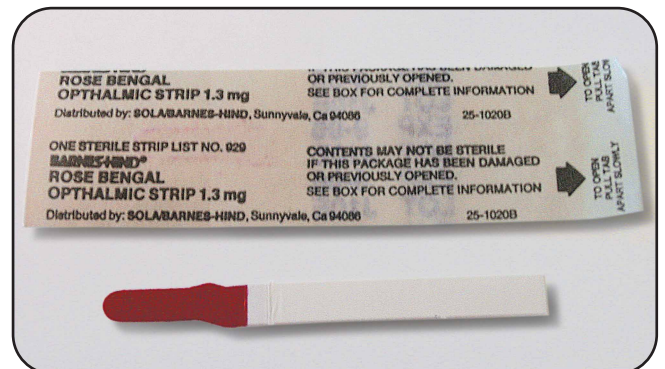
del tamaño del menisco lagrimal y de los filamentos mucosos. Para la visualización de la fluoresceína se precisa de luz azul cobalto.

ROSA DE BENGALA

Se trata de una sustancia que tiñe las células descamadas, células con tendencia a la queratinización y puntos de erosión corneal epitelial. Aunque últimamente se piensa que tiñen las células sin mucinas de superficie.

La prueba consiste en instilar rosa de bengala al 0,5% y se deja que el paciente parpadee normalmente durante medio minuto y después se lava con suero fisiológico, posteriormente se evalúa el grado de tinción producido con la lámpara de hendidura.

Tras la instilación de esta sustancia es frecuente que el paciente se queje de picor, y en estudios con animales se ha visto que produce toxicidad epitelial que aumenta con la exposición a la luz. En 1969, Van Bijsterveld tipificó esta exploración dividiendo el área bulbar expuesta en tres zonas: la corneal y los dos triángulos conjuntivales nasal y temporal. A cada una de estas tres áreas les asignó según la intensidad de tinción una, dos o tres cruces, siendo por tanto la máxima puntuación de 9 cruces.



▲ Figura 8.- Rosa de bengala.

VERDE DE LISAMINA

Es otra tinción que se ha desarrollado posteriormente al rosa de bengala introduciéndose como colorante vital en 1973. Es un derivado de la fluoresceína que presenta las mismas características de tinción que el rosa de bengala: tiñe las células degeneradas y los filamentos de moco presentes en la película lagrimal. Sin embargo presenta dos ventajas frente a éste, que son el mayor contraste de colores para vasos sanguíneos y hemorragias (verde frente a rojo) y el hecho de que no presenta reacciones adversas de intolerancia y toxicidad.

6. Pruebas histológicas

Estas pruebas se han convertido en una herramienta muy útil para el diagnóstico del ojo seco. Entre las pruebas histológicas hay que destacar la citología de impresión y la biopsia, que si bien son pruebas complementarias, sus resultados no son comparables.

El grado de afectación de la pared córneo-conjuntival indica la severidad de la enfermedad de la superficie ocular. Un ojo seco afectado únicamente en su epitelio se le considera que sufre una severidad media, mientras que cuando el tejido conectivo llega a alterarse la severidad es grave.

CITOLOGÍA DE IMPRESIÓN

El examen citológico de la superficie ocular permite evaluar la capa superficial de células de la conjuntiva. Esta prueba permite conocer la morfología celular y las alteraciones que en ella acontecen durante las enfermedades. Si bien la queratinización es fácilmente

te reconocible mediante exámenes biomicroscópicos, la metaplasia escamosa, que es fenómeno anterior a la queratinización, puede ser demostrada mediante la citología de impresión, por lo que la convierte en una prueba de gran valor para descubrir la enfermedad en sus fases más tempranas, antes de la aparición de algún signo clínico. Tiene un alto valor diagnóstico y pronóstico, teniendo especial interés en patologías como el Síndrome de Sjögren y en otras patologías inflamatorias, ya que permite evaluar la efectividad del tratamiento y la evolución de la enfermedad. Los grados de metaplasia escamosa son los siguientes:

- Grado 0:** Células epiteliales sin atipia, densidad de células caliciformes normales.
- Grado 1:** Células epiteliales sin atipia, densidad de células caliciformes disminuida.
- Grado 2:** Células epiteliales sin atipia, ausencia de células caliciformes.
- Grado 3:** Células epiteliales con queratinización escasa y precoz, relación núcleo-citoplasma alterada, ausencia de células caliciformes.
- Grado 4:** Células epiteliales con queratinización moderada, relación núcleo-citoplasma muy alterada, ausencia de células caliciformes.
- Grado 5:** Células epiteliales con queratinización avanzada, relación núcleo-citoplasma muy alterada, se observan células epiteliales enucleadas, ausencia de células caliciformes.

BIOPSIA CONJUNTIVAL

Proporciona la mejor información del estado córneo-conjuntival de la enfermedad a nivel celular. La biopsia labial puede ser necesaria para el diagnóstico del Síndrome de Sjögren.

7. Análisis hematológicos en el ojo seco

El análisis hematológico es de gran interés en pacientes con Síndrome de Sjögren. Así podemos encontrar anemia, leucopenia, linfocitosis relativa, eosinofilia, trombocitosis, trombocitopenia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, hipercreatininemia, hiper β 2-microglobulinemia, hipergammaglobulinemia generalmente de IgG y/o IgM, crioglobulinemia, presencia de inmunocomplejos circulantes, alteraciones del complemento, etc.

Respecto al HLA, en el Sjögren primario el B8 y el DR3 son positivos con mucha frecuencia; mientras que en el Sjögren secundario el DR4 es el que suele ser positivo.

Los anticuerpos séricos también pueden estar elevados, como es el caso de los Ac anti-epitelio de los conductos salivares, Ac antinucleares, Ac anti-SS-A (anti-Ro) y Ac anti-SS-B (anti-La).

TRATAMIENTO

El tratamiento del ojo seco suele ser bastante frustrante ya que la mayoría de los casos no tienen un tratamiento definitivo, pues no suelen tener tratamiento etiológico específico eficaz. Se trata por lo tanto de una enfermedad que en la mayoría de los casos va a persistir de por vida. De este modo se le debe explicar al paciente todo ello y ayudarle a aceptarlo.

1. Tratamiento ambiental

Entre las medidas higiénicas cabe mencionar el evitar las corrientes de aire, la sequedad ambiental y la contaminación.

Las corrientes de aire favorecen la evaporación de la lágrima, empeorando la sintomatología. Existen corrientes suaves que a penas son percibidas por el sistema sensorial de la piel y que no por ello son bien toleradas. Tal es el caso de los aires acondicionados, el aire caliente de hornos, etc. Son medidas útiles que debemos explicar al paciente a este respecto:

- No orientar ventiladores hacia la cara.
- Utilizar calefacciones de radiadores en vez de aire acondicionado.
- No conducir con las ventanillas abiertas.
- Usar gafas que eviten el choque directo del aire contra los ojos.

El evitar la sequedad ambiental es otro punto importante. El grado higrométrico ideal para no producir síntomas oscila entre el 35-45%. En los edificios con aire acondicionado, en los aviones y en la mayoría de las cocinas el aire contiene un grado higrométrico muy inferior al recomendado.

Entre las medidas aconsejadas para evitar la sequedad ocular está:

- Evitar ambientes secos.
- Humedecer los ambientes con humidificadores.
- Crear microclimas oculares con gafas, ya que disminuye la evaporación del ojo al protegerlo de corrientes de aire. Este efecto aumenta si las gafas se ajustan estrechamente al entorno ocular y se hace máximo cuando son herméticas.

El último aspecto que se va a mencionar dentro de las medidas ambientales es evitar la contaminación ambiental. El polvo es el contaminante sólido atmosférico más frecuente. Los pacientes con ojo seco, al tener menor cantidad de lágrima, presentan mayor dificultad para eliminar partículas de polvo que pueden entrar en los ojos y que en condiciones normales serían eliminadas por la lágrima. De este modo, esas partículas son retenidas en la superficie ocular y la irritan. Es por ello que todos los pacientes con ojo seco deben evitar las atmósferas con polvo, como son la playa y el campo cuando hace viento, el serrín de las serrías o el polvo doméstico cuando se levanta al limpiarlo.

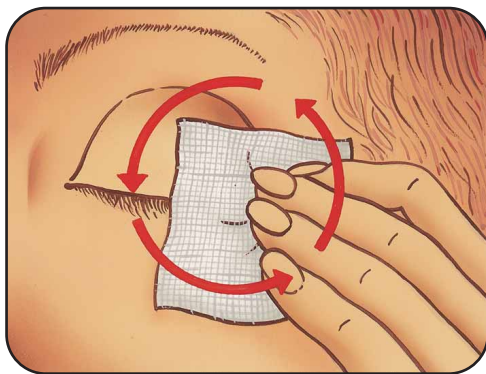
Otros contaminantes atmosféricos son irritantes directos de la superficie ocular o destructores de la capa lipídica de la lágrima. Así el humo del tabaco y los disolventes de las pinturas tienen componentes capaces de disminuir la estabilidad de la película lagrimal prebulbar. El uso de terminales de ordenadores, pantallas de TV y la lectura por la noche favorecen la evaporación por el ritmo menos frecuente de parpadeo. Por todo ello se debe evitar la realización de esas tareas por la noche (la producción lagrimal es menor) y se le debe recomendar al paciente descansos frecuentes y parpadeos voluntarios.

2. Medidas higiénicas y tratamiento físico del ojo

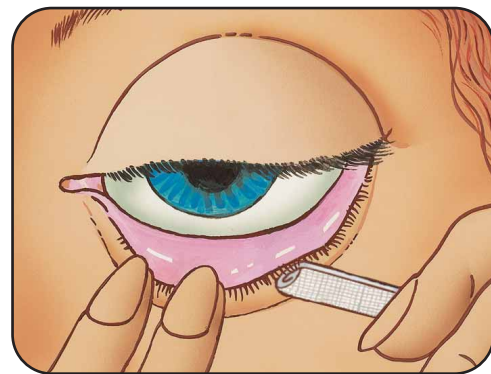
- a) Parpadeo forzado: Se trata de una medida útil en los ojos secos en general pero que cobra mayor importancia en los casos de sequedad ocular asociada a blefaritis, síndrome de usuarios de pantalla de ordenador y en los pacientes con flaccidez palpebral. El parpadeo espontáneo es capaz de expulsar el sebo de las glándulas de Meibomio, por

eso un parpadeo forzado debe repetirse varias veces a lo largo del día para expulsar el contenido de estas glándulas al borde libre palpebral.

- b) El masaje de los párpados es otra medida que aumenta la liberación de los componentes acuoso, mucínico y lípido de la lágrima. Para ello lo más cómodo y sencillo es utilizar los dedos como compresor. Para su aplicación en los párpados superior lo mejor es cerrar los ojos y con los dedos frotar los párpados superiores en dirección horizontal, después descendente y por último circular. En el caso de los inferiores puede hacerse con los ojos abiertos o cerrados. Los dedos se aplican en la parte inferior de los párpados inferiores y se desplazan en dirección horizontal y ascendente. La presión debe ser moderada, algo superior a la ejercida por un parpadeo normal. Este masaje es recomendable hacerlo varias veces al día, tanto al levantarse como al acostarse y en caso de que vayamos a realizar actividades que puedan producir sequedad ocular, como entrar en sitios con aire acondicionado, estar muchas horas frente a un ordenador, etc.
- c) Las compresas calientes suelen aplicarse como tratamiento de la blefaritis, ya que el calor que se transmite al sebo de las glándulas de Meibomio lo hace más fluido y facilita su salida. La temperatura de la compresa debe ser sólo algo superior a la del ambiente y esta técnica debe hacerse varias veces a lo largo del día. La aplicación de compresas calientes puede hacerse como paso previo a la limpieza mecánica de las glándulas, potenciado así su eficacia.
- d) La limpieza mecánica de las glándulas debería formar parte de la higiene diaria de todos los individuos ya que los márgenes palpebrales son la superficie más grasienta de todo el organismo. Para su realización existen una serie de productos capaces de solubilizar y emulsionar los detritus celulares y lagrimales y liberar las bocas glandulares. Se utilizan impregnando una toallita o disco desmaquillador para realizar una limpieza suave del margen y del borde de los párpados, separándolos ligeramente del ojo para no dañar su superficie. También se encuentra disponible un sistema de vaporización en forma de ducha ocular, que permite la limpieza de la superficie ocular y de los párpados.



▲ Figura 9.- Limpieza mecánica.



▲ Figura 10.- Limpieza del borde palpebral.

3. Tratamiento etiológico

En la mayoría de los casos este tipo de tratamiento no es posible, bien porque no se sabe la causa exacta que esté provocando el ojo seco, bien porque aunque se sepa, esta causa no tiene un tratamiento médico eficaz que la erradique.

4. Tratamiento sustitutivo: lágrimas artificiales

El tratamiento sustitutivo con lágrimas artificiales y lubricantes es actualmente la terapia más utilizada para el ojo seco. La utilización de las mismas no sólo hace que el paciente esté más confortable sino que también aporta otros beneficios; así algunos estudios han demostrado que la utilización de lágrimas suaviza la superficie corneal y la hace más regular, pudiendo contribuir a una mejora en la visión.

No obstante, este tipo de tratamiento tiene sus limitaciones: la lágrima natural tiene una composición muy compleja con agua, sales, hidrocarburos, proteínas y lípidos que son muy difíciles de remedar por un tratamiento sustitutivo.

Por otro lado, la secreción lagrimal natural es continua, mientras que cuando administramos tratamiento éste se instila sólo periódicamente. Para tratar de solventar esta limitación, existen preparados que contienen algunas sustancias para tratar de aumentar el tiempo de contacto de la lágrima artificial con la superficie ocular. Se trata de compuestos con propiedades mucoadhesivas, muchos de los cuales están formulados como geles viscosos que tienen el inconveniente de que pueden producir visión borrosa y depósitos en las pestañas.

La composición de las lágrimas artificiales suele estar constituida a grandes rasgos por una sustancia activa con diferentes características químicas, un tampón que sirve para ajustar el pH, un componente osmolar que tiende a controlar la tonicidad de la película y en caso de presentación multidosis se añade un conservante para mantener el medicamento estéril.

Los posibles componentes de las lágrimas artificiales se resumen en la siguiente tabla:

AGUA

SOLUCIONES SALINAS

- Cloruro sódico, potásico, cálcico y magnésico.
- Cloruro de zinc.
- Bicarbonato sódico.
- Fosfato sódico.
- Carbonato cálcico.

POLISACÁRIDOS

- Mucílagos: metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginatos.
- Dextranos.
- Mucopolisacáridos: hialudronato, condroitín sulfato.

GLICEROL, MONOSACÁRIDOS, DISACÁRIDOS

- Glicerol.
- Sucrosa.
- Dextrosa.
- Sorbitol.
- Manitol.

GELATINAS / FLUIDOS BIOLÓGICOS

- Mucinas.
- Autosuero.

POLÍMEROS SINTÉTICOS

- Derivados del vinilo: polivinil alcohol, polivinil pirrolidona, policarbófilos, ácido poliacrílico.
- Derivados del etilenglicol: polietilen glicoles, polioxietilen-polipropilenglicol.
- Polisorbatos.
- Tyloxapol.

LÍPIDOS

- Lanolina.
- Parafina.
- Lecitina.
- Liposomas.
- Colesterol.

TAMPONES

- Bicarbonato.
- Fosfato.
- Citrato.
- Hidróxido sódico.

CONSERVANTES

- Compuestos de amonio cuaternario: cloruro de benzalconio, cloruro de cetrimonio, etc.
- Mercuriales: etil mercuritiosalicilato, borato fenilmercúrico, etc.
- Alcoholes: clorobutanol.
- Ésteres del ácido parahidroxibenzoico: metilparabén, propilparabén, etc.
- Edetato sódico, clorhexidina, ácido bórico, etc.

Los ésteres de celulosa como la metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carmelosa, etc. son polisacáridos que aumentan la viscosidad de la lágrima y tienen un tiempo de permanencia sobre la superficie ocular bueno, no viéndose influencia de su viscosidad por el parpadeo. Sin embargo, su uso resulta beneficioso casi únicamente en los casos de deficiencia lagrimal acuosa.

El hialuronato sódico es un mucopolisacárido que también presenta un buen tiempo de retención sobre la superficie ocular y tiene un efecto beneficioso en la cicatrización de erosiones corneales.

El alcohol polivinílico es un polímero sintético de baja densidad pero con buenas características humectantes a una concentración de 1,4%. Es útil en los déficits de las capas lipídica, acuosa y mucínica. Es soluble en agua y no provoca visión borrosa. Sin embargo, el tiempo de retención sobre la superficie ocular es corto.

El ácido poliacrílico es otro polímero sintético de alta viscosidad cuando el ojo está estático. Con el parpadeo y el movimiento del ojo disminuye su espesor. Tiene un tiempo de permanencia sobre la superficie ocular bueno.

El polivinil pirrolidona es también un polímero sintético cuya capacidad humectante es mayor cuando se formula con alcohol polivinílico. Es muy útil en los déficits de la capa mucínica.

Otro componente habitual de las lágrimas artificiales son los tampones que sirven para mantener el pH natural de la lágrima. Esto es importante ya que se sabe que el pH de la película lagrimal debe mantenerse constante para mantener la función normal de las células epiteliales. Además, se ha demostrado que el pH disminuye tras la instilación de colirios y después se hace rápidamente más alcalino antes de normalizarse en aproximadamente 2 minutos. La adición de tampones a las lágrimas tiene la finalidad de producir este cambio más lentamente. Además, las soluciones más alcalinas parecen ser más confortables que las neutras o las ácidas.

Uno de los inconvenientes más importante de muchas de las lágrimas artificiales que están comercializadas es el hecho de que en su composición incluyen conservantes, estabilizantes y otros aditivos. Incluso a pesar de que las concentraciones de los conservantes suele ser baja, dado que se precisa de un uso prolongado sobre una superficie ocular ya comprometida, son causa con relativa frecuencia de alteraciones iatrógenas y empeoramiento de la enfermedad.

El cloruro de benzalconio es un conservante muy utilizado en los colirios oftalmológicos, pero que sin embargo se ha visto que es muy tóxico ya que emulsifica los lípidos de las paredes celulares rompiendo consecuentemente las uniones intercelulares. El riesgo es aún mayor en pacientes con obstrucción de la vía lagrimal, ya que el producto persiste durante más tiempo en contacto con la superficie ocular. Por eso los pacientes que precisan la aplicación de lágrimas más de cuatro veces al día deben utilizar preparados sin conservantes.

5. Estimulación lagrimal acuosa farmacológica

Se trata de una estrategia terapéutica útil en los enfermos con Síndrome de Sjögren. Cuando la enfermedad está muy avanzada y existe un daño importante del parénquima lagrimal podría no constituir una buena alternativa terapéutica.

En general, los fármacos que pueden aumentar el AMPc o GMPc podrían teóricamente aumentar la secreción lagrimal. Las únicas sustancias con estudios controlados capaz de aumentar la producción lagrimal son los parasimpaticomiméticos, especialmente la pilocarpina y cevimeline. Son colinérgicos de acción muscarínica M3, por lo tanto su acción es periférica. La pilocarpina tópica y su capacidad secretora ha sido objeto de estudio en diversas ocasiones y los resultados obtenidos respecto al grado en que aumenta la lagrimación han sido muy dispares. Sin embargo, la pilocarpina oral aumenta la producción lagrimal mejorando la sintomatología del ojo seco. La hipersecreción alcanza un máximo a los 10 minutos y persiste a los 30 min. A nivel sistémico, parte de sus efectos secundarios se deben al hecho de que no es suficientemente selectivo y actúa también sobre los receptores M2 cardíacos, pudiendo estimularlos y sobre el músculo liso intestinal y bronquial, contrayéndolo, también provoca sudoración y náuseas. No obstante, estos efectos adversos son bien tolerados.

- La dosis que se considera óptima es 20 mg/día y con dosis inferiores el fármaco pierde efectividad lagrimal, aunque mantiene la salivar. Se debe comenzar el tratamiento de forma paulatina: 5 mg/d la primera semana, 10 mg/d la segunda, 15 mg/d la tercera y 20 mg/d

la cuarta, así los efectos adversos son menores. El fármaco está contraindicado en enfermos con EPOC severo, enfermedad renal severa y cardiopatía.

6. Mucosecretores y mucolíticos

- N-acetilcisteína: La capa mucosa de la lágrima está alterada con mucha frecuencia en los pacientes con ojo seco. Éste puede estar muy viscoso y formar placas y filamentos en la superficie ocular causando una gran irritación y dolor. La aplicación de soluciones mucolíticas puede ser de gran utilidad en estos casos. Así se puede utilizar acetilcisteína al 10% que, si bien no está comercializada en solución oftálmica, se puede preparar disolviendo este principio activo (que sí está comercializado) en una base de lágrimas artificiales, siendo aplicado varias veces a lo largo del día.
- Los agonistas de los receptores del nucleótido P2Y2 se han estudiado como secretagogos mucosos tópicos. Los receptores P2Y2 parece que son abundantes en las células epiteliales de la superficie ocular. La estimulación de ese receptor por el ATP aumenta la secreción de las glicoproteínas mucínicas en las células conjuntivales de humanos y en conejos mediante un incremento del calcio intracelular, que es un segundo mensajero con un papel clave en la regulación de la secreción de las glándulas exocrinas. Estudios preliminares han demostrado una buena tolerancia en individuos sanos, pero la eficacia clínica de este tratamiento para el ojo seco está por determinar.

7. Oclusión del sistema de drenaje

La oclusión de los puntos lagrimales o de los canaliculos evita el drenaje de la lágrima y es en la actualidad el tratamiento no farmacológico más utilizado para el ojo seco.

Esta técnica se ha utilizado para mejorar la cantidad y calidad del componente acuoso, mejorando los síntomas y signos del ojo seco y reduciendo la frecuencia de administración con que se precisan las lágrimas artificiales.

Algunos estudios sugieren que este procedimiento puede disminuir la producción lagrimal y el aclaramiento, por lo que puede aumentar la concentración de citoquinas proinflamatorias en la película lagrimal, provocando desensibilización de la superficie corneal y favoreciendo la inflamación.

Existen algunas posibles complicaciones como son: ruptura del punto lagrimal, prurito, canaliculitis supurativa, estenosis canalicular, y en los tapones de silicona se han descrito granulomas piógenos.

La mayoría de los autores reservan este tratamiento para los ojos seco moderados-severos cuando la utilización frecuente de lágrimas artificiales sin conservantes es insuficiente, especialmente en los tipos de déficit acuoso.

Antes de indicar la oclusión canalicular debemos asegurar la permeabilidad del ductus lacrimonasal para evitar dacriocistitis agudas y la no existencia de una disminución importante de aclaración que precisaría tratamiento antiinflamatorio previo.

Los procedimientos de oclusión más utilizados hoy día son:

- Quirúrgicos: No son muy utilizados dada la dificultad para revertirlos, con la excepción de la técnica del parche puntal.

- **Térmicos:** Producen el cierre del canalículo al destruir y retraer su pared. Se puede utilizar cauterio, diatermia o láser argón. El primero tiene el inconveniente de que en un alto porcentaje de los casos se recanaliza el canalículo y además con frecuencia las quemaduras que produce pueden provocar distorsión del párpado. El láser argón permite hacer obstrucciones parciales o totales del punto lagrimal, así como aperturas del mismo.
- **Métodos de taponamiento:** Consiste en ocluir la vía de drenaje con un cuerpo extraño. Constituyen el procedimiento más utilizado dado que no requieren cirugía y se pueden revertir fácilmente. Los implantes pueden ser reabsorbibles y no reabsorbibles.

Los primeros pueden estar hechos de hidroxipropilcelulosa que se disuelven lentamente con la temperatura corporal o de colágeno, que sólo disminuyen el flujo canalicular parcialmente entre un 60-80% o de catgut. Se utilizan fundamentalmente para predecir los resultados de una futura oclusión permanente.

Los segundos se dividen en tapones punctales y tapones canaliculares. Los punctales pueden ser de silicona, HEMA o teflón. Deben de quedar con la cabeza del tapón asomando por fuera del canalículo y por ello en ocasiones puede irritar la conjuntiva y la córnea. Otras posibles complicaciones son picor, canaliculitis supurada, intrusión, fragmentación del tapón y estenosis canalicular por irritación local.

Los canaliculares son de silicona y se insertan pasado el punto lagrimal en la porción horizontal del canalículo. Al no asomar a través del punto lagrimal no irritan la superficie ocular. No obstante, perdemos su control y si el paciente empeora no sabemos si es que ha desaparecido el tapón.

8. Técnicas quirúrgicas

Son múltiples las alternativas quirúrgicas que han ido surgiendo para el tratamiento del ojo seco. Tal es el caso de la blefarorrafia, blefaroptosis, cisternoplastia, trasplantes de lacrimocitos, transposición del conducto de Stenon, trasplantes de glándulas salivales, etc. Además, existen técnicas para el tratamiento de determinadas patologías que originan ojo seco: conjuntivochalasia, floppy, etc.

9. Nuevas alternativas

Vitamina A tópica: La vitamina A es un factor esencial para el crecimiento epitelial normal y su déficit puede provocar sequedad de la superficie ocular y queratinización en los casos severos. El retinol está presente en la lágrima y las glándulas lagrimales son las que lo aportan. Parece que aunque los derivados de la vitamina A tópica son capaces de revertir la metaplasia escamosa y la queratinización de la superficie ocular, esto ocurre sólo en los casos severos de ojo seco ya que en la mayoría de los ojos secos moderados no tiene lugar estos cambios en la superficie ocular. No se debe confundir con determinados tratamientos de acné con derivados del retinol que son causa de ojo seco.

Suero autólogo tópico: Su administración ha sido propuesta por algunos autores dado que aporta vitamina A, EGF y TGF- β . Se ha demostrado que su utilización diluido al 20% en suero salino durante 4 semanas mejora la tinción de rosa de bengala y fluoresceína en pacientes con ojo seco. Está indicado sobre todo en pacientes con enfermedad severa sobre todo si se asocia con defectos epiteliales persistentes.

Ciclosporina Tópica: debido al origen inflamatorio del ojo seco, al menos en parte, su uso como antiinflamatorio e inmunomodulador mejora tanto el ojo seco ligado al Síndrome de Sjögren como el no Sjögren.

Ácidos grasos poliinsaturados por vía oral: diversos autores refieren haber obtenido mejoras en el test de Schirmer, el BUT y en los síntomas subjetivos de sequedad ocular tras la suplementación con ácidos grasos esenciales omega 3 tipo DHA (ácido docosahexaenoico) y GLA (ácido gammalinolénico) que achacan al cambio en la composición fosfolipídica glandular y de su producto de excreción, al aumento en la cantidad y grosor del film lipídico y a la estimulación en la producción de prostaglandina E1 que activaría la secreción glandular lacrimal. Otros autores han referido que la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados previamente a la cirugía LASIK permite elevar las cifras de lactoferrina en lágrima. La lactoferrina lagrimal se considera un marcador del estado de salud de la superficie ocular.

■ BIBLIOGRAFÍA ■

1. Azzarolo A, Bejerrum K, Maves C, et al. Hypophysectomy- induced regresion of female rat lacrimal glands: Partial restoration and maintenance by dihydrotestosterone and prolactin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.1995;36:216-226.
2. Sullivan DA, Wickham L, Toda I, Gao J. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in rat, rabbit, and human ocular tissues. *ARVO abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;35:S651.
3. Kramer P, Lubkin V, Potter W et al. Cyclic changes in conjunctival smear from menstruating females. *Ophthalmology* 1990;97:303-307.
4. Stern ME, Beurman RG, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye. : The interaction between the ocular surface and the lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-589.
5. Stern MS, Gelber TA, Gao J, Ghosn CR. The effects of topical cyclosporin A on dry eye dog. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:4715 (ARVO abstracts).
6. Kroemer G, Martinez A. Cytokines and autoimmune disease. *Clin Immunol Immunopathol*.1991;61:275-95.
7. Pflugfelder SC, Ji Z, Naqui R. Immune cytokine RNA expression in normal and Sjögren's syndrome conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:S358 (ARVO abstracts).
8. Jones DT, Monroy D, Ji Z, Atherton SS, Pflugfelder SC. Sjögren's syndrome:cytokine and Epstein Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3493-504.
9. Mircheff AK, Warren DW, Wood RL. Hormonal support of lacrimal function, primary lacrimal deficiency, autoimmunity, and peripheral tolerance in the lacrimal gland. *Ocul Immunol Inflamm* 1996;4:145-72.
10. Murube E, Murube J. Ojo seco y menopausia.
11. De Roeth A. Lacimation in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1953;49:185-189.
12. Akramian J, Wédrich A, NappJ, Sator M. Estrogen Theraphy in keratoconjunctivitis sicca. In: Sullivan DA et al. *Lacrimal gland, Tear film, and dry eye syndromes 2*.Plenum Press, Nueva York 1998, pp. 1005-1009.473.
13. Carlsten H, Tarkowski A, Holmdahi R, Nilsson A. Oestrogen is a potent disease acelerator in SLE-prone MRL 1pr/1pr mice. *Clin Exp Immunol* 1990;80:467.
14. Mamalis N, Harrison D, Hiura G et all. Dry eye and testosterone deficiency in women. *American Academy of Ophthalmology meeting. Chicago* 1996:132.
15. Strauss JS, Pochi PE, Assay of antiandrogens in man by the sebaceus gland response. *Br J Dermatol* 1970;82:33-42.
16. Sáinz de la Maza M. Etiopatogenia del síndrome de ojo seco: Factores hormonales, neurohormonales e inmunológicos. In Murube J (ed):*Ojo seco-Dry eye*. Madrid. Ed. Soc Esp Oftalmol 1997. Capítulo 8.
17. Baudouin C. Dry eye: an unexpected inflammatory disease. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001 76(4):205-6.
18. Török M, Süveges. Morphological changes in "dry eye syndrome". *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1982;219:24-28.
19. Allansmith MR, Baird RS, Greiner JV. Density of goblet cells in vernal cojunctivitis and contac lens-associated giant papillary conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1981;99:884-885.
20. Sullivan DA, Krenzer KL, Sullivan BD, Toll DB, Toda I and Dana MR. Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency?. 1999. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40;6:1261-1265.
21. Sullivan DA, Wickham LA, Krenzer KL, Rocha EM, Toda I. Aqueous tear deficiency in Sjögren syndrome: possible causes and potential treatment. In:Pleyer U, Harmann C, Sterry W. Eds *Oculodermal*

- Diseases: Immunology of Bullous Oculo-Muco-Cutaneous Disorder. Buren, The Netherlands: Aeolus Press. 1997:95-152.
22. Azzarolo AM, Micheff AK, Kaswan RL, et al. Androgen support of lacrimal gland function. *Endocrine* 1997;6:39-45.
 23. Ke-Ping Xu MD, Yukiko Yagi ORT, Ikuko Toda MD. Tear function Index. *Arch Ophthalmol* 1995. 113: 84-88.
 24. Stephen BK, Gillian S, Colin W, Field A. Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of the Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2001;85:193-199.
 25. Calonge M. The treatment of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001; 45 suppl:227-239.
 26. Basu PK. Affected by cigarette smoke. *Ophthalmol Times*. 1977.
 27. Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 106:939-43. 1999.
 28. Lopez Bernal D, Ubels JL. Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier: effect of artificial tears and preservatives. *Curr Eye Res* 10:645-56. 1991.
 29. Tripathi BJ, Tripathi RC. Cytotoxic effect of benzalkonium chloride and chlorobutanol on human corneal epithelial cells in vitro. *Lens Eye Toxic Res* 1989; 6:395-403.
 30. Donate J, Benítez del Castillo JM, Fernández C, García Sánchez J. Validación cuestionario para diagnóstico ojo seco. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002; 77:493-500.
 31. Carney LG, Hill RM. Human tear buffering capacity. *Arch Ophthalmol* 97:951-2. 1979.
 32. Harada M. Secretion of human tear lysozyme *Acta Soc Ophthalmol Jap* 1978. 82:308-314.
 33. Gobbels M, Selbach J, Spitznas M. Effect of edoisin on tear volumen and tear flow in humans as assessed by fluorophotometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991.229:549-52.
 34. Mathers WD, Dolney AM. Objective demonstration of tear stimulation with oral pilocarpine in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:S 60.
 35. Yerxa BR, Zhang VZ, Sheridan L. Cellular localization of P2Y2 receptor gene expression in primate tissues by nonisotopic in situ hybridization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:S 871.
 36. Tsubota K, Saito I, Ishimaru N, Hayashi Y. Use of topical cyclosporin A in a primary Sjögren syndrome mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:155-9.
 37. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjögren syndrome. *Acta Ophthalmol*. 1994; 72:438-42.
 38. Sullivan DA, Edwards JA. Androgen stimulation of lacrimal gland function in mouse models of Sjögren syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 60:237-45.
 39. Murphy PT, Sivakumaran M, Fahy G, Hutchinson RM: Successful use of topical retinoic acid in severe dry eye due to chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:641-2.
 40. Spiera H, Asbell PA, Simpson DM. Botulinum toxin increases tearing in patients with Sjögren syndrome: a preliminary report. *J Rheumatol* 1997;24: 1842-3.
 41. Sahlin S, Chen E, Kaugesaar T, et al. Effect of eyelid botulinum toxin injection on lacrimal drainage. *Am J Ophthalmol* 2000;129:481-6.
 42. Lemp MA. Basic principles and classification of dry eye. En: Lemp MA, Marquart, eds. *The dry eye. A comprehensive guide*. 1992. Heidelberg: Springer Verlag 101-130.
 43. Lemp M. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. *CLAO J* 1995.
 44. Liotet S, Kogbe O, Iaroche L, Lafont M, Thenot JC. Utilidad de la impresión conjuntival. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1988; 54:301-306.
 45. Rivas L, Oroza MA, Álvarez MI, Pérez Esteban A, Rodríguez JJ, Murube J. Alteraciones de la superficie ocular en personas con queratoconjunctivitis sicca, por citología de impresión. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1991; 60: 183-188.
 46. Rolando M, Macri A, Alongi S, Trillo C, Calabria G. Use of a questionnaire for the diagnosis of tear film related ocular surface disease. In: *Lacrimal gland, Tear film and dry eye Syndromes*. D Sullivan ed. 1997. Plenum Press, New York.
 47. Sánchez- Jara Luengo J, Franco Sánchez A, Barahona Hortelano JM. Alteraciones corneales producidas por la amiodarona. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1982;43:458-464.
 48. Simón Castellví JM, Vergés C, Cammins JL, Pita Salorio D. Tratamiento del síndrome de ojo seco. Análisis comparativo. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1989;56: 185-192.
 49. Pedraza A et al; Ácidos grasos w3 y w6, tratamiento de la sequedad ocular; Comunicación nº 17 presentada en el 78 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología 2002.
 50. Horrobin DF et al; Sjögren's syndrome and the sicca syndrome: the role of prostaglandin E1 deficiency. Treatment with essential fatty acids and vitamin C; *Medical Hypotheses* 1980; 6:225-232.
 51. Frank A Buccì Jr; Efecto sobre los niveles de lactoferrina lagrimal de la ingesta continuada preoperatoria y postoperatoria de ácidos grasos omega por vía oral en pacientes intervenidos de LASIK bilateral. Abstract 272; Symposium on Cataract, IOL and Refractive Surgery; April 12-16, 2003; San Francisco, California.