

Metodologías para Diagnosticar y Supervisar la Enfermedad de Ojo Seco:

Informe del Subcomité para Metodologías de Diagnóstico del Taller Internacional sobre Ojo Seco (2007)

RESUMEN La función del Subcomité de Metodologías de Diagnóstico del Taller sobre ojo seco fue 1) identificar las pruebas utilizadas para evaluar, diagnosticar y supervisar la enfermedad de ojo seco, 2) establecer criterios para la aplicación de las pruebas y 3) considerar la utilidad de las pruebas en diferentes entornos clínicos. El comité creó una base de datos de las pruebas utilizadas para diagnosticar y supervisar el ojo seco, compilada cada una por un experto en el campo (relator) y presentada dentro de una plantilla estándar. La elaboración de las plantillas implicó un proceso repetitivo entre el Presidente del subcomité, los relatores y, en ocasiones, un grupo adicional de revisores expertos. Este proceso sigue en marcha. Cada relator recibió instrucciones sobre cómo completar una plantilla, usando una plantilla pro forma y un ejemplo de una plantilla completa. Los relatores usaron la literatura existente y otras fuentes disponibles como base para construir la plantilla que les fue asignada. El Presidente del subcomité modificó la plantilla para producir una versión estandarizada y la revisó con el relator. Una vez terminada, será posible hacer búsquedas en la base de datos por una lista alfabética de nombres de pruebas, así como por agrupaciones funcionales, por ejemplo, pruebas de dinámica acuosa, funciones lipídicas,

etc. Se puede acceder a las plantillas en el sitio Web de la Sociedad de Película Lagrimal y Superficie Ocular (www.tearfilm.org). Este informe proporciona una descripción general de los criterios aplicados en el desarrollo de pruebas para evaluación y diagnóstico.

PALABRAS CLAVES Diagnóstico, Ojo seco, Taller sobre ojo seco, Metodología para evaluación de pruebas de ojo seco, Cuestionarios, Pruebas para ojo seco, Evaluación, Síndrome de Sjögren

I. INTRODUCCIÓN

El Subcomité para Metodologías de diagnóstico se propuso crear un registro detallado de pruebas de diagnóstico utilizadas para diagnosticar y supervisar el ojo seco. El objetivo fue realizar una revisión exhaustiva de la literatura existente y de otras fuentes disponibles, resumir los hallazgos de manera estandarizada y proporcionar a la comunidad científica una base de datos con posibilidad de búsqueda, donde se incluya una valoración de la eficacia de su diagnóstico. El comité consideró la viabilidad y la funcionalidad de las pruebas y los cuestionarios en diferentes entornos, incluyendo clínicas generales para ojo, clínicas especializadas en ojo seco, ensayos clínicos en ojo seco e investigaciones clínicas en ojo seco sin ensayo. El comité intentó identificar áreas en las que se necesitan nuevas pruebas y proporcionar asesoría sobre cómo éstas podrían extenderse al uso clínico.

El intento de alcanzar estas metas ha sido cuestionado por la conocida carencia de un conjunto uniforme de criterios para el diagnóstico del ojo seco, que no ha tenido un "patrón de oro" aceptado de manera general. Los estudios sobre la eficacia y/o rendimiento de las pruebas, están influidos por el hecho de que los sujetos a menudo se seleccionan en base a las mismas pruebas que están bajo análisis. Asimismo, el rendimiento de cualquier "nueva" prueba puede verse comprometido cuando dicha prueba se evalúa en una población de pacientes de ojo seco que han sido diagnosticados utilizando criterios no establecidos.

Otro desafío es el relacionado con la variedad de entornos en que se aplican las pruebas diagnósticas. Por ejemplo, pueden aplicarse pruebas como parte de la práctica clínica diaria, o para evaluar si se reúnen los requisitos para participar en un ensayo clínico. Además, pueden aplicarse pruebas para seguir la evolución natural de la enfermedad o para cuantificar los cambios clínicos que ocurren durante el curso de un ensayo

Aprobado para publicación Enero 2007.

Miembros del Subcomité de Metodología de Diagnóstico: **Anthony J. Bron, FCOphth, FMedSci (Director)**, Sección Pruebas de Diagnóstico: **Anthony J. Bron, FCOphth (Capitán)**; Mark B. Abelson, MD; George Ousler, BS; E. Pearce, PhD; Alan Tomlinson, PhD, DSc; Norihiko Yokoi, MD, PhD. Sección Síntomas: **Janine A. Smith, MD (Capitán)**; Carolyn Begley, OD; Barbara Caffery, OD; Kelly Nichols, PhD; MD; Debra Schaumberg, PhD; Oliver Schein, MD, MPH, MBA. Sección Tecnologías Emergentes: **Margarita Calonge, MD (Capitán)**; Christophe Baudouin, MD, PhD; Eiki Goto, MD; Franz Grus, MD, PhD; Jerry Paugh, PhD, OD.

Coordinador del equipo de redacción: Debra Schaumberg, PhD.

Agradecimientos especiales al Profesor Alan Tomlinson por su fecunda contribución a este informe.

Los derechos de propiedad de los miembros del Subcomité se dan a conocer en las páginas 202 y 204.

No hay reimpressiones disponibles. Se puede acceder a los artículos en: www.tearfilm.org.

La correspondencia relacionada con este capítulo del Informe del Taller sobre ojo seco debe dirigirse a: Anthony Bron, FMedSci, FRCS, Nuffield Laboratory of Ophthalmology, Walton St., Oxford OX2 6AW, Reino Unido. Correo electrónico: anthony.bron@eye.ox.ac.uk

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (No se indican autores). Metodologías para diagnosticar y supervisar la enfermedad de ojo seco: informe del Subcomité para Metodologías de Diagnóstico del Taller Internacional sobre Ojo Seco (2007). 2007;5(2):108-152.

ESQUEMA GENERAL

- I. Introducción
- II. Metas del Subcomité para Metodologías de Diagnóstico
- III. Elaboración de las plantillas
- IV. Definición de la enfermedad de ojo seco
- V. Clasificación de la enfermedad de ojo seco
- VI. Pruebas utilizadas para diagnosticar y supervisar la enfermedad de ojo seco
 - A. Usos de las pruebas
 - B. Deficiencias de las pruebas para ojo seco
 - 1. Sesgo de selección
 - 2. Sesgo de espectro
 - C. Evaluación de las pruebas utilizadas para detección
 - D. Evaluación de las pruebas utilizadas para diagnóstico
 - 1. Selección de un Valor de Corte
 - 2. El cociente de probabilidad
 - 3. Cálculo de la OAPR
- VII. Un protocolo para evaluar las pruebas de diagnóstico del ojo seco
- VIII. Recomendaciones del Subcomité para Metodología de Diagnóstico: Pruebas de detección y diagnóstico preferidas para el ojo seco
 - A. Pruebas actuales
 - 1. Cuestionarios de síntomas
 - 2. Graduación de la tinción de la superficie ocular
 - 3. Estabilidad de la película lagrimal - Tiempo de ruptura de la película lagrimal (TFBUT)
 - 4. Flujo lagrimal reflejo - la prueba de Schirmer
 - 5. Osmolaridad lagrimal
 - 6. Pruebas combinadas actualmente en uso
 - B. Pruebas futuras
 - 1. Pruebas de detección para la enfermedad de ojo seco
 - 2. Pruebas de diagnóstico para la enfermedad de ojo seco
 - C. Tecnologías emergentes
- IX. Resumen de las recomendaciones
 - A. Diagnóstico de la enfermedad de ojo seco
 - B. Supervisión de la enfermedad de ojo seco
- X. Resumen y conclusiones

clínico (es decir, durante la supervisión). Las pruebas que son útiles en un entorno pueden diferir de las que se emplean en otros.

II. METAS DEL SUBCOMITÉ PARA METODOLOGÍAS DE DIAGNÓSTICO

Las metas del Subcomité para Metodologías de Diagnóstico fueron identificar las pruebas que se utilizan para evaluar, diagnosticar y supervisar la enfermedad de ojo seco, establecer criterios del rendimiento de la prueba (eficacia de la prueba) y considerar su uso práctico en un entorno clínico (Tabla 1).

Para lograr estas metas, el comité creó una base de datos de las pruebas utilizadas para diagnosticar y supervisar el ojo seco, cada una compilada por un experto en el campo (relator) y presentada dentro de una plantilla estándar. Una lista alfabética de estas pruebas puede encontrarse en el Apéndice 1 y el Apéndice 2 las representa en grupos funcionales, por ejemplo, pruebas de la dinámica acuosa, pruebas de las funciones lipídicas, etc.

Tabla 1. Metas y objetivos del Subcomité de Diagnóstico

Crear un registro de pruebas utilizadas en el diagnóstico del ojo seco con las siguientes características:

Un registro de pruebas de referencias con posibilidad de búsqueda

Clasificación variable, por ejemplo,

Orden alfabético por nombre de prueba

Por sistema de órgano sometido a la prueba

Dinámica acuosa

Estabilidad lagrimal

Composición lagrimal

Función de las glándulas meibomianas, etc.

Por utilidad, por ejemplo,

Criterios de clasificación del diagnóstico

Ensayos clínicos

Reclutamiento - criterios de participación

Variables de salida

Supervisión de acciones de fármacos

específicos, por ejemplo, **antiinflamatorias;**

secretagogos

Curso natural

Identificación del nivel de evidencia

[esto será en una segunda fase de desarrollo]

—validación/precisión y exactitud de las pruebas

—sistema utilizado

Considerar el uso práctico de las pruebas en diferentes entornos clínicos

En clínicas generales

¿Qué pruebas son factibles?

¿Qué cuestionarios pueden ponerse a disposición?

En la clínica para ojo seco

¿Qué pruebas son factibles?

¿Qué cuestionarios pueden ponerse a disposición?

En ensayos clínicos

Selección de las pruebas

Orden de las pruebas

En Investigación clínica sin ensayo

Manuales de uso para pruebas individuales

Considerar para las pruebas claves seleccionadas

Interactuar con la industria

Perspectivas de futuro

¿Qué nuevas pruebas son necesarias?

¿Cómo pueden llevarse éstas a la clínica general?

III. ELABORACIÓN DE LAS PLANTILLAS

Las plantillas se crearon por medio de un proceso iterativo entre el Presidente del subcomité y los relatores. Cada relator recibió un conjunto de instrucciones sobre cómo completar una plantilla, junto con una plantilla pro forma (Apéndice 3) y un ejemplo de plantilla completa. Los relatores enviaron sus plantillas completas al Presidente del subcomité, quien guardó la versión original y luego la modificó para corregir cualquier individualidad y producir una versión estandarizada. Algunas pruebas fueron asumidas por más de un relator. Las plantillas luego fueron reformateadas para eliminar el material redundante o para añadir nuevas secciones, que se incorporan en la lista que figura en el Apéndice 1. Para facilitar las búsquedas, los archivos de plantilla se nombran por la prueba que describen. La tabla de grupos funcionales permitirá a los investigadores identificar una batería de pruebas que explora la influencia del ojo seco sobre un número de índices fisiológicos (Apéndice 2).

En la página web de la Sociedad de la Película Lagrimal y la Superficie Ocular (www.tearfilm.org) se puede acceder

al todo el conjunto de plantillas. Se espera que estas plantillas se modifiquen periódicamente a medida que se tenga conocimiento de nueva información.

Los encabezados de las plantillas (algunos de los cuales actualmente no disponen de datos) incluyen lo siguiente:

- 1) Nombre del relator original;
- 2) Nombre de los revisores adicionales, en los casos en que estén disponibles;
- 3) Nombre de la prueba;
- 4) Propósito de la prueba;
- 5) Versión de la prueba;
- 6) Breve descripción de la prueba;
- 7) Información detallada de los estudios que hacen uso de la prueba, si es pertinente;
- 8) Información detallada de la aplicación de la prueba;
- 9) Un dictamen de los resultados de la prueba, si es pertinente;
- 10) Una mención sobre si hay disponible un vídeo en la web, si es pertinente;
- 11) Una lista de los materiales necesarios para la realización de la prueba;
- 12) Variaciones de la técnica, si es pertinente;
- 13) Estandarización - una indicación de los factores que podrían influir en el resultado de la prueba, que si se estandarizan podrían mejorar la eficacia de la prueba (por ejemplo, hora del día, humedad, temperatura, circulación de aire, nivel de iluminación, aspectos relacionados con la instrucción del paciente, etc.).

Las siguientes secciones tienen que ver con la realización de la prueba:

- 14) "Valor diagnóstico de la prueba" en la práctica, utilizado por ejemplo junto con otras pruebas;
- 15) Repetibilidad de la prueba;
- 16) Sensibilidad de la prueba para un determinado valor de corte;
- 17) Especificidad de la prueba para el mismo valor de corte (100—índice de falsos positivos);
- 18) Otra información estadística disponible.

Continúa con:

- 19) Un cuadro titulado "Nivel de evidencia" para uso futuro. Actualmente este cuadro está sin uso en todas las plantillas, porque en el momento de redactarlas los criterios de evidencia para la clasificación de las pruebas, equivalentes a los que se aplican a ensayos clínicos, no estaban disponibles.

La sección final pedía al relator que identificara:

- 20) Los problemas encontrados para la prueba;
- 21) Las soluciones propuestas;
- 22) La sección "mirada al futuro", invitando a sugerir mejoras; y
- 23) Un cuadro final que incluye un glosario de términos.

La sección titulada "vídeo Web" indica si hay disponible un vídeo clip mediante un enlace Web; esta sección actualmente está en desarrollo. La intención es ilustrar el uso de la prueba en condiciones de terreno con el fin de ofrecer asistencia a los posibles investigadores. A largo plazo, también tiene el propósito de añadir enlaces a otros materiales, tales como diseños de protocolo, Formularios de historia clínica y

manuales de uso para las pruebas específicas. Se espera que la industria considere esto como una oportunidad para liberar material no sensible y no patentado, para su incorporación al programa.

IV. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD DE OJO SECO

Era importante para el Subcomité para Metodologías de Diagnóstico tener una idea clara sobre la definición y clasificación del ojo seco con el fin de situar las pruebas presentadas en su contexto apropiado. Como se informa en otra parte de este suplemento, el comité de Definición y clasificación ha definido la enfermedad de ojo seco de la manera siguiente:

El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la lágrima y de la superficie ocular que provoca síntomas de incomodidad, perturbación visual e inestabilidad de la película lagrimal, con daño potencial a la superficie ocular. Está acompañada por un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular.¹

Actualmente los síntomas oculares se incluyen intencionadamente dentro de las definiciones de ojo seco, aunque se acepta que existen pacientes asintomáticos que presentan algunas de las características del ojo seco y pueden ser adecuados para diagnóstico. Los criterios japoneses fueron una excepción a lo antedicho,² pero estos criterios fueron revisados en 2005 y se resumen en el Apéndice 4.

El problema de la sintomatología en el diagnóstico del ojo seco es importante, puesto que un acercamiento al diagnóstico del ojo seco se basa solamente en el uso de cuestionarios de síntomas validados, cuya administración, tanto en estudios poblacionales como en la clínica, pone un instrumento de diagnóstico ampliamente accesible a disposición del oftalmólogo general y del especialista en ojo seco.

V. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE OJO SECO

Para llevar a cabo su tarea, el Subcomité para Metodologías de Diagnóstico consideró el ojo seco como una enfermedad crónica y sintomática de la superficie ocular, que puede ser sin embargo asintomática en ocasiones. El ojo seco asintomático implica que en ausencia de síntomas, algunos criterios objetivos de ojo seco todavía pueden cumplirse, como por ejemplo hiperosmolaridad lagrimal, presencia de manchas en la superficie ocular interpalpebral, reducción de la producción lagrimal o inestabilidad lagrimal. La presencia de síntomas puede no siempre ser clara, particularmente cuando éstos se desarrollan subrepticamente. Un paciente puede aceptar la aparición de síntomas irritantes o visuales como algo natural (por ejemplo, como parte normal del envejecimiento), de manera que los síntomas se revelan sólo cuando se aplica un cuestionario adecuadamente estructurado.

La Enfermedad sintomática de la superficie ocular, (SOSD), es un término global que incluye:

- 1) El clásico *Ojo seco sintomático*, definido arriba, es decir, pacientes con los síntomas de ojo seco y que también presentan las características objetivas de ojo seco, de cualquier modo determinado. En la clasificación actual esto incluiría

tanto al *Ojo seco por falta de secreción acuosa (ADDE)* y al *Ojo seco evaporativo (EDE)*, como fue descrito previamente³:

2) *Enfermedad sintomática del párpado*, incluyendo disfunción de la glándula meibomio (MGD) y blefaritis anterior, en ausencia de ojo seco;

3) *Conjuntivitis y queratitis sintomática* (por ejemplo, conjuntivitis alérgica, queratitis y conjuntivitis infecciosa y no infecciosa) en ausencia de ojo seco.

El término *Enfermedad sintomática de la superficie ocular* tiene características comunes con el término *Síndrome de disfunción lagrimal (DTS)*, un término estampado por el grupo Delphi,⁴ salvo que el término DTS fue introducido como *sustituto* del término ojo seco, mientras que, como se ha discutido aquí, el ojo seco es considerado un componente de la SOSD. Es de esperar que cualquier forma concebida de la SOSD tenga su contraparte asintomática.

El ojo seco es normalmente un trastorno sintomático cuyo grado de gravedad varía y debe diferenciarse de otras formas de SOSD. El nivel de gravedad varía entre una enfermedad leve irritante, que esencialmente sólo es una molestia para el paciente y una enfermedad con discapacidad grave (por ejemplo, en el síndrome de Sjögren).¹ Aunque la enfermedad de ojo seco en sus formas más leves puede responder a tratamientos que alivian los síntomas sin modificar el proceso de la enfermedad, recientes enfoques farmacológicos están dirigidos a retardar, detener o incluso invertir el curso de la enfermedad. De ahí la necesidad de pruebas que discriminen entre el ojo seco y sus diversos subgrupos, identifiquen los factores que lo ocasionan, cuantifiquen la gravedad de la enfermedad y demuestren el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida del paciente.

También es necesario distinguir entre la enfermedad de ojo seco y otras SOSD. Cualquier esquema de clasificación debería abordar el diagnóstico diferencial del ojo seco, como la MGD que ocurre por sí sola y desórdenes tales como la enfermedad del ojo alérgico, conjuntivitis crónica no asociada al ojo seco y conjuntivitis y queratoconjuntivitis infecciosa. La disfunción de la glándula meibomio y estas otras afecciones puede causar o contribuir al ojo seco, pero existen por derecho propio ya sea como desórdenes sintomáticos o asintomáticos.

Otros individuos deben ser reconocidos como “en riesgo”

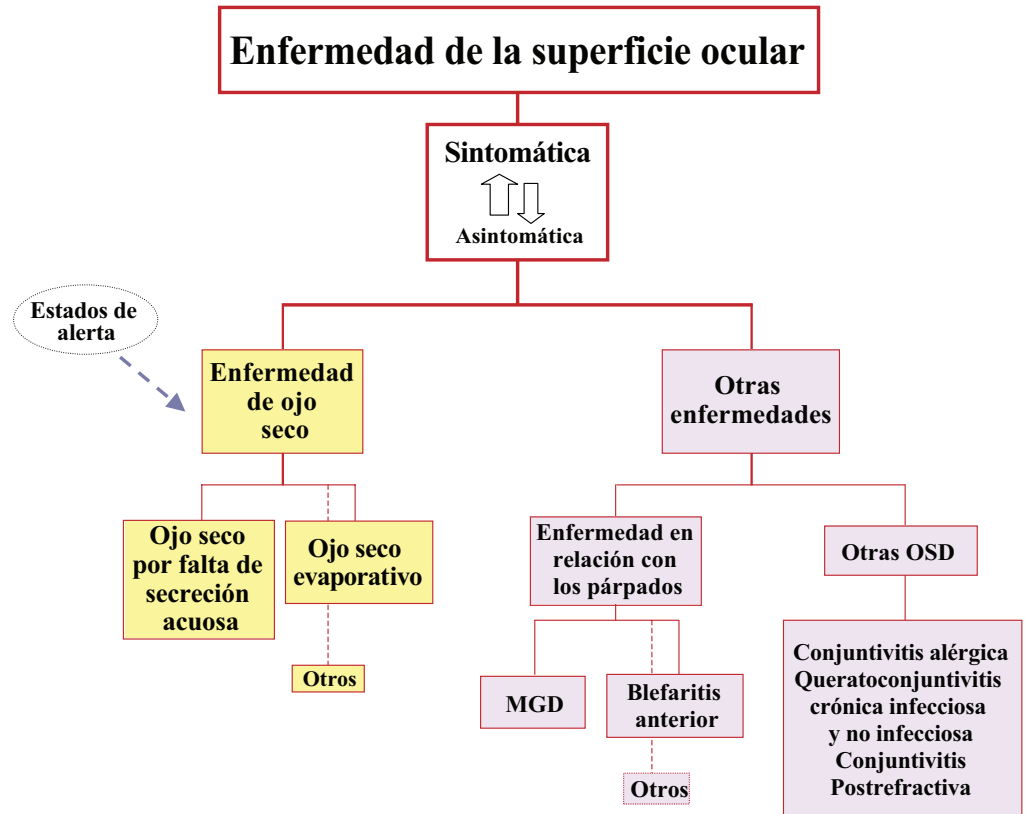


Figura 1. Ilustración esquemática de la relación entre el ojo seco y otras formas de enfermedad de la superficie ocular. La enfermedad de la superficie ocular es sintomática o asintomática, pero sus diferentes subgrupos pueden coexistir e interactuar. Por lo tanto, un paciente puede sufrir a la vez de ojo seco por falta de secreción acuosa y de ojo seco evaporativo, lo cual lógicamente será más grave que en el caso de la enfermedad aislada. Además, el ojo seco puede coexistir con enfermedades no asociadas al Ojo Seco (Consultar el texto para más detalles; ver también el Capítulo 1: Definición y Clasificación.)⁴ OSD = Enfermedad de la superficie ocular; MGD = disfunción de la glándula meibomio.

para desarrollar ojo seco, pero no muestran evidencias de la enfermedad. Ellos se relacionan con el grupo de las SOSD pero caen fuera de éste, pues no muestran signos palpables de daño en la superficie ocular que puedan considerarse como enfermedad. Un ejemplo serían los pacientes de cirugía refractiva con estabilidad lagrimal reducida (por ejemplo, por evaluación con el sistema de análisis de estabilidad lagrimal [TSAS]), que tienen un mayor riesgo de queratitis sintomática post-LASIK (Queratomileusis in situ asistida con láser) y una recuperación más lenta que aquellos sin inestabilidad preoperatoria de la película lagrimal.⁵ Los factores ambientales también pueden contribuir al riesgo.¹

Una clasificación general de la enfermedad de la superficie ocular, incluyendo el ojo seco, se ilustra en la Figura 1.

VI. PRUEBAS UTILIZADAS PARA DIAGNOSTICAR Y SUPERVISAR LA ENFERMEDAD DE OJO SECO

A. Usos de las pruebas

Las pruebas se utilizan para múltiples propósitos:

- 1) Diagnosticar el ojo seco en la práctica clínica diaria.
- 2) Evaluar si se cumplen los requisitos en un ensayo clínico (reclutamiento). Tales pruebas, utilizadas en el reclutamiento, también pueden servir como puntos finales primarios, secundarios o terciarios en un ensayo.
- 3) Seguir los cambios cuantitativos durante el curso de

un ensayo clínico (supervisión). Estas pruebas pueden diferir de las que se emplean en el reclutamiento. Por ejemplo, podrían simplemente supervisar la acción farmacológica de un fármaco en estudio (por ejemplo, estimulación de la producción de mucina).

- 4) Caracterizar el ojo seco como parte de un síndrome clínico, por ejemplo, como en los criterios de clasificación unificados del síndrome de Sjögren⁶ (Ver Sección VIII, Tabla 6).
- 5) Seguir el curso natural de la enfermedad. Esta oportunidad es limitada para el ojo seco, porque el tratamiento es muy común entre la población. Sin embargo, el curso natural de los pacientes tratados también es de interés, aunque ellos representan un grupo poblacional heterogéneo.

B. Deficiencias de las pruebas para ojo seco

1. Sesgo de selección

No existe “patrón de oro” para el diagnóstico del ojo seco. Así, cuando se está evaluando la eficacia de una prueba, dígame la prueba de Schirmer o la tinción con rosa de bengala, la población que se evalúa puede haberse clasificado como afectada o no afectada en base a esas mismas pruebas. Asimismo, el rendimiento de cualquier “nueva” prueba puede verse comprometido cuando dicha prueba se evalúa en una población de pacientes de ojo seco que han sido diagnosticados utilizando criterios no establecidos.

Cuando los estudios sobre la eficacia de pruebas tienen en cuenta cómo define la prueba a los individuos afectados y no afectados, utilizando individuos de la muestra a partir de la cual se derivaron los valores de corte de diagnóstico, ello resulta potencialmente en un mayor índice de sensibilidad y especificidad que lo que se habría obtenido a partir de una muestra independiente. Además, debido al carácter multifactorial del ojo seco, es probable que la eficacia de la prueba varíe de un estudio a otro.

2. Sesgo de espectro

Cuando la muestra que se estudia consta de pacientes con enfermedad muy leve o muy severa, los resultados pueden verse comprometidos porque la gravedad de la enfermedad en la muestra estudiada ha sido altamente seleccionada.

Se proponen en la literatura ciertas normas básicas para evaluar el rendimiento de las pruebas para el diagnóstico de ojo seco (Tabla 2).

- 1) Aceptar los valores de eficacia en muestras de las que se derivaron los cortes de la prueba (como es el caso en la mayoría de los informes).
- 2) Excluir los datos de los estudios que tienen sesgo de selección porque la prueba es parte de los criterios originales para el diagnóstico de ojo seco (para evitar resultados con elevados [falsos] valores de sensibilidad y especificidad).
- 3) Evitar sesgos de espectro, las muestras en estudio deben ser lo suficientemente grandes para que incluyan pacientes de ojo seco con varias etiologías.
- 4) La selección del valor de corte para el diagnóstico y de la prueba en sí, a menos que exista alguna razón fisiológica especial, debe basarse en una consideración

de las consecuencias relativas de tener demasiados falsos positivos o demasiados falsos negativos. Generalmente, en una prueba de evaluación para una afección seria o con peligro de muerte, es deseable tener una prueba de alta sensibilidad (alto índice de detección - pocos falsos negativos) porque la incapacidad de detectar precozmente la afección puede ser fatal. En una prueba para la detección masiva de una afección menos seria, o de una afección cuya detección temprana no es crítica, *puede ser más deseable* tener una alta especificidad para evitar la sobrecarga del sistema de prestación de atención médica con muchos falsos positivos.

- 5) Para las pruebas de detección de ojo seco, se sugiere que la sensibilidad y el valor predictivo de una prueba positiva (PPV, ver más abajo) estén maximizados, es decir, evitar altos índices de falsos negativos con el “sobre diagnóstico” del ojo seco a través de la selección de valores de corte y de pruebas. Esto es apropiado cuando se apliquen nuevas pruebas al paciente para diagnosticar finalmente el ojo seco. Sin embargo, bajos índices de falsos negativos (selección de prueba o valor de corte para maximizar la sensibilidad) deben equilibrarse con un PPV aceptable.
- 6) En pruebas de diagnóstico, optimizar la precisión general (OA) y combinarla con una alta sensibilidad y un elevado PPV.
- 7) Simplificar las comparaciones de las pruebas de detección y de diagnóstico utilizando términos únicos y sencillos para medir su eficacia.

C. Evaluación de las pruebas utilizadas para la detección

El propósito de la detección es la prevención y con ella se aspira a identificar personas con alto riesgo de padecer una enfermedad. Está implícito en el proceso de detección que hay un tratamiento disponible para reducir la morbilidad de la enfermedad de manera rentable. La detección se ha definido, entre personas que no han buscado atención médica, como la “aplicación sistemática de una prueba o de una encuesta para identificar individuos cuyo riesgo de padecer una enfermedad es suficiente como para beneficiarse de nuevas investigaciones o acciones preventivas”.²⁶ Se sobreentiende que la enfermedad tiene serias consecuencias y que existe un remedio que podría reducir su morbilidad.

La inclusión de los síntomas dentro de la definición de ojo seco, tiene una implicación delicada en el contexto de la detección. Para identificar a los que están en riesgo de padecer la enfermedad o que la padecen sin que se haya reconocido, la detección se lleva a cabo en individuos asintomáticos que no se han presentado por sí solos al diagnóstico; los que son sintomáticos ya padecen de la enfermedad. Este grupo “en riesgo” probablemente estará representado por sujetos asintomáticos cuyos antecedentes patofisiológicos favorecen el desarrollo del ojo seco. Quizás su nivel de secreción lagrimal o su secreción o transporte de lípidos meibomianos se encuentra en el límite más bajo de lo normal, de manera que con el tiempo pasarán a un estado de insuficiencia. Ellos podrían tener una película lagrimal inestable, o podrían estar en fases iniciales de una enfermedad (por ejemplo, exhibiendo características no oftálmicas del síndrome de Sjögren primario), cuyo curso natural indica que eventualmente van a desarrollar ojos secos. Miembros de este

METODOLOGÍAS DE DIAGNÓSTICO DEWS

Tabla 2. Características y pruebas actuales para el ojo seco

Prueba	Referencia	Valor de corte	Sensibilidad (%)	FPR (%)	Especificidad (%)	PPV*
Pruebas independientes						
Cuestionarios	†McMonnies ⁷	Cualquiera	98	3	97	85
PRT	†Patel ⁸	≤10mm	86	17	83	47
Rosa de bengala	†Goren ⁹	Cualquiera	25	10	90	31
Schirmer I	†Lucca ¹⁰	<5mm/5min	25	10	90	31
Schirmer I	†Farris ¹¹	<3mm/5min	10	0	100	100
Schirmer I	†Bijsterveld ¹²	<5,5mm/5min	85	17	83	47
Schirmer I	†Vitali ¹³	<10mm/5min	83	32	68	31
F BUT	†Vitali ¹³	<10s	72	38	62	25
NIBUT	†Mengher ¹⁴	<10s	83	15	85	49
TMS-BUT	†Goto¹⁵	<5s	98	37	63	32
Índice de evaporación	†Khanal ¹⁶	33 g/m ² /h	51	4	96	84
Altura del Menisco	†Mainstone ¹⁷	≤0,35mm	93	33	67	33
Radio del Menisco	†Yokoi^{18,19}	≤0,25mm	89	22	78	42
Índice de la película lagrimal	†Xu ²⁰	≤95	67	40	60	23
Índice de producción lagrimal	†Khanal ¹⁶	12%/min	80	28	72	79
Osmolaridad	†Farris ²¹	>312 M0sm/L	95	6	94	73
Osmolaridad	†Tomlinson ²²	>316 M0sm/L	69	8	92	60
Osmolaridad	†Tomlinson ²²	>316 M0sm/L	59	6	94	63
Osmolaridad	†Tomlinson ²²	>312 M0sm/L	66	16	84	42
Osmolaridad	†Tomlinson ²²	>322 M0sm/L	48	1	99	89
Osmolaridad	†Khanal ¹⁶	317 M0sm/L	78	22	78	86
Osmolaridad	†Sullivan B ^{23,5}	>318M0sm/L	94	5	95	77
Ensayo de lisozima	†van Bijsterveld¹²	día <21,5mm	99	1	99	95
Cristalización	†Norn ²⁴	Área <0,06mm ² /μl	94	25	75	40
Lactoferrina	†Lucca ¹⁰	<90	35	30	70	17
Pruebas combinadas (En paralelo)						
Sch + RB	†Farris ²¹	Cualquiera/<1mm/min	77	51	49	21
Sch + BUT	†Farris ²¹	<1mm/min/<105	78	44	56	24
Sch + BUT + RB	†Farris ²¹	<1mm/min/<105/ Cualquiera	80	51	49	22
TTR + Evap + Osmol	†Khanal ¹⁶	<12%/>33/>317	100	34	66	81
Pruebas Combinadas (En serie)						
Sch + Osmol	†Farris²¹	<1mm/min; >312	25	0	100	100
Lacto + Osmol	†Farris²¹	>90; >312	35	0	100	100
TTR + Evap + Osmol	†Khanal ¹⁶	<12%; >33; >317	38	0	100	100
Función discriminante						
Osmol + Evap + Lipid	†Craig ²⁵	<0,4	96	13	87	56
TTR + Evap + Osmol	†Khanal ¹⁶	>-0,4	93	12	88	58

La tabla muestra la efectividad de un grupo de pruebas, usadas de manera independiente o en combinación, para el diagnóstico del ojo seco. Las pruebas incluidas en la tabla son aquellas cuyos valores de sensibilidad y especificidad están disponibles en la literatura. Los valores predictivos de estas pruebas (precisión positiva, negativa y general) se calculan para una prevalencia del 15% de ojo seco en la población en estudio. Los datos que aquí se muestran son propensos al sesgo; el sesgo de selección se aplica a los estudios que se muestran en negrita, en ellos la medida de la prueba formaba parte del criterio original que define el grupo de muestra de ojo seco y los sesgos de espectro se aplican a esos estudios (mostrados con sombreado claro) donde la población en estudio contenía una proporción grande de casos graves. Ambas formas de sesgo pueden conducir al incremento artificial de la sensibilidad y la especificidad de la prueba. En la mayoría de los estudios que figuran más arriba, la eficacia de la prueba se mostró para los datos de la muestra en la que se originó el valor de corte o de referencia para el diagnóstico (se indica con una †), esto también puede conducir a incrementar la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico. Idealmente, la efectividad de la prueba puede obtenerse en una muestra independiente de pacientes, tales datos se muestran en los estudios indicados por el símbolo ‡.

La tabla 2 continúa en la página siguiente

Tabla 2. Características y pruebas actuales para el ojo seco (continuación)

CLAVE para los símbolos y abreviaturas utilizados en la Tabla 2.

*	Asume una prevalencia de ojo seco del 15% en la población estudiada
†	Eficacia calculada en la muestra a partir de la cual se derivan los valores de corte
‡	Eficacia calculada en una muestra independiente de sujetos
§	Datos no publicados

Definiciones y abreviaturas

BUT	Tiempo de ruptura lagrimal	PRT	Prueba del rojo fenol
dia	Diámetro del disco observado con el método de inmunodifusión radial (Lactoplate)	RB	Tinción con rosa de bengala
Evap	Índice de evaporación de la película lagrimal	Sesgo de selección	Sesgo que se introduce a un experimento por un método utilizado para seleccionar sujetos que van a recibir tratamiento
F BUT	Tiempo de ruptura de fluoresceína	Sensibilidad	Índice de Detección: proporción de pacientes con la enfermedad que tienen un resultado de prueba positivo
FPR	Índice de falsos positivos. Proporción de individuos normales identificados incorrectamente como +ve por la prueba (la especificidad es: 100-FPR)	Especificidad	Proporción de personas normales con resultados de prueba negativos
Lacto	Ensayo de lactoferina usando el método de Lactoplate	Sesgo de espectro	Sesgo debido a diferencias en las espectro características de diferentes poblaciones, por ejemplo, proporción de sexos, edad, gravedad de la enfermedad, que influyen en la sensibilidad y/o especificidad de una prueba
NIBUT	Tiempo de ruptura no invasivo	TMS-BUT	Tiempo de ruptura lagrimal que se mide con el Sistema de Modelación Topográfica ¹⁵
NPV	Valor predictivo de un resultado de prueba negativo	TTR	Índice de producción lagrimal, a menudo medida con un fluorofotómetro de barrido (Fluorotron)
OA	Precisión general de los resultados de la prueba		
PPV	Valor predictivo positivo: probabilidad de padecer realmente de ojo seco entre los que tienen un resultado de prueba positiva		

diverso grupo de sujetos podrían comenzar a padecer de ojo seco por una serie de eventos biológicos, farmacológicos o ambientales, es decir, cambios hormonales, exposición a fármacos, altas velocidades de aire o de viento, agentes irritantes, baja humedad y altas temperaturas. La exposición a tales influencias podrían engendrar síntomas de ojo seco en un grupo en riesgo a un umbral más bajo que en sujetos que no están en riesgo de padecer la enfermedad de ojo seco.

Los sujetos en riesgo pueden identificarse por “pruebas de estrés”, algunas de las cuales están incluidas entre las plantillas de pruebas que acompañan este informe y/o a las que se tiene acceso en el sitio www.tearfilm.org. Que tales pruebas puedan o deban integrar o no un “programa de detección”, depende de si puede justificarse económicamente algún beneficio terapéutico apreciable. Uno de tales beneficios podría ser identificar la aptitud de los individuos para trabajar en un ambiente laboral particular, o responder preguntas sobre las modificaciones ambientales que deben realizar para evitar la aparición de manifestaciones sintomáticas de la enfermedad.

Para que tenga valor, una prueba de detección debe ser sencilla, efectiva, aplicable a una población definible y rentable. En un programa efectivo de detección, una prueba positiva conduce a la larga a pruebas de diagnóstico que, de ser positivas, conducen a un tratamiento oportuno. Cuando se requiere una serie de pruebas para lograr un diagnóstico definitivo e iniciar un tratamiento efectivo, es posible evaluar el rendimiento de una combinación de pruebas. Esto puede incluir una serie de pruebas de detección seguidas por una o más pruebas de diagnóstico, algunas de las cuales pueden aplicarse simultáneamente para ahorrar tiempo.

El rendimiento (eficacia) de la detección de una prueba puede estimarse a partir de tres parámetros: 1) el *Índice de detección (DR)* o la Sensibilidad, 2) el *Índice de falsos-positivos (FPR)*; la especificidad es: 100-FPR) y 3) la *Probabilidad de estar afectado en individuos con un resultado de prueba positivo (OAPR)*. (Esto es lo mismo que el PPV si se expresa como probabilidad). Antes de adoptar una prueba, deben estar disponibles las estimaciones de los tres

Tabla 3. Relación entre los miembros afectados y no afectados de la población y el resultado obtenido de la prueba

		Presencia de la Enfermedad		Suma	Población
		Sí	No		
Resultado del Diagnóstico	Positivo +	a	b	a+b	= total de positivos a la prueba
	Negativo -	c	d	c+d	= total de negativos a la prueba
Totales		a+c = total de verdaderamente afectados	b+d = total de verdaderamente no afectados	a+b+c+d	= población total

componentes.

La relación entre los miembros afectados y los no afectados de una población y el resultado logrado en la prueba pueden representarse en forma de tabla (Tabla 3).

El *Índice de detección* (DR) es el porcentaje de individuos afectados con resultados positivos para la prueba. También se le denomina *sensibilidad* de la prueba. El DR debe estimarse usando los valores de una serie continua de pacientes que padecen de la enfermedad, sin omisiones.

$$DR = \frac{a}{a+c}$$

El *Índice de falsos positivos* (FPR) es el porcentaje de individuos no afectados en una población con resultado positivo para la prueba. El FPR normalmente se estima en una serie grande de individuos aparentemente no afectados.

$$FPR = \frac{b}{b+d}$$

El FPR, substraído de 100, también se conoce como la *especificidad* de la prueba.

DR y FPR constituyen las características claves de una prueba. Ambos son necesarios para una evaluación de la eficacia. Una prueba ideal tendría un alto DR y un bajo FPR (o sea, una alta especificidad). En la Tabla 2 se presentan los valores de DR y FPR para un conjunto de pruebas utilizadas en el diagnóstico del ojo seco.

El tercer parámetro depende de la prevalencia de la enfermedad en una población en estudio. Es la *Probabilidad de ser afectado en aquellos con un resultado positivo para la prueba* (OAPR [o PPV]). Éste se expresa como valor de probabilidad, por ejemplo, 1:3 o 1:100, etc. También puede expresarse como una probabilidad porcentual (que en estos casos sería: $1/4 \times 100 = 25\%$, o $1/101 \times 100 = 0,99\%$).

$$OAPR = \frac{a}{a+b}$$

D. Evaluación de las pruebas usadas para el diagnóstico

Las pruebas de diagnóstico se aplican a los pacientes sintomáticos o asintomáticos para obtener un diagnóstico y, por inferencia, para excluir otros diagnósticos. Un diagnóstico satisfactorio puede servir para varias funciones, la más importante de las cuales es la oportunidad de recibir una terapia. La terapia puede mejorar los síntomas de una enfermedad, retardar su avance o producir una cura. El arribo a un diagnóstico satisfactorio puede servir también para otras funciones, por ejemplo, para predecir el curso natural y el pronóstico de una enfermedad, cuyo conocimiento es de gran valor tanto para el paciente como para el médico. Además, al excluir otras enfermedades, un diagnóstico puede indicar convenientemente que otro diagnóstico sospechado no se cumple y que no están indicados otros tipos de terapia.

1. Selección de un valor de corte

Los datos pueden ser cualitativos (categóricos, por ejemplo con o sin epifora), semi-cuantitativos (ordinal, por

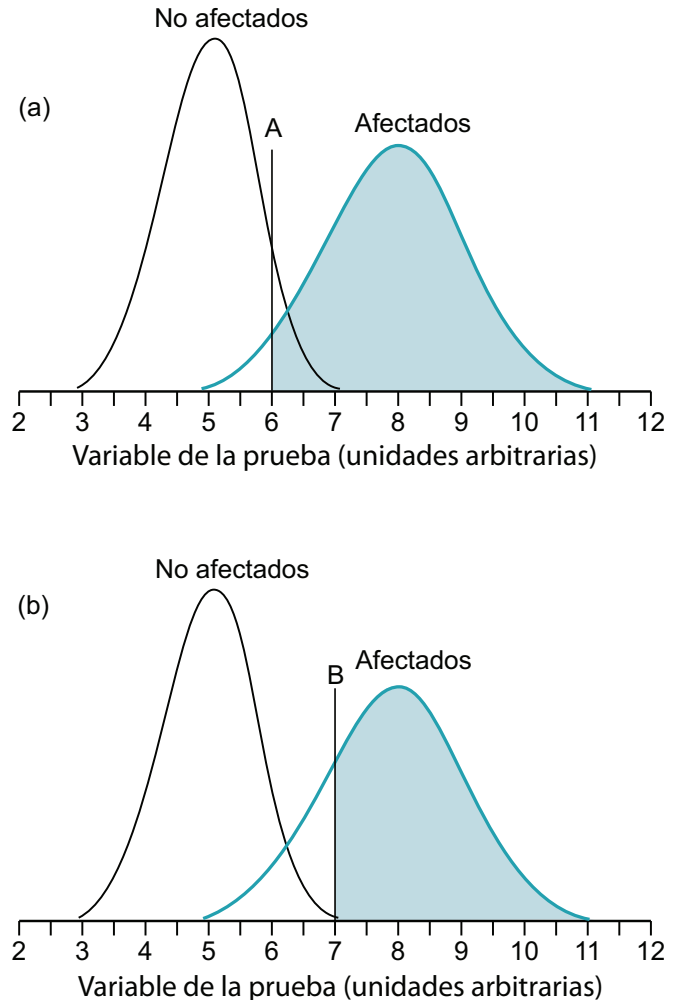


Figura 2. Ilustra cómo influye en el FPR y el DR la selección del valor de corte. Consultar texto para información detallada.

ejemplo clasificación por grado de tinción de la cornea) o cuantitativos (continuo, por ejemplo el resultado de una prueba de Schirmer en mm, presión intraocular). Para una prueba que produce datos continuos, es apropiado seleccionar un valor de corte para discriminar entre sujetos afectados y no afectados. Esto puede implicar una relación de compensación (trade-off) entre el DR y el FPR, en dependencia de la distribución de los valores de la prueba entre estos dos grupos. El DR y el FPR dependen de los valores de corte seleccionados, que están influidos por el solapamiento de los valores entre sujetos afectados y no afectados. Por ejemplo, si no hay solapamiento en los valores entre sujetos afectados y no afectados, entonces el valor de corte cae entre los dos conjuntos de datos. Sin embargo, cuando existe un solapamiento de los valores, lo cual generalmente es el caso, un valor de corte debe seleccionarse en algún sitio de la región de solapamiento.

El concepto de seleccionar un valor de corte se ilustra en la figuras 2a y 2b, que representan la situación en una enfermedad hipotética donde la variable de la prueba es mayor en la población afectada que en la no afectada.²⁷ Un ejemplo podría ser un grado de tinción. Cuando las distribuciones se presentan en esta forma, el área a la derecha del valor de corte bajo la curva *no afectada*, indica el FPR, mientras que el área

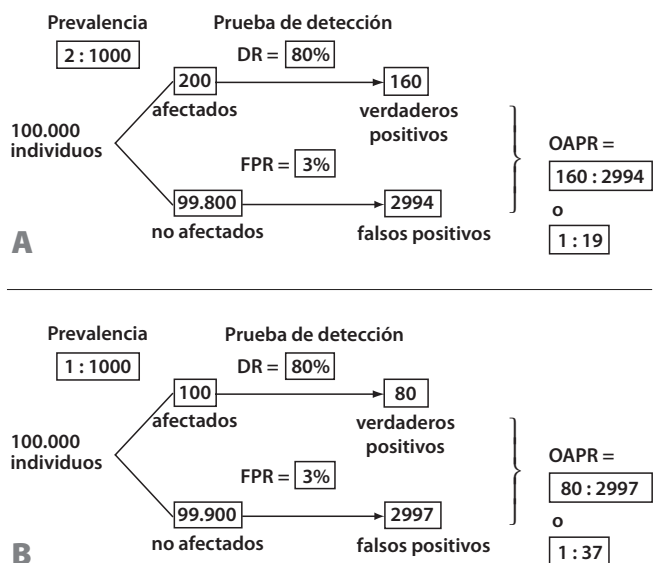


Figura 3. Influencia de la prevalencia de la enfermedad sobre la Probabilidad de estar afectado en individuos con resultados de prueba positivos (OAPR). Consultar texto para información detallada.

a la derecha del valor de corte bajo la curva *afectada* indica el DR. Desplazando el valor de corte hacia la derecha (como en la Figura 2b) se reduce el FPR pero también se reduce el DR.

2. El Cociente de probabilidad

Una forma útil de expresar la interacción entre DR y FPR es calcular el *Cociente de probabilidad (LR)*, que es el cociente de esas áreas. El LR es una medida del número de veces que los individuos con resultados positivos son más propensos a padecer la enfermedad comparados con individuos que no han sido probados. Una detección satisfactoria puede tener un LR en el intervalo de 5 a 25.

3. Cálculo de la OAPR

La OAPR es un parámetro que representa, para todos los individuos con un resultado positivo de la prueba, la probabilidad promedio de estar afectado. Expresa la probabilidad del número de *verdaderos positivos* con respecto al número de *falsos positivos*. Para una población determinada, las OAPR de las diferentes pruebas para la misma afección pueden compararse directamente entre si. Existen dos formas de calcular la OAPR (ejemplos tomados de Wald²⁶ y de Wald y Cuckle²⁷).

El primer método utiliza un diagrama de flujo para estimar el rendimiento de la prueba.

Considerando el número total de individuos identificados como positivos por una prueba dentro de una población definida, una proporción incluirá a los verdaderos positivos (determinados por el DR de la prueba) y el resto serán los falsos positivos (determinado por el FPR). La OAPR es el cociente de estos dos números, o sea, OAPR = Verdaderos positivos: Falsos positivos.

Note que la OAPR está influida por la prevalencia de la afección en la población en estudio.

Si la prueba tiene un DR de 80% y un FPR de 3%, entonces hay 160 verdaderos positivos (80/100 x 200) y 2.994 falsos positivos (3/100 x 99.800) en la población. La OAPR puede

calcularse entonces como sigue:

$$OAPR = \frac{\text{Número de verdaderos positivos} = 160}{\text{Número de falsos positivos} = 2.994} = 1:19$$

El PPV equivalente es 5% [o sea, 1/1+19 = 1/20 = 5%] (Figura 3A).

Con los mismos índices DR y FPR, pero una prevalencia de 1:1.000, hay 100 afectados y 99.900 no afectados.

En ese caso, la prueba identifica a 80 verdaderos positivos y (3/100 x 99.900) = 2.297 falsos positivos, con una OAPR equivalente al doble del ejemplo anterior:

$$OAPR = \frac{\text{Número de verdaderos positivos} = 80}{\text{Número de falsos positivos} = 2.297} = 1:37$$

Puede apreciarse que la OAPR disminuye a medida que disminuye la prevalencia (Figura 3B). El segundo método para calcular la OAPR utiliza el cociente de probabilidad. Para una población determinada, la OAPR puede calcularse multiplicando el LR por la prevalencia de la enfermedad (expresada como probabilidad), o sea, OAPR = LR x Prevalencia expresada como probabilidad [por ejemplo, 1:1.000; 1:2.000].

En el ejemplo de la Figura 4A, con un valor de corte de 7, el DR es 80% y el FPR es 1%. En este caso el LR es (80%/1%) = 80 y si la prevalencia de la enfermedad es 1 por 1.000 (o sea, una probabilidad de 1:999 ó casi lo mismo que 1:1.000), entonces:

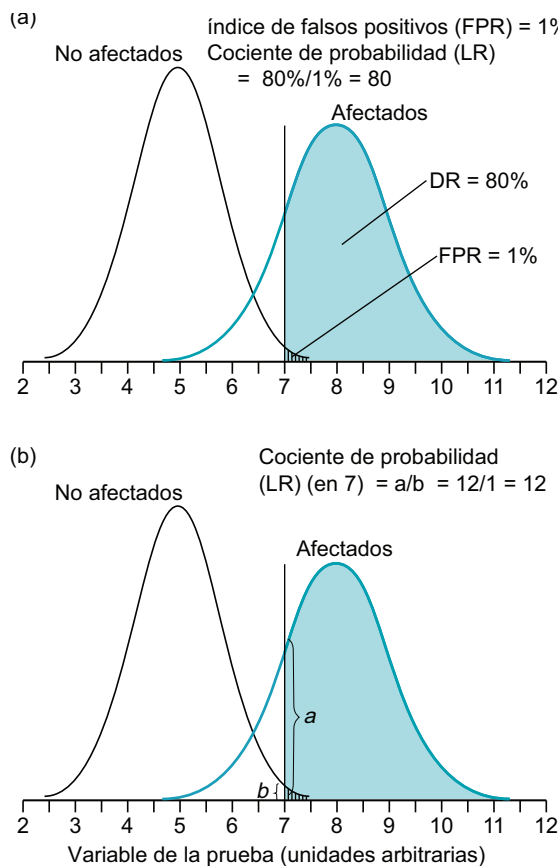


Figura 4. Cálculo de la OAPR usando el cociente de probabilidad. (a) Para un grupo, (b) para un individuo. Consultar texto para información detallada.

$$\begin{aligned} \text{la OAPR} &= 80 \times 1:1.000 \\ &= 80:1.000 = 1:1.000 = \\ &1:12,5 \end{aligned}$$

Los dos métodos para calcular la OAPR se pueden aplicar a grupos de sujetos y tienen por tanto un significado para la salud pública. Sin embargo, también es posible calcular la OAPR para un individuo con un resultado positivo en particular. Esto se ilustra en la Figura 4B. En este caso, el LR para ese individuo está dado por la altura de la curva de distribución de la población afectada en el punto de su valor de prueba, dividido por la altura de la curva de distribución de la población no afectada en el mismo punto. En el ejemplo presentado arriba, cuando el valor de la prueba es 7 unidades arbitrarias, el cociente de LR es $a/b = 12/1 = 12$. Note que las unidades verticales también son arbitrarias. Por lo tanto, la OAPR para ese individuo es:

$$\text{OAPR} = \text{LR} \times \text{Prevalencia como probabilidad [por ejemplo, 1:1.000]} = 12 \times 1:1.000 = 12:1.000 = 1:1.000/12 = 1:83.$$

Este individuo tiene un riesgo relativamente bajo de estar afectado.

VII. UN PROTOCOLO PARA EVALUAR LAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO DEL OJO SECO

El siguiente protocolo se sugiere como modelo para evaluar las pruebas para el diagnóstico del ojo seco. Se propone que:

- 1) La prueba de diagnóstico se aplicará a una muestra en estudio de sujetos normales y pacientes con ojo seco, definido en base a los síntomas, a las pruebas oftalmológicas “tradicionales”, Schirmer I, tiempo de ruptura lagrimal (TBUT) y tinción de la superficie ocular.
- 2) Se determinarán los valores obtenidos para las nuevas pruebas de diagnóstico en las dos muestras, se compilarán las distribuciones de frecuencia de los datos y se establecerá

Tabla 4A. Secuencia de pruebas usadas en la evaluación del ojo seco, según categoría

Grupo	Evaluación	Técnica
A	Historia clínica	Cuestionario
	Síntomas, por ejemplo, ojo seco	Cuestionario de síntomas
B	Índice de evaporación	Evaporimetría
C	Estabilidad lagrimal	TFBUT no invasivo (o NIBUT)
	Grosor de la película lipídica lagrimal	Interferometría
	Radio/volumen del menisco lagrimal	Meniscometría
D	Osmolaridad; proteínas lisozima; lactoferina	Análisis lagrimal
E	Estabilidad lagrimal	BUT (Tiempo de ruptura) de fluoresceína
	Daño de la superficie ocular	Graduación de la tinción con fluoresceína; verde lisamina
	Menisco, altura, volumen	Perfil de corte del menisco
	Producción de secreción lagrimal	Fluorimetría
F	Nivel eventual de grasa en el margen del párpado	Meibometría
G	Índice de volumen lagrimal	Prueba del rojo fenol
H	Secreción lagrimal	Schirmer I con anestesia
	Secreción lagrimal	Schirmer I sin anestesia
	Secreción lagrimal “refleja”	Schirmer II (con estimulación nasal)
I	Signos de MGD (Disfunción de la glándula meibomiana)	Párpado (morfología de la glándula meibomiana)
J	Función de la glándula meibomio	Expresión de MG (Glándula meibomio) Expresabilidad de las secreciones Volumen Calidad
		Psicoquímica meibomiana
		Química del aceite
K	Daño de la superficie ocular	Tinción con rosa de bengala
L	Masa de tejido meibomiano	Meibografía

de: Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003; 107-26. La agresividad de la prueba aumenta de A a L. Debe dejarse intervalos entre pruebas. Las pruebas seleccionadas dependen de las instalaciones, de la factibilidad y de factores operativos.

un valor de corte inicial, distinguiendo entre afectados y no afectados, en la intersección de las dos curvas de frecuencia.

3) Se determinará la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de un resultado positivo y negativo de la prueba, así como la precisión general de la prueba para este valor de corte.

4) Puede analizarse entonces un conjunto de valores de corte diferentes para las estadísticas de la prueba, construyendo una curva receptor-operador característica (ROC) para maximizar la sensibilidad y la especificidad de la prueba de diagnóstico.

5) El valor de corte propuesto, determinado así para la prueba, se evaluará para determinar su eficacia en una muestra independiente nueva de pacientes normales y con ojo seco. Un

Tabla 4B. Una secuencia práctica de pruebas

Historia clínica
Cuestionario de síntomas
Tiempo de ruptura de fluoresceína (BUT)
Graduación de la tinción de la superficie ocular con fluoresceína/filtro amarillo
Prueba de Schirmer I sin anestesia, o I con anestesia y/o Schirmer II con estimulación nasal
Morfología del párpado y meibomiana
Expresión meibomiana
Pueden añadirse otras pruebas según su disponibilidad

Se proporciona más información descriptiva en una plantilla en el sitio Web de DEWS, titulada “Una secuencia de pruebas”. De Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003; 107-26.

proceso iterativo puede ser necesario para llegar a un valor de corte final.

Este método debe proporcionar la mejor estimación del rendimiento de la prueba.

VIII. RECOMENDACIONES DEL SUBCOMITÉ PARA METODOLOGÍA DE DIAGNÓSTICO: PRUEBAS PREFERIDAS DE DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO PARA OJO SECO

Las siguientes recomendaciones están basadas en los comentarios proporcionados arriba y en los datos de prueba presentados en la Tabla 2. Se recuerda a los lectores que cuando se aplica una batería de pruebas, éstas deben aplicarse en la secuencia que mejor preserva su integridad (Tabla 4). Las pruebas que se discuten a continuación se presentan teniendo en cuenta esto.

A. Pruebas Actuales

Durante casi medio siglo, un grupo de cuatro pruebas de diagnóstico se ha aplicado universalmente para evaluar los síntomas, la estabilidad lagrimal, la tinción de la superficie ocular y el flujo lagrimal reflejo.

1. Cuestionarios de Síntomas

Con el tiempo, un número de cuestionarios de síntomas se ha elaborado para su uso en el diagnóstico del ojo seco, en estudios epidemiológicos y en ensayos aleatorizados controlados (RCT), los cuales han recibido alguna validación psicométrica o de otro tipo y están disponibles para que los profesionales los utilicen en sus clínicas. El más importante de éstos se ha resumido en otra parte de esta publicación, donde se ha enfatizado la necesidad de reproducibilidad y la capacidad de medir la gravedad y el cambio (“grado de reacción”) y se han presentado las plantillas.²⁸ Según su longitud y composición, tales cuestionarios exploran diferentes aspectos de la enfermedad de ojo seco con diferente grado de profundización, desde el diagnóstico solo hasta la identificación de los factores desencadenantes y el impacto en la calidad de vida. El tiempo empleado para administrar un cuestionario puede influir en la selección del cuestionario para el uso clínico general y, teniendo esto en cuenta, el número de preguntas administradas en varios cuestionarios se presenta en la Tabla 5.

Estos cuestionarios se han validado a diferentes niveles y ellos difieren según la magnitud en que los síntomas de ojo seco evaluados se correlacionan con los signos del ojo seco. Por ejemplo, tales correlaciones se identificaron en el extenso Cuestionario de ojo seco (DEQ) de Begley y col,³⁴ pero no en el cuestionario elaborado por Schein y col³⁰ o, en una buena medida, en el estudio de McCarty y col.³⁶

El Subcomité para Metodologías de Diagnóstico concluyó que la administración de un cuestionario estructurado a los pacientes que acuden a una clínica, proporciona una excelente

oportunidad para detectar pacientes con enfermedad de ojo seco potencial. El tiempo de la clínica puede utilizarse más eficientemente empleando personal auxiliar capacitado para administrar los cuestionarios. La selección de un cuestionario específico dependerá de factores prácticos, tales como la dotación de personal disponible y el uso previsto para los datos recogidos, por ejemplo si se utilizará para diagnóstico solo, reclutamiento para un ensayo clínico o como guía para un tratamiento.¹

Los cuestionarios de sintomatología deben utilizarse en combinación con medidas clínicas objetivas del estado de ojo seco, como se ilustra más abajo.

2. Graduación de la Tinción de la Superficie Ocular

En los ensayos clínicos realizados en algunos países, es frecuente graduar la tinción de la córnea usando el colorante fluoresceína y graduar la tinción de la conjuntiva usando verde lisamina. Esto se realiza por razones de visibilidad

Tabla 5. Cuestionarios de síntomas actualmente en uso

Informe	Preguntas administradas	Referencia
Estudio de salud en mujeres (WHS)	3	Schaumburg y col ²⁹
Clasificación internacional de Sjögren	3	Vitali y col ⁶
Schein	6	Schein y col ³⁰
McMonnies	12	McMonnies y Ho ³¹
OSDI (Índice de enfermedad de la superficie ocular)	12	Schiffman y col ³²
CANDEES	13	Doughty y col ³³
Cuestionario para ojo seco (DEQ)	21	Begley y col ³⁴
IDEEL (Impacto del ojo seco en la vida cotidiana) (3 módulos, 6 escalas)	57	Rajagopalan y col ³⁵

y se discute detalladamente en otra parte.³⁷ Sin embargo, es posible detectar y puntuar la tinción tanto en la córnea como en la conjuntiva a la vez, usando sólo fluoresceína, si la fluorescencia se observa a través de un filtro amarillo (por ejemplo, Wratten 12).³⁸

Actualmente se utilizan tres sistemas para cuantificar la tinción de la superficie ocular, el sistema de Van Bijsterveld,¹² el sistema Oxford,³⁷ y una versión estandarizada del sistema NEI/Taller Industrial,³—por ejemplo, la versión desarrollada en el estudio CLEK y utilizada en la evaluación de métodos clínicos para el diagnóstico del ojo seco (Apéndices 5 y 6).³⁸ Los sistemas Oxford y CLEK usan un intervalo más amplio de puntuaciones que el sistema Bijsterveld, permitiendo la detección de pasos de cambio más pequeños en un ensayo clínico. El sistema CLEK, que evalúa varias zonas de la córnea, tiene la ventaja de puntuar la tinción sobre el eje visual, ofreciendo la posibilidad de relacionar los cambios de la superficie con los cambios en la función visual. No se ha publicado ningún estudio que indique que algún sistema de graduación es intrínsecamente superior a otro, pero la interconversión de las puntuaciones de Van Bijsterveld y Oxford se han estimado en un estudio comparativo no publicado (J. Smith, comunicación personal).

La selección de un corte diagnóstico para el reclutamiento para un ensayo clínico está influida por la necesidad de identificar una puntuación que sea lo suficientemente

alta como para poder demostrar una respuesta al tratamiento, pero suficientemente baja como para permitir el reclutamiento del número adecuado. Algunos investigadores han utilizado un valor de corte de Van Bijsterveld ≥ 3 en el reclutamiento de pacientes de ojo seco para estudios clínicos. Para el diagnóstico del ojo seco en el marco del síndrome de Sjögren, el grupo de consenso americano-europeo obtuvo un valor de corte ≥ 4 en un estudio multicéntrico.⁶

3. Estabilidad de la película lagrimal - Tiempo de ruptura de la película lagrimal (TFBUT)

Los detalles del rendimiento de la prueba se presentan en el Apéndice 7, incluyendo la necesidad de aplicación de un volumen estándar de fluoresceína y el uso de un filtro amarillo para aumentar la visibilidad de la ruptura de la película lagrimal fluorescente. El valor de corte TFBUT (Tiempo de ruptura de la película lagrimal) establecido para el diagnóstico del ojo seco ha sido < 10 segundos desde el informe de Lemp y Hamill en 1973.³⁹ Más recientemente algunos autores han usado valores entre ≤ 5 y < 10 segundos, posiblemente basados en el informe del año 2002 de Abelson y col,⁴⁰ quien sugirió que el valor de corte de diagnóstico es < 5 segundos cuando se instilan volúmenes de fluoresceína pequeños para realizar la prueba (por ejemplo, usando $5\mu\text{l}$ de fluoresceína al 2,0% en ese estudio—muchos ensayos clínicos adoptan la práctica de pipetear volúmenes pequeños y fijos de colorante). Actualmente no se han proporcionado datos de sensibilidad y especificidad que apoyen esta elección y la población de ese estudio todavía no se ha definido. El refinamiento de este tipo de datos sería bien recibido en la literatura existente a la literatura. La selección de un valor de corte de < 10 segundos tendería a disminuir la sensibilidad de la prueba y a incrementar su especificidad.

4. Flujo lagrimal reflejo - La prueba de Schirmer

El valor de la prueba de Schirmer (duración de la lagrimación tras 5 minutos) se trata comúnmente como una variable continua, pero se le denomina más apropiadamente variable semicontinua ya que los valores de la longitud de la humectación se toman generalmente como el entero más cercano, o medio número entero, en lugar de fracciones continuas de un milímetro.

La prueba de Schirmer sin anestesia es una prueba bien estandarizada que actualmente se realiza con los ojos del paciente cerrados (Apéndice 8).⁶ Hay una gran variación para el mismo sujeto, entre días y entre visitas, pero la variación y el valor absoluto disminuye en el ojo seco por falta de

secreción acuosa, probablemente debido a la disminución de la respuesta reflejo con fallo lagrimal. El valor de corte que se empleaba antes era $\leq 5,5$ mm en 5 minutos, basado en el estudio de Van Bijsterveld,^{12,41} y los estudios de Pflugfelder y col^{42,43} y otros⁶ han defendido el uso de ≤ 5 mm. Más recientemente, muchos autores y ejecutores de ensayos clínicos han empleado un valor de corte de < 5 mm aunque la razón de este cambio no está clara. La disminución del valor de corte reduce el índice de detección (sensibilidad) pero incrementa la especificidad de la prueba. El estudio de van Bijsterveld, aunque es un estudio modelo en muchos aspectos, careció de sesgos de selección y, por lo tanto, ha sido necesario un refinamiento de este valor usando los estudios apropiados (ver arriba). Mientras tanto, es razonable realizar la prueba de Schirmer usando un valor de corte de ≤ 5 mm en 5 minutos.

5. Osmolaridad lagrimal

La medida de la osmolaridad lagrimal en el diagnóstico de ojo seco está bien establecida y llevarla a cabo presenta numerosas ventajas. Acceder a un parámetro que está directamente implicado en el mecanismo del ojo seco, tiene un valor considerable. La hiperosmolaridad lagrimal puede considerarse razonablemente como la característica distintiva

Tabla 6. Criterios de clasificación internacional revisados para manifestaciones oculares del síndrome de Sjögren

I. Síntomas oculares: respuesta afirmativa a al menos una de las preguntas siguientes:
1. ¿Ha tenido los ojos secos diariamente de manera persistente y molesta durante más de 3 meses?
2. ¿Tiene usted una sensación recurrente de arena o cuerpo extraño en los ojos?
3. ¿Usa lágrimas artificiales más de 3 veces al día?
II. Síntomas orales: respuesta positiva al menos a una de las preguntas siguientes:
1. ¿Ha tenido una sensación diaria de boca seca durante más de 3 meses?
2. ¿Ha tenido, en su edad adulta, inflamación de las glándulas salivales de manera recurrente o persistente?
3. ¿Bebe frecuentemente líquidos para ayudar a tragar los alimentos secos?
III. Signos oculares: es decir, evidencia objetiva de la implicación ocular definida como un resultado positivo en al menos una de las siguientes dos pruebas:
1. Prueba de Schirmer I, aplicada sin anestesia (≤ 5 mm en 5 minutos)
2. Puntuación de rosa de bengala u otra puntuación con colorante ocular (≥ 4 según el sistema de puntuación de Van Bijsterveld)
IV. Histopatología: En sialoadenitis linfocítica focal menor de las glándulas salivales (obtenida a través de mucosa de apariencia normal), evaluada por un histopatólogo de experiencia, con puntuación de foco ≥ 1 , definida como el número de focos linfocíticos (que están adyacentes a los acinos de la mucosa de apariencia normal y contienen más de 50 linfocitos) por 4 mm^2 de tejido glandular
V. Implicación de las glándulas salivales: evidencia objetiva de la implicación de las glándulas salivales definida como un resultado positivo en al menos una de las siguientes pruebas de diagnóstico:
1. Flujo salival completo no estimulado ($\leq 1,5$ ml en 15 minutos)
2. Sialografía de las parótidas mostrando la presencia de sialectasias difusas (patrón punteado, cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción en los conductos principales
3. Cintigrafía de las glándulas salivales mostrando respuesta tardía, concentración reducida y/o excreción tardía de la sustancia trazadora.
VI. Autoanticuerpos: presencia en el suero de los siguientes anticuerpos:
1. Anticuerpos contra antígenos Ro(SSA) o La(SSB), o ambos

Reimpreso con permiso de: Vitali C, Bombardieri S, Jonnson R y col. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;1:554-8.

de la afección de “sequedad de la superficie ocular”.¹ Además, como se muestra en la Tabla 2, en varios estudios el desarrollo de un valor de corte osmolar de diagnóstico ha utilizado la metodología adecuada, usando una muestra independiente de pacientes de ojo seco. De esta forma, el valor de corte recomendado de 316 mOsm/l puede considerarse como bien validado.²²

En el pasado, aunque la medida de la osmolaridad lagrimal se ha propuesto como “referencia standard” en el diagnóstico del ojo seco,¹¹ su utilidad general como prueba ha estado obstaculizada por la necesidad de soporte técnico especializado; así, su uso ha estado confinado a un pequeño número de laboratorios especializados. La viabilidad de esta prueba objetiva se verá incrementada grandemente con la disponibilidad inminente de un dispositivo comercial que pondrá la tecnología a disposición para su uso general (ver más abajo).^{23,45}

6. Pruebas combinadas actualmente en uso

En varios entornos de Ensayos aleatorizados controlados (RCT), diferentes autores han adoptado métodos para el reclutamiento de pacientes de ojo seco, sobre una base *ad hoc*, exigiendo usualmente que los sujetos satisfagan ciertos criterios, incluyendo un síntoma o síntomas junto con uno o más signos positivos (por ejemplo, un resultado positivo para Tiempo de ruptura de la película lagrimal (TFBUT), grado de tinción o prueba de Schirmer).

El mejor ejemplo del uso validado de una combinación de pruebas en el diagnóstico del ojo seco lo proporcionan los criterios de clasificación del grupo de consenso Americano-Europeo.⁶ Estos criterios exigen evidencia de un solo síntoma ocular y un solo signo ocular para el diagnóstico del ojo seco como componente del Síndrome de Sjögren, como se resume en la Tabla (Tabla 6).

Tabla 7. Lista de selección de algunas tecnologías emergentes

Agresividad	Comentario	Referencia
No agresiva	Cuestionarios de síntomas (ver también la Tabla 2)	
	Schein	Schein y col ³⁰
	OSDI	Schiffman y col ³²
	DEQ	Begley y col ³⁴
	IDEEL	Rajagopalan y col ³⁵
	Evaluación de utilidades	Buchholz y col ⁴⁵
No agresiva a mínimamente agresiva	Muestreo óptico	
	Meniscometría (Apéndice 10)	Yokoi y col ⁴⁶
	Interferometría de la capa lipídica (Apéndice 11)	Yokoi y col ⁴⁷
	Sistema de análisis de estabilidad lagrimal (Apéndice 12)	Kojima y col ⁴⁸
	Vídeo de alta velocidad - dinámica de la película lagrimal	Nemeth y col ⁴⁹
	Película lagrimal de OCT e imágenes de la película lagrimal	Wang y col ⁵⁰
	Microscopía confocal	Erdelyi ⁵¹
	Muestreo del fluído lagrimal	
	Meniscometría de bandas	Dogru y col ⁵²
	Muestreo para análisis proteómico	Grus y col ⁵³
Moderada	Osmolaridad, por ejemplo, OcuSense (Apéndice 9)	Sullivan ⁵⁴
	Muestreo meibomiano, Meibometría (Apéndice 13)	Yokoi y col ⁵⁵
	Meibografía (Apéndice 14)	Mathers y col ⁵⁶
Agresiva sin estrés	Tinción: nuevos colorantes Fotografía digital de la superficie coloreada	Nota: Estas técnicas pueden reflejar condiciones del estado estable al momento de realizar el muestreo, aún si perturban el estado estable con respecto a las pruebas posteriores.
	Citología de impresión y de cepillado - combinada con citometría de flujo (Apéndices 15 y 16)	
Pruebas de estrés	Cintigrafía lagrimal	
	Agudeza visual funcional	Ishida y col ⁵⁷
	Entorno adverso controlado (CAE)	Ousler y col ⁵⁸
	S-TBUD (BUT aéreo en mirada fija)	Liu y col ⁵⁹
	Prueba del parpadeo forzado (Korb)	Korb ⁶⁰

DEQ = Cuestionario para ojo seco; IDEEL=Impacto del ojo seco en la vida cotidiana; OCT =Tomografía de coherencia ocular; OSDI =Índice de enfermedad de la superficie ocular; S-TBUD=Dinámica de la ruptura lagrimal en mirada fija.

B. Pruebas futuras

Mirando al futuro y basados en los datos que están actualmente disponibles (Tabla 2), el uso de varias pruebas, por separado o en combinación, puede considerarse como método complementario para la detección y el diagnóstico del ojo seco. Ellas se resumen brevemente a continuación:

1. Pruebas de detección para la enfermedad de ojo seco

Las pruebas de detección maximizan la sensibilidad y el

“sobrediagnóstico del ojo seco”. Tales pruebas incluyen medidas independientes de la altura del menisco (usando la tecnología apropiada), cristalización lagrimal; o combinaciones paralelas del Índice de producción lagrimal (TTR) + evaporación + osmolaridad, o combinaciones ponderadas (por análisis de función discriminante) de la osmolaridad + evaporación + clasificación de lípidos o TTR.

Debido a que una prueba de detección debe ser rápida y simple, la preferencia podría tener la medida de la altura o el radio del menisco.

2. Pruebas de Diagnóstico para la Enfermedad de ojo seco

Las pruebas de diagnóstico deben combinar una alta precisión general con una buena sensibilidad. Como se ha mencionado arriba, la medida de la osmolaridad lagrimal puede resultar la prueba independiente más importante y objetiva en el diagnóstico de la enfermedad de ojo seco. Los candidatos alternativos a pruebas objetivas incluyen 1) la combinación paralela de TTR + evaporación + osmolaridad, o la combinación ponderada (por análisis de función discriminante) de osmolaridad + evaporación + clasificación de lípidos o TTR.

Los candidatos a pruebas más efectivas son complejos y no son de fácil aplicación clínica. Esto podría sugerir TFBUT no invasivo como alternativa clínica.

Algunas combinaciones de pruebas relacionadas con el ojo seco se han utilizado para predecir el riesgo de intolerancia a lentes de contacto en pacientes que acuden a la clínica para adaptación de lentes de contacto de hidrogel.^{1,44}

C. Tecnologías emergentes

El propósito de esta sección es revisar las tecnologías de diagnóstico que parecen prometedoras para mejorar nuestra capacidad de investigar, supervisar o diagnosticar la enfermedad de ojo seco en el futuro. Muchas de estas tecnologías se describen dentro de las plantillas de pruebas de diagnóstico por Internet y algunas se encuentran en una fase incipiente. Tales pruebas surgen como prototipos de instrumentos que los investigadores utilizan dentro de un ambiente de investigación. Algunas de ellas nunca llegan a tener una aplicación más amplia como herramientas de bajo costo y fáciles de usar que se puedan utilizar en el entorno clínico. Existe un interés particular en aquellas tecnologías que pudieran adaptarse y adoptarse para el uso clínico diario. Las pruebas descritas aquí se resumen en la Tabla 7. Las nuevas tecnologías se encuentran en diferentes etapas de desarrollo. Algunas se han elaborado a partir de viejas tecnologías y algunas son totalmente nuevas.

La mayoría de las tecnologías analizan el ojo de una sola forma y es útil reflexionar sobre si ese proceso de análisis es no invasivo, mínimamente agresivo o agresivo. En el muestreo lagrimal, una técnica no agresiva o mínimamente agresiva tiene la ventaja principal de poder conseguir datos de la superficie del ojo sin inducir significativamente la lagrimación refleja. La lagrimación refleja ha sido un obstáculo importante en la interpretación de datos del origen de la lágrima acuosa desde los primeros tiempos de la investigación lagrimal. Existen ventajas evidentes en la obtención de datos que representan

el estado estable ya se trate de datos fisiológicos o de datos patológicos.

El problema de la lagrimación refleja tiene, por supuesto, una gran influencia en la interpretación de los datos sobre la composición lagrimal. Por esta razón, las técnicas que recogen información de la película lagrimal procesando la luz o las imágenes reflejadas de la superficie de la película lagrimal, tienen un atractivo particular ya que representan el “verdadero” estado de la superficie ocular. Esto incluiría técnicas tales como la interferometría, meniscometría, videofotografía de alta velocidad y tomografía de coherencia óptica (OCT). Algunas de estas técnicas ofrecen la oportunidad de enviar datos en tiempo real a un sistema de captura de datos, permitiendo el procesamiento del comportamiento dinámico de la película lagrimal. Asimismo, la captura en tiempo real de imágenes de células y otros materiales en la superficie ocular parece constituir una oportunidad de visualizar el estado estable.

El Subcomité para Metodologías de Diagnóstico considera que el acceso al estado estable representa un problema de muestreo menor cuando los datos se toman directamente de la superficie ocular (por ejemplo, análisis de células o mucina de la superficie ocular por citología de impresión o citología de cepillado), pues la muestra constituye una constancia instantánea del estado estable. Aquí, sin embargo, puede haber problemas de interpretación de la muestra debido al carácter variable y parcial del procedimiento de muestreo. Estos problemas pueden resolverse en parte con la estandarización. Además, aunque tal muestreo puede tomar una “instantánea” del estado estable, tales procedimientos (citología de impresión), por ser agresivos, influirán en eventos de muestreo posteriores. Por tanto, deberían colocarse al final de una serie de pruebas.

Nuestra expectativa es que el análisis de los lípidos meibomianos expresados probablemente refleje la condición de estado estable de las glándulas de meibomio en el momento de la recogida. Aquí encontramos otro tipo de dificultades; por ejemplo, el material expresado es completamente presecretorio y, por tanto, no refleja totalmente la naturaleza de los lípidos transportados a la película lipídica y, en el caso de la disfunción de las glándulas de meibomio, el material expresado probablemente esté cada vez más contaminado con partículas epiteliales queratinizadas. Por esta razón, muchas publicaciones se refieren a este material expresado como “residuos meibomianos” o “meibum”. Sin embargo, tal material, ya se trate de secreción o de residuos, probablemente refleje el estado estable del producto meibomiano o ductular.

En resumen, el Subcomité para Metodología de Diagnóstico concluye que en el estudio de la superficie ocular, existe una oportunidad razonable de obtener información del estado estable sobre las células de la superficie ocular y del estado de las glándulas de meibomio y el ducto. Para estudiar la película lagrimal, la mayor oportunidad recae en el uso de técnicas no invasivas que impliquen el muestreo de la radiación óptica reflejada de la película lagrimal. Sin embargo, incluso con técnicas no invasivas, debemos ser cautelosos, pues se ha observado un cambio gradual en la curvatura de menisco, por meniscometría, en sujetos sentados en locales de condiciones aparentemente estables, en cuestión de varios minutos,

sugiriendo que es muy fácil inducir grados insignificantes de lagrimación refleja bajo condiciones de “prueba”. En consecuencia, tales técnicas rondan sobre una zona gris entre el carácter no agresivo y mínimamente agresivo. Por otro lado, anticipamos que la denominación de “mínimamente agresiva” puede aplicarse razonablemente al muestreo directo de la lágrima bajo circunstancias en que los volúmenes de muestra están en el nivel bajo de nanolitros. Esto se relaciona con el muestreo para el análisis proteómico y con la depresión del punto de congelación y los métodos “lab-on-a-chip (laboratorio en un chip)” para estimar la osmolaridad lagrimal.

Considerando el carácter no invasivo, es importante notar que se han obtenido avances significativos en el desarrollo de cuestionarios para diagnosticar el ojo seco, identificar los factores desencadenantes o de riesgo y explorar las implicaciones en la calidad de vida. Sin embargo, ni siquiera los cuestionarios son verdaderamente no invasivos, pues cuando las personas son observadas en un estudio, su comportamiento o desempeño se altera (“Efecto Hawthorne”⁶¹).

Aunque las tecnologías emergentes se han centrado en el desarrollo de técnicas no invasivas para observar las condiciones de estado estable del ojo seco, existe un área donde la prueba agresiva desempeña una función útil. Esto se refiere a varias pruebas de estrés para el diagnóstico del ojo seco, que buscan someter el ojo a algún tipo de estrés que revele una predisposición al ojo seco. Tales pruebas de estrés incluyen la prueba de dinámica de ruptura lagrimal en mirada fija (S-TBUD), la prueba del cierre forzado y el uso de un entorno adverso controlado (CAE).

En general, el método recomendado favorece el uso de tecnologías que permiten detectar los cambios de las lágrimas en la superficie ocular, al mismo tiempo que causan la mínima perturbación a la dinámica de la película lagrimal durante el muestreo. Las técnicas proteómicas y afines constituyen un ejemplo de ellas. Tales tecnologías no invasivas o mínimamente invasivas ofrecen una mejor aceptabilidad al paciente y la posibilidad de evaluación cerca del estado estable. Además de perturbar la película lagrimal y alterar la precisión de la prueba, una prueba invasiva es más propensa a influir en el resultado de otra prueba aplicada en secuencia, quizás como parte de una batería de pruebas. Algunas tecnologías mínimamente agresivas se están utilizando ya y sólo necesitan más refinamiento, como el desarrollo de sistemas controlados por microprocesador para capturar y volver a presentar los datos. En otras tecnologías, la inducción de lagrimación refleja al momento de realizar el muestreo de la lágrima es un problema a solucionar.

IX. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

A. Diagnóstico de la enfermedad de ojo seco

Dos factores influyen en nuestras recomendaciones de pruebas para el diagnóstico del ojo seco. Primero, muchas pruebas candidatas se derivan de estudios que estuvieron sujetos a varias formas de sesgo (Tabla 2). Esto significa que los valores de corte que éstas proponen pueden ser poco fiables. Segundo, varias pruebas con excelentes credenciales no están disponibles fuera de las clínicas especializadas. Por tanto ofrecemos aquí un enfoque pragmático para el diagnóstico de la enfermedad de ojo seco, basado en la calidad de las pruebas

actualmente disponibles y su aplicación práctica en la clínica general, pero pedimos a los lectores que evalúen por sí mismos las credenciales de cada prueba, consultando la Tabla 2.

- 1) En la Tabla 5 se muestran siete grupos de cuestionarios validados, de diferente extensión (consulte el sitio Web, www.tearfilm.org y el informe del Subcomité Epidemiológico²⁸ para más detalles). Recomendamos que los profesionales adopten una de éstas para la detección de rutina en sus clínicas, teniendo en cuenta las diferencias cualitativas entre las pruebas.
- 2) La componente de ojo seco en los criterios de clasificación internacional para el síndrome de Sjögren, exige que se satisfaga la presencia de un síntoma ocular (de un total tres) y un signo ocular (de un total de dos) (Tabla 6).⁶
- 3) Evaluación lagrimal

a) **Osmolaridad lagrimal:** Aunque las técnicas para medir la osmolaridad lagrimal actualmente son inaccesibles para la mayoría de los profesionales, el desarrollo de instrumentos comerciales puede hacer que tales medidas sean posibles en el futuro próximo. Como medida objetiva del ojo seco, la hiperosmolaridad podría ser una característica distintiva que caracteriza la sequedad. Una serie de estudios, incluyendo el estudio de una muestra independiente, sugieren un valor de corte de diagnóstico de ≥ 316 MOsm/L.

b) **TFBUT (Tiempo de ruptura de la película lagrimal)** no invasiva: Si se ignoran los estudios que figuran en la Tabla 2 que son potencialmente propensos a sesgos de selección o de espectro, la alternativa clínica simple para el diagnóstico del ojo seco podrían ser las medidas no invasivas del TFBUT que tengan una sensibilidad moderadamente alta (83%) y una buena precisión general (85%).

c) **Función lagrimal:** El índice de función lagrimal (TFI) se ha utilizado en el diagnóstico del ojo seco como componente del Síndrome de Sjögren. Es el cociente del valor de Schirmer y el índice de aclaramiento lagrimal y se cuenta con un kit estándar disponible (ver plantilla Web). La sensibilidad de la prueba se cita como 100% con un valor de corte de < 40 .⁶²

- 4) Puede lograrse un mejor rendimiento cuando las pruebas se utilizan combinadas ya sea en serie o en paralelo y debe aprovecharse la oportunidad para revisar algunas de las pruebas estándar que se citan anteriormente, usando poblaciones grandes e independientes de sujetos.

B. Supervisión de la enfermedad de ojo seco

Muchas de las pruebas que se usan para diagnosticar el ojo seco también se utilizan para supervisar su evolución, en la clínica o como parte de ensayos clínicos. Pueden usarse pruebas adicionales, muchas de las cuales se mencionan en este Informe de DEWS o se presentan en el sitio Web (www.tearfilm.org), para seguir la evolución de la enfermedad. En el futuro, éstas pueden incluir técnicas cada vez más sofisticadas aplicadas a pequeños volúmenes lagrimales con mínima invasión. Tales pruebas ayudarán a identificar cambios importantes en los componentes nativos e inflamatorios de las

lágrimas en el ojo seco.

X. RESUMEN Y CONCLUSIONES

El objetivo de este informe era revisar la literatura y elaborar una fuente de pruebas utilizadas en el diagnóstico y supervisión de la enfermedad de ojo seco. Éstas se muestran como plantillas en el sitio Web de TFOS (www.tearfilm.org), que se actualizará periódicamente. En este documento se presenta una selección. Para proporcionar una guía para su selección e interpretación, hemos indicado algunas de sus deficiencias y fuentes de sesgo. Nuestra meta ha sido facilitar la estandarización y validación. En general, con algunas excepciones, todavía hay un déficit de cuestionarios de síntomas y pruebas objetivas que hayan sido adecuadamente validadas dentro de poblaciones muestrales bien definidas. Estas deficiencias son remediables y servirán de estímulo para investigaciones futuras. Como hemos destacado aquí, considerando las tecnologías emergentes, el camino futuro está en el uso de técnicas mínimamente invasivas que muestreen el ojo y preserven su estado estable.

REFERENCIAS

1. Definition and Classification of Dry Eye. Report of the Diagnosis and Classification Subcommittee of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:75-92
2. Miyawaki S, Nishiyama S. Classification criteria for Sjogren's syndrome--sensitivity and specificity of criteria of the Japanese Ministry of Health and Welfare (1977) and criteria of European community (1993). *Nippon Rinsho* 1995;53:2371-5
3. Lemp MA. Report of National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-232
4. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7
5. Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. Evaluation of the tear film stability after laser in situ keratomileusis using the tear film stability analysis system. *Am J Ophthalmol* 2004;137:116-20
6. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;1:554-8
7. McMonnies C. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc* 1987;58:588-9
8. Patel S, Farrell J, Blades KJ, Grierson DJ. The value of a phenol red impregnated thread for differentiating between the aqueous and non-aqueous deficient dry eye. *Ophthalmic Physiol Opt* 1998;18:471-6
9. Goren MB, Goren SB. Diagnostic tests in patients with symptoms of keratoconjunctivitis sicca in clinical practice. *Am J Ophthalmol* 1988;106:570-4
10. Lucca JA, Nunez JN, Farris RL. A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer, and tear osmolarity. *CLAO J* 1990;16:109-12
11. Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Basal and reflex human tear analysis. I. Physical measurements. Osmolarity, basal volumes, and reflex flow rate. *Ophthalmology* 1981;88:852-7
12. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10-4
13. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:10:637-47
14. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res* 1985;4:1-7
15. Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y. Tear film stability analysis system: introducing a new application for videokeratography. *Cornea* 2004;23:S65-S70
16. Khanal S. Diagnosis and management of dry eye. PhD thesis, Glasgow Caledonian University, submitted Dec 2006
17. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996;15:653-61
18. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 2004;78:399-407
19. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Maruyama K, Komuro A, Kinoshita S.

- Relationship between tear volume and tear meniscus curvature. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1265-1269
20. Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear Function Index A New Measure of Dry Eye. *Arch Ophthalmol* 1995a;113:84-88
21. Farris RL. Tear osmolarity--a new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 1994;350:495-503
22. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent value for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15
23. Sullivan B. 4th International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film & Ocular Surface and Dry Eye Syndromes. *Adv Exp Med Biol* 2004
24. Norm M. Quantitative tear ferning. Clinical investigations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:369-72
25. Craig JP, Blades K, Patel S. Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15:569-74
26. Wald NJ: The epidemiological approach. London, Royal Society of Medicine, 2004
27. Wald N, Cuckle H. Reporting the assessment of screening and diagnostic tests. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:389-96
28. Epidemiology of dry eye. Report of the Epidemiology Subcommittee of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:93-107
29. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26
30. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, et al. Relationship between signs and symptoms of dry eye in the elderly: a population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104:1395-401
31. McMonnies C, Ho A. Marginal dry eye diagnosis, in Holly F (ed). The precorneal tear film in health, disease and contact lens wear. 1986, Lubbock TX, Dry Eye Institute, pp 32-38
32. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21
33. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997;74:624-31
34. Begley CB, Caffrey B, Chalmers RL, Mitchell GL. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21:664-70
35. Rajagopalan K, Abetz L, Mertzani P, et al. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health* 2005;8:68-74
36. McCarty C, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9
37. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50
38. Nichols, KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272-85
39. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973; 89:103-5
40. Abelson M, Ousler G 3rd, Nally LA, et al. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Part B):1121-5
41. Mackie IA, Seal DV. The questionably dry eye. *Br J Ophthalmol* 1981;65:2-9
42. Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K, et al. Correlation of goblet cell densities and mucosal epithelial membrane mucin (MEM) expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology* 1997;104:223-5
43. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17:38-56
44. Glasson MJ, Stapleton F, Leay L, et al. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5116-24
45. Buchholz P, Steeds CS, Stern LS, et al. Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. *Ocul Surf* 2006;4:155-61
46. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Brown NAP, Hsuan JD, Fowler CW. Reflective micrometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 92-97
47. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 1996;122:818-24
48. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1369-74
49. Nemeth J, Erdelyi B, Csakany B, et al. High-speed videotopographic measurement of tear film build-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci*

- 2002;43:1783-90
50. Wang J, Aquavella J, Palakuru J, et al. Relationships between central tear film thickness and tear menisci of the upper and lower eyelids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4349-55
 51. Erdelyi B, Kraak R, Zhivov A, et al. In vivo confocal laser scanning microscopy of the cornea in dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:39-44
 52. Dogru M, Ishida K, Matsumoto Y, et al. Strip meniscometry: a new and simple method of tear meniscus evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1895-901
 53. Grus FH, Podust VN, Bruns K, et al. SELDI-TOF-MS ProteinChip array profiling of tears from patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:863-76
 54. Sullivan B. Clinical results of a first generation lab-on-chip nanolitre tear film osmometer (abstract). *Ocul Surf* 2005;3:S31
 55. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999b;117:723-9
 56. Mathers W, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10:277-85
 57. Ishida R, Kojima T, Dogru M, et al. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 2005;139:253-8
 58. Ousler GW, Gomes PJ, Welch D, Abelson MB. Methodologies for the study of ocular surface disease. *Ocul Surf* 2005;3:143-54
 59. Liu H, Begley CG, Chalmers R, et al. Temporal progression and spatial repeatability of tear breakup. *Optom Vis Sci* 2006;83:723-30
 60. Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 2000;19:483-6
 61. Adair G. The Hawthorne effect: A reconsideration of the methodological artifact. *J Appl Psychol* 1984;69:334-45
 62. Kaye SB, Sims G, Willoughby C, et al. Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2001;85:193-99

APÉNDICE 1. LISTA ALFABÉTICA DE PRUEBAS UTILIZADAS PARA DIAGNOSTICAR Y MONITORIZAR EL OJO SECO

Agudeza visual funcional	Graduación de la tinción—van Bijsterveld	Pruebas combinadas—Pflugfelder 1998
Análisis de los lípidos meibomianos	•••	Pruebas combinadas—Shimazaki 1998
Altura del menisco lagrimal	IDEEL, síntomas (cuestionario)	Pruebas combinadas—van Bijsterveld 1969
•••	IGE lagrimal de la alergia	•••
Biopsia lagrimal	Índice de protección ocular (OPI)	Radio del menisco lagrimal
•••	Índice de síndrome seco	•••
CCLRU—Hiperemia y otras escalas de grado	Informe de marcadores endócrinos	SBUT (Tiempo de ruptura sintomática de la película lagrimal)
Centellografía	Interferometría de lípidos lagrimales	Schein, síntomas (cuestionario)
Citología de cepillo	•••	Schirmer I Farris
Citometría de flujo	McCarty, síntomas (cuestionario)	Schirmer I Nichols
Citología de impresión	McMonnies, síntomas (cuestionario)	Schirmer I van Bijsterveld
Conjuntivocalasia	Meibografía	Schirmer Pflugfelder A
Cristalización lagrimal	Microbiología de la glándula meibomio	Schirmer Pflugfelder B
Criterios de la enfermedad del borde del párpado	Muestreo de los lípidos meibomianos	Serología de Sjögren—Martin
Criterios europeos de Schirmer I 1994	NEI-VFQ25, síntomas (cuestionario)	SF-36
Criterios reumáticos	•••	Síndrome de Sjögren—Sialometría directa
•••	Neuroepiteliopatía inducida por LASIK (LINE)	Síndrome de Sjögren—Centellografía salivaria
DEQ, síntomas (cuestionario)	NIBUT (Tiempo de ruptura no agresivo)	Síndrome de Sjögren—Sialografía
•••	•••	Síndrome de Sjögren—Hematología
Enfoques compensatorios a la severidad del ojo seco	OcuSense de osmolaridad—Sullivan	Sistema de análisis de estabilidad lagrimal (TSAS)
Eosinófilos conjuntivales de la alergia	Osmolaridad—Depresión del punto de congelación	SSI (Índice de síndrome de Sjögren)—Bowman
EQ-SD (cuestionario)	Osmolaridad—Presión de vapor	•••
Evaporación lagrimal	OSDI, síntomas (cuestionario)	TBUD (Dinámica de ruptura lagrimal)
Expresión de la glándula de meibomio	•••	Termografía
•••	Perfiles proéticos de lágrima	Tiempo de ruptura lagrimal (TFBUT)
Fluorimetría del flujo lagrimal	Permeabilidad de la fluoresceína	•••
Fluorimetría de la producción lagrimal	Prueba de filamento Hamano	Volumen lagrimal basal
Fluorimetría del volumen lagrimal	Prueba de provocación conjuntival para detectar alergia	
Formato 1 del examen de tinción de Nichols	Pruebas de parpadeo forzado	
•••	Pruebas usadas en combinación	
Generalidades del OcuSense de osmolaridad	Pruebas combinadas—Afonso 1999	
Graduación de la tinción—Nichols CLEK B	Pruebas combinadas—Bjerrum 1997	
Graduación de la tinción—Esquema Oxford	Pruebas combinadas—Criterios europeos 1994	
	Pruebas combinadas—Nichols 2004	

APÉNDICE 2. GRUPOS FUNCIONALES DE PRUEBAS A USAR EN LA EVALUACIÓN DE OJO SECO

1. Pruebas de síntomas

Cuestionarios

NEI-VFQ25
McMonnies
Schein
McCarty
OSDI
DEQ
IDEEL

Función visual

Agudeza LogMar
Sensibilidad al contraste
Agudeza visual funcional

2. Lágrimas acuosas

Volumen lagrimal

Fluorimetría
Filamento Hamano
Prueba de Periotron—"volumen lagrimal basal"

Menisco lagrimal

Radio de curvatura
Altura
Área de corte transversal

Grosor de la película lagrimal

Flujo lagrimal

Fluorimetría
Prueba de Schirmer
Schirmer I
Schirmer dinámica
Schirmer II
Schirmer de reflejo

Producción lagrimal

Dilución del colorante
Aclaramiento lagrimal
Fluorimetría

Evaporación lagrimal

Evaporimetría

3. Estabilidad lagrimal y función visual

Agudeza visual

ETDRS
Agudeza visual funcional

Estabilidad lagrimal

Tiempo de ruptura (BUT)
SBUT: BUT sintomático
BUT con fluoresceína en la película lagrimal
BUT no invasivo (NIBUT)
Tiempo de adelgazamiento lagrimal
Análisis topográfico
Sistema de análisis de estabilidad lagrimal
Análisis de frente de onda

4. Composición lagrimal

Fluidos biológicos

Lágrimas acuosas
Lactoferrina
Lisozima
Peroxidasa
Inmunoglobulina A
Ceruloplasmina
Mediadores inflamatorios
Metaloproteinasas de matriz
Otras proteínas
Mucinas
Lípidos

Células en fluidos biológicos

Células inflamatorias
Células epiteliales
Restos lagrimales

Células superficiales

Citología de impresión
Citometría de flujo
Citología de cepillo
Microscopía confocal

Lípidos meibomianos

Evaporimetría
Interferimetría
Grosor del Penetrómetro
Grados
Meibometría
Meibografía
Morfología de MGD
Calidad grasa expresada
Química de lípidos

Lágrimas: Físicas

Osmolaridad
Depresión del punto de congelación
Osmometría de presión de vapor
OcuSense de conductividad
Composición de electrolitos

Cristalización lagrimal

Daño de la superficie

Grados de tinción
Tinción de fluoresceína
Colorante Rosa de Bengala
Verde lisamina
Doble tinción

5. Otros criterios

Índice de función lagrimal (TFI)
Índice de protección ocular (OPI)
Calificación de Conjunctivocalasia
Características de parpadeo
Distinción de la alergia
Criterios de la enfermedad del borde del párpado
Microbiología y enfermedades del párpado

6. Síndrome de Sjögren

Pruebas serológicas
Anti-Ro
Anti-La
Anti-M3 receptor
Antifodrina
Biopsia de la glándula salival menor
Biopsia de la glándula lagrimal
Hallazgos endocrinos sistémicos
Pruebas de la función salival
Prueba de Biscuit
Sialografía

7. Pruebas de trastornos varios

Wegener: ANCA positivo
Artritis reumatoide: Rh-F positivo
Lupus eritematoso sistémico
Neuroepiteliopatía inducida por LASIK

METODOLOGÍA DE DIAGNÓSTICO DEWS

APÉNDICE 3. UNA PLANTILLA PRELIMINAR DE DIAGNÓSTICO

DEWS	OJO SECO: PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO	
RELATOR	Ingrese su nombre	Fecha:DD/MM/AA
REVISORES	Nombres de los revisores adicionales	
NOMBRE DE LA PRUEBA	p. ej. Schirmer 1	
A DIAGNOSTICAR	<i>Prueba usada para diagnóstico – p.ej. Deficiencia lagrimal acuosa (ATD).</i>	REFERENCIAS
VERSIÓN de la PRUEBA	[V] <i>Llame a su versión preferida, versión 1. Otras versiones se deben someter en plantillas por separado y numeradas, no necesariamente en orden de prioridad.</i>	<i>Refiérase a la fuente de esta versión.</i>
DESCRIPCIÓN	<i>Debe ser una declaración en una o dos líneas que indique para qué es la prueba.</i>	
NATURALEZA del ESTUDIO	<i>Si desea referirse a un estudio específico en detalle, incluya aquí los detalles.</i>	
REALIZACIÓN de la PRUEBA	<i>Describa todos los pasos de la prueba con suficiente detalle para proporcionar una plantilla para el instructor.</i>	
Resultados del estudio	<i>Si ha descrito un estudio específico con detalle, incluya aquí los resultados.</i>	
Video Web	Disponible [] <i>Si la instrucción va acompañada por un video de la técnica, marque este recuadro.</i>	
Materiales	<i>Enumere la naturaleza y fuentes de los materiales usados para la prueba según se describen.</i>	
Variaciones de la técnica		
Estandarización	Hora del día: [] Temperatura: [] Humedad: [] Velocidad del aire: [] Iluminación: [] Otro: [] <i>Marque las casillas en que considera que dicha estandarización mejoraría la repetibilidad de la prueba.</i>	
Valor de diagnóstico	Esta versión: [] Otra versión: [] <i>Indique si estas estadísticas se relacionan con esta versión o con otra versión citada. Cite estadísticas que indiquen el valor de diagnóstico de la prueba en un estudio de referencia.</i>	<i>Cite las referencias de las estadísticas usadas</i>
Repetibilidad	Acuerdo entre observadores: [] Acuerdo inter-observadores: []	
Sensibilidad	(verdaderos positivos): []	
Especificidad	(100 - falsos positivos): []	
Otras estadísticas	<i>Si cuenta con otras estadísticas para esta versión u otras relacionadas con la prueba, agregue tantas filas como sea necesario y cite la referencia.</i>	
Nivel de Evidencia		
Problemas de la prueba	<i>¿Hay algún problema con esta prueba?</i>	
Soluciones de la prueba	<i>¿Puede sugerir alguna mejora?</i>	
Visión de futuro	<i>¿Qué otros desarrollos prevé?</i>	
Glosario	<i>Explique las abreviaturas</i>	

REFERENCIAS

[A insertar]

APÉNDICE 4. UNA NOTA SOBRE LOS CRITERIOS JAPONESES PARA DIAGNÓSTICO DE OJO SECO

Los criterios japoneses anteriores de ojo seco fueron revisados por la sociedad de Investigación de Ojo Seco de Japón después del taller NEI/ Industria de 1994-95 (Miyawaki S, Nishiyama S. Criterios de clasificación para el síndrome de Sjögren—sensibilidad y especificidad de los criterios del Ministerio Japonés de Salud y Bienestar (1977) y criterios de la Comunidad Europea (1993). Nippon Rinsho 1995;53:2371-5). Los criterios, no publicados en la literatura en inglés, omitieron síntomas de los criterios de diagnóstico de ese momento, debido a que los hallazgos objetivos y subjetivos no parecían tener correlación. Después de la reunión de DEWS en 2004, la importancia de los síntomas fue aceptada en Japón y se modificaron los criterios.

Los criterios japoneses previos a la reunión de DEWS de 2004 eran:

- 1) Afectación cualitativa y cuantitativa de la película lagrimal (cantidad: Prueba de Schirmer menor que 5 mm o prueba del hilo de fenol rojo menor que 10 mm; calidad: BUT menor que 5 seg)
- 2) Daño epitelial córneo-conjuntival (excluyendo otras etiologías que no se encuentren en la lista del número 1)
 - Tinción con fluoresceína mayor a 1 punto
 - Tinción con BR mayor a 3 puntos
 - (La presencia de coloración por fluoresceína o RB es un hallazgo suficiente para satisfacer el criterio número 2)

La presencia de 1 y 2 = Ojo seco definitivo. Presencia de 1 ó 2 = Probabilidad de ojo seco

Los criterios de diagnóstico de los japoneses fueron revisados por la Sociedad de Investigación de Ojo Seco de Japón en agosto de 2005, para incluir los siguientes síntomas.

Nuevos criterios de diagnóstico de la Sociedad de Investigación de Ojo Seco de Japón: Revisados en agosto de 2005

	DE (ojo seco) Definitivo		DE Probable	
	Sí	No	Sí	No
Síntomas	Sí	No	Sí	No
Calidad/Cantidad de la película lagrimal—afectada	Sí	No	Sí	Sí
Daño epitelial	Sí	No	No	Sí

La prueba del hilo de fenol rojo ha sido eliminada de los criterios de diagnóstico.

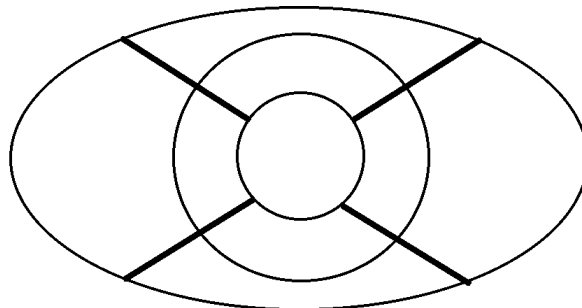
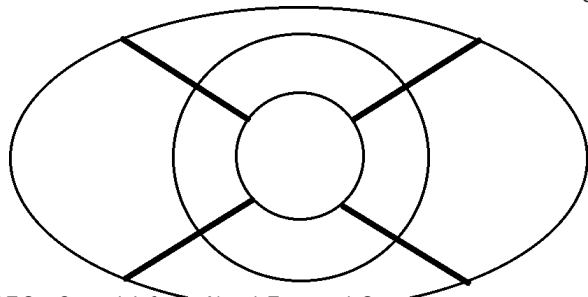
Ahora, se requiere una puntuación de tinción por fluoresceína superior a 3 puntos como tinción positiva (en lugar de 1 punto).

APÉNDICE 5

DEWS	OJO SECO: PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO	
RELATOR	A.J. Bron	Oct 22, 2004
PRUEBA	GRADING STAINING (GRADOS DE TINCIÓN): Esquema CLEK	
A DIAGNOSTICAR	El esquema se usa para calcular el daño superficial en el ojo seco.	REFERENCIAS
VERSIÓN de la PRUEBA	[V1] [Estudio de CLEK]	Barr y col. 1999 Lemp 1995
DESCRIPCIÓN	Daño superficial del ojo expuesto, evaluado por tinción, se gradúa contra las gráficas estándar.	
NATURALEZA del ESTUDIO	<p>Naturaleza del Estudio</p> <p>En este estudio, se consideró a 75 pacientes con ojo seco ligero a moderado, evaluados por síntomas, MGD, calidad lagrimal, altura del menisco, calidad de parpadeo, TBUT F (tiempo de ruptura lagrimal) y tinción con BR (rosa de bengala), prueba de rojo fenol y prueba de Schirmer.</p> <p>70,7% mujeres. 61% usaban ATS (lágrima artificial) 21,9% cumplían con los Criterios europeos para ojo seco moderado a grave. Cerca de 30% usaban CL (lentes de contacto).</p>	Nichols y col. 2004
REALIZACIÓN de la PRUEBA	<p>Instilación de fluoresceína: Tira de fluoresceína humectada con solución salina amortiguada. Gota instilada en la conjuntiva palpebral inferior. Parpadear varias veces.</p> <p>Colorante Rosa de Bengala: Una tira oftálmica de Rosa de Bengala de Roset™ se humedece con solución salina amortiguada y se instila en la conjuntiva bulbar inferior. ("se debe tener cuidado de instilar el colorante adecuado")</p> <p>TINCIÓN: 5 regiones de la córnea y 4 regiones conjuntivales según se describe en el estudio de CLEK (Barr y col. 1999).</p> <p>La escala de tinción fue de 0-4, con pasos de 0,5 unidades en cada una de las 5 regiones de la córnea. Las fotografías muestran los ejemplos de la gravedad. La "puntuación total" se puede sumar o promediar.</p>	<p>Nichols y col. 2004</p> <p>Barr y col. 1999 [Estudio CLEK]</p>

OD

OS



C I N T S = Central Inferior Nasal Temporal Superior
Escala 0-4 en pasos de 0,5 unidades

OD	círculo	ubicación	Marque la casilla adecuada				
	Ubicación	Cornea/Conj.	Punteado	FB	Coalescencia	Grosor total	Otro
Tinción 1	C I N T S						
Tinción 2	C I N T S						
Tinción 3	C I N T S						
Tinción 4	C I N T S						
Tinción 5	C I N T S						
Tinción 6	C I N T S						
Tinción 7	C I N T S						
Tinción 8	C I N T S						
Tinción 9	C I N T S						

Video Web

No está disponible

continuación





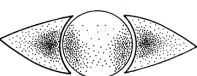




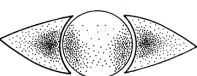




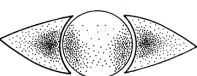
APÉNDICE 5 continuación

Video Web	No está disponible																																				
Materiales	<ul style="list-style-type: none"> • Barnes-Hind Ful-Glo® Tira oftálmica de fluoresceína sódica • Rosets™ Tira oftálmica de Rosa de Bengala (Chauvin Pharmaceuticals) • Fuente de suero fisiológico amortiguado no preservado. 																																				
Estandarización	Nil adicional																																				
Repetibilidad	<p>Acuerdo entre observadores:</p> <p>Tinción de córnea y conjuntiva Suma de todas las regiones: Tinción de fluoresceína: El κ ponderado fue: 0,69 (95% CI (intervalo de confianza) = 0,35, 0,81) y el coeficiente de correlación entre clases fue de 0,76 (95% CI = 0,58, 0,87). Tinción de Rosa de Bengala: El κ ponderado fue: 0,33 (95% CI = 0,45, 0,93) y el coeficiente de correlación entre clases fue de 0,40 (95% CI = 0,09, 0,64).</p> <p>Observe que la concordancia fue mejor para la fluoresceína que para el rosa de bengala, quizás debido a que la tira de rosa de bengala da una coloración más débil que la tira de fluoresceína.</p> <p>Observe también que la concordancia fue menor para zonas individuales evaluadas en forma independiente como sigue:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">κ no ponderado para presencia versus ausencia de coloración de F y BR. (valores de κ; [% de concordancia])</td> </tr> <tr> <th style="width: 15%;">Zona</th> <th style="width: 15%;">Fluor córnea</th> <th style="width: 15%;">R Bengala Córnea</th> <th style="width: 15%;">Fluor Conj</th> <th style="width: 15%;">R Bengala Conj</th> </tr> <tr> <td>Inf</td> <td>0,18 (58,7)</td> <td>0,02 (81,3)</td> <td>0,25 (70,7)</td> <td>0,14 (60,0)</td> </tr> <tr> <td>Nas</td> <td>0,23 (70,7)</td> <td>-0,02(94,7)</td> <td>0,14 (56,0)</td> <td>0,09 (65,3)</td> </tr> <tr> <td>Temp</td> <td>0,47 (82,7)</td> <td>0,49 (97,3)</td> <td>0,10 (54,7)</td> <td>0,46 (92,0)</td> </tr> <tr> <td>Sup</td> <td>0,28 (82,7)</td> <td>N/A</td> <td>0,31 (90,7)</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>Centr</td> <td>0,29 (81,3)</td> <td>N/A</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>N/A No disponible ya que no hubo tinción K: 0-0,2 ligera concordancia; 0,21-0,40 buena concordancia; 0,41-0,60 concordancia moderada; 0,61-<1,0 excelente; 1,0 =perfecta concordancia</p> <p>Observe, incluso en la región donde se da la tinción de cornea con mayor frecuencia, κ = 0,21: Se concluyó que quizás las puntuaciones por zona varían entre visitas pero la suma total de las puntuaciones fue más constante.</p>	κ no ponderado para presencia versus ausencia de coloración de F y BR. (valores de κ ; [% de concordancia])					Zona	Fluor córnea	R Bengala Córnea	Fluor Conj	R Bengala Conj	Inf	0,18 (58,7)	0,02 (81,3)	0,25 (70,7)	0,14 (60,0)	Nas	0,23 (70,7)	-0,02(94,7)	0,14 (56,0)	0,09 (65,3)	Temp	0,47 (82,7)	0,49 (97,3)	0,10 (54,7)	0,46 (92,0)	Sup	0,28 (82,7)	N/A	0,31 (90,7)	N/A	Centr	0,29 (81,3)	N/A			Nichols y col. 2004
κ no ponderado para presencia versus ausencia de coloración de F y BR. (valores de κ ; [% de concordancia])																																					
Zona	Fluor córnea	R Bengala Córnea	Fluor Conj	R Bengala Conj																																	
Inf	0,18 (58,7)	0,02 (81,3)	0,25 (70,7)	0,14 (60,0)																																	
Nas	0,23 (70,7)	-0,02(94,7)	0,14 (56,0)	0,09 (65,3)																																	
Temp	0,47 (82,7)	0,49 (97,3)	0,10 (54,7)	0,46 (92,0)																																	
Sup	0,28 (82,7)	N/A	0,31 (90,7)	N/A																																	
Centr	0,29 (81,3)	N/A																																			
Problemas de la prueba	<p>Cerca de 30% usaban CL. No parecen haber sido analizados por separado. Sólo un observador estuvo involucrado en mediciones de repetibilidad. ¿Los pacientes dejaron las gotas ATS antes de la evaluación?</p>																																				
Glosario	CLEK = Estudio colaborativo longitudinal sobre queratoconos																																				

REFERENCIAS

- Barr JT, Schechtman KB, Fink BA, et al. Corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: baseline prevalence and repeatability of detection. *Cornea* 1999;18(1):34-46
- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21(4):221-31
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23(3):272-85

APÉNDICE 6

DEWS	OJO SECO: PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO																							
RELATOR	A.J.Bron		Oct 21, 04																					
PRUEBA	GRADING STAINING (GRADOS DE TINCIÓN): Esquema Oxford																							
A DIAGNOSTICAR	El esquema se usa para calcular el daño superficial en el ojo seco.		REFERENCIAS																					
VERSIÓN de la PRUEBA	[V 1]																							
DESCRIPCIÓN	Daño superficial al ojo expuesto, evaluado por tinción, se gradúa respecto a las gráficas estándar.																							
REALIZACIÓN de la PRUEBA	<p>Esquema de graduación: La tinción se representa por una línea punteada en una serie de paneles (A-E). Los rangos de tinción de 0-5 para cada panel y de 0-15 para el total de conjuntiva y córnea inter-palpebral expuestas. Los puntos se ordenan en una escala de registro</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>PANEL</th> <th>Grado</th> <th>Criterios</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A </td> <td>0</td> <td>Igual a o menor que panel A</td> </tr> <tr> <td>B </td> <td>I</td> <td>Igual a o menor que panel B, mayor que A</td> </tr> <tr> <td>C </td> <td>II</td> <td>Igual a o menor que panel C, mayor que B</td> </tr> <tr> <td>D </td> <td>III</td> <td>Igual a o menor que panel D, mayor que C</td> </tr> <tr> <td>E </td> <td>IV</td> <td>Igual a o menor que panel E, mayor que D</td> </tr> <tr> <td>>E</td> <td>V</td> <td>Mayor que panel E</td> </tr> </tbody> </table> <p>Realización de la Prueba:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se aplica el colorante. • Se configura la lámpara de hendidura (p.ej. ampliación 16, oculares x10 con Haag-Streit). • Córnea: Se levanta ligeramente el párpado superior para determinar el puntaje de la superficie total de la córnea, • Conjuntiva: Para determinar el grado de tinción de la zona temporal, el sujeto mira nasalmente; para determinar el puntaje la zona nasal, el sujeto mira temporalmente. • (También se puede determinar el puntaje de la conjuntiva superior e inferior). <p>Selección de colorantes: En el documento original encontrará una lista de colorantes y filtros. Con fluoresceína, se debe determinar el grado de tinción tan pronto como sea posible después de la instilación, ya que el colorante con frecuencia se difunde en el tejido y su alta luminosidad hace difuso el margen de la mancha. La tinción con rosa de bengala o verde lisamina persiste en alto contraste y se puede observar durante un periodo prolongado. Es conveniente para determinar grados de tinción y fotografiar.</p> <p>Fluoresceína sódica 1. Instilación de gota cuantificada por ejemplo, 2 µl de fluoresceína estéril al 2% instilada en cada saco conjuntival con una pipeta (usando una punta estéril). En un ojo muy seco, los volúmenes más grandes pueden generar una dilución inadecuada en el rango fluorescente. 2. Instilación no cuantificada – tiras de papel impregnadas Éste es un enfoque adecuado en la clínica usando el siguiente método de aplicación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una sola gota de suero fisiológico de dosis unitaria se instila en una tira impregnada con fluoresceína. • Cuando la gota ha saturado la punta impregnada, el exceso se agita en un recipiente de residuos con una sacudida. • Se tira hacia abajo del párpado inferior derecho y se coloca la tira en la conjuntiva tarsal inferior. Se realiza un procedimiento similar para el ojo izquierdo. <p>Si se aplica un volumen muy grande, entonces la concentración en la película lagrimal será demasiado alta y la película lagrimal y el patrón de tinción no serán fluorescentes.</p>		PANEL	Grado	Criterios	A 	0	Igual a o menor que panel A	B 	I	Igual a o menor que panel B, mayor que A	C 	II	Igual a o menor que panel C, mayor que B	D 	III	Igual a o menor que panel D, mayor que C	E 	IV	Igual a o menor que panel E, mayor que D	>E	V	Mayor que panel E	Bron Evans Smith 2003
PANEL	Grado	Criterios																						
A 	0	Igual a o menor que panel A																						
B 	I	Igual a o menor que panel B, mayor que A																						
C 	II	Igual a o menor que panel C, mayor que B																						
D 	III	Igual a o menor que panel D, mayor que C																						
E 	IV	Igual a o menor que panel E, mayor que D																						
>E	V	Mayor que panel E																						

continuación

3. Tiempos

En general, la prueba de tiempo de ruptura de la fluoresceína (FBUT) se realiza antes de la tinción para determinar el grados de tinción. Ya que la fluoresceína se difunde rápidamente en los tejidos, la tinción punteada se difumina después de un periodo corto. Por ende, es esencial evaluar rápidamente la tinción, en secuencia, en el ojo derecho y luego el izquierdo, de manera que se puedan observar ambos patrones de coloración con igual claridad.

Si se pretende fotografiar el patrón de tinción para dar el grados de tinción, entonces se debe fotografiar inmediatamente después de cada instilación.

Filtros excitador y de barrera

El pico de absorción de la fluoresceína sódica ocurre entre 465 y 490 nm y el pico de emisión entre 520 - 530 nm. Un par de filtros sugerido para la detección de tinción de fluoresceína es un filtro de barrera 12 amarillo de Kodak Wratten (transmite por encima de 495 nm) o un filtro 15 naranja Wratten (transmite encima de 510 nm) en combinación con un filtro excitador azul Wratten 47 ó 47A. El 47A muestra una mayor transmitancia que el Wratten 47 en el rango de absorción. El filtro de 'cobalto' de muchas lámparas de hendidura es adecuado, combinado con uno de barrera 12 ó 15 Wratten.

En los casos en los que se requiere más luz para fines fotográficos, se pueden usar filtros de interferencia y paso de banda estrecha.

El uso de filtros excitadores y de barrera permite evaluar la córnea y la conjuntiva usando una sola tinción. Ésta es una gran ventaja en pruebas clínicas en las que normalmente se usa fluoresceína para graduar la tinción de cornea y el rosa de bengala o verde lisamina para tinción de conjuntiva.

Desventajas de la tinción con fluoresceína

Patrón borroso si se demora la lectura. La demora en fotografiar la tinción con fluoresceína resulta en imágenes borrosas del patrón de tinción.

Rosa de Bengala

La intensidad de la tinción con rosa de bengala depende de la dosis. Si se reduce el volumen de la gota o la concentración para minimizar el escozor, se reduce también la cantidad de tinción. El uso de tiras impregnadas dará una tinción más débil que el uso de una gota completa de una solución al 1%. Se obtienen los mejores resultados con 25 µl 1%, instilados en el saco conjuntival. Debido a que el rosa de bengala pica, la instilación debe ir precedida por anestesia local.

Técnica de instilación

- 1) p.ej. se instila una gota de Proximetacaina en el saco conjuntival seguido, después de la recuperación, por;
- 2) Una gota de rosa de bengala al 1,0%. Esto se instila en la conjuntiva bulbar superior con el párpado superior retraído y el paciente mirando hacia abajo.
- 3) Ya que tanto el anestésico como la gota pueden estimular el lagrimeo por reflejo, la prueba debe ir seguida por la medición del FBUT y la prueba de Schirmer. (La tinción conjuntival por la inserción del papel de Schirmer por lo general se distingue de la relacionada con la enfermedad de ojo seco).

Ambos ojos se pueden teñir antes de graduar, ya que no hay riesgo de que el patrón de tinción del primer ojo se oscurezca para el momento en que se califique el segundo.

El documento citado ofrece consejos para evitar derrames.

Visibilidad

La tinción con rosa de bengala en la conjuntiva se define bien sobre la esclerótica y se puede mejorar usando una fuente de luz libre de rojo (verde). La tinción de la cornea puede aparecer clara sobre un iris azul, pero es difícil de observar sobre un iris café oscuro.

Fototoxicidad

La fotoactivación del rosa de bengala por la luz solar incrementa los síntomas post-instilación, en especial en ojo seco grave con fuerte tinción. El dolor posterior a la instilación se puede reducir con irrigación abundante con solución salina normal al final de la prueba.

Verde lisamina tiñe el ojo en forma similar al rosa de bengala, pero se tolera tan bien como la fluoresceína. La visibilidad y dependencia de la dosis son similares al rosa de bengala y la coloración persiste de manera que no es necesario fotografiar inmediatamente después de la instilación.

El verde lisamina está disponible en tiras impregnadas o se puede solicitar como una solución previamente preparada. Una gota de 25 µl 1% dará una coloración más intensa. Debido a que la gota se tolera bien, no se requiere anestesia.

APÉNDICE 6 continuación

REALIZACIÓN de las PRUEBAS	<p>Visibilidad Al igual el rosa de bengala, el verde lisamina es visible en la conjuntiva. En la córnea, la mancha se puede ver bien sobre un iris azul, pero es poco visible sobre el fondo de un iris café oscuro. Debido a que los colorantes se ven muy mal en la película lagrimal, para el rosa de bengala y el verde lisamina el colorante en la película lagrimal no oscurece el perfil de tinción. También, ya que estos colorantes no se difunden en la sustancia propia de la conjuntiva, el patrón de coloración se mantiene más tiempo.</p> <p>La visibilidad de la tinción se puede mejorar usando una fuente de luz blanca y un filtro de barrera rojo, para generar un patrón negro sobre fondo rojo. Un filtro adecuado es un Hoya 25A, o un Kodak Wratten 92.</p>																												
Video Web	No está disponible																												
Materiales	Panel de grados de tinción Oxford; Lámpara de hendidura; Colorante seleccionado.																												
Estandarización	Ver arriba.																												
Repetibilidad	<p>Un pequeño estudio intra-inter observadores se llevó a cabo en 1986 y se presentó pero no se publicó:</p> <p>Estudio entre observadores: Este estudio pidió a dos oftalmólogos capacitados que calificaran una serie de diapositivas estándar que mostraban tinción de córnea y conjuntiva por fluoresceína, en dos ocasiones separadas. [nota: -este estudio sólo es relevante para calificar registros fotográficos, no pacientes.]</p> <table border="1" data-bbox="331 891 1214 1070"> <tr> <td colspan="3">Intra-observador κ para calificar fotografías de tinción, usando el esquema Oxford. Dos observadores.</td> </tr> <tr> <td></td> <td align="center">Córnea</td> <td align="center">Conjuntiva</td> </tr> <tr> <td align="center">Observador 1</td> <td align="center">0,86</td> <td align="center">0,69</td> </tr> <tr> <td align="center">Observador 2</td> <td align="center">0,65</td> <td align="center">0,83</td> </tr> </table> <p>Observe que los valores se encuentran en el rango de bueno a excelente.</p> <p>Estudio inter-observadores: En este estudio, los mismos dos observadores calificaron la tinción por fluoresceína (excitador azul; filtro amarillo) en 13 pacientes de ojo seco a un intervalo de 2-3 semanas.</p> <table border="1" data-bbox="331 1263 1214 1442"> <tr> <td colspan="3">Inter-observadores κ para calificar pacientes con ojo seco, usando el esquema Oxford. Dos observadores. Fluoresceína; rosa de bengala</td> </tr> <tr> <td></td> <td align="center">Córnea</td> <td align="center">Conjuntiva</td> </tr> <tr> <td align="center">Observador 1 v 2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td align="center">Fluoresceína</td> <td align="center">0,88</td> <td align="center">0,48</td> </tr> <tr> <td align="center">Rosa de bengala</td> <td align="center">0,87</td> <td align="center">0,54</td> </tr> </table> <p>Es interesante que las observaciones se encuentran en la categoría excelente para la córnea, con ambos colorantes, y en regular para la conjuntiva.</p>	Intra-observador κ para calificar fotografías de tinción, usando el esquema Oxford. Dos observadores.				Córnea	Conjuntiva	Observador 1	0,86	0,69	Observador 2	0,65	0,83	Inter-observadores κ para calificar pacientes con ojo seco, usando el esquema Oxford. Dos observadores. Fluoresceína; rosa de bengala				Córnea	Conjuntiva	Observador 1 v 2			Fluoresceína	0,88	0,48	Rosa de bengala	0,87	0,54	Resumen de Hardman Lea y col. 1986 AER.
Intra-observador κ para calificar fotografías de tinción, usando el esquema Oxford. Dos observadores.																													
	Córnea	Conjuntiva																											
Observador 1	0,86	0,69																											
Observador 2	0,65	0,83																											
Inter-observadores κ para calificar pacientes con ojo seco, usando el esquema Oxford. Dos observadores. Fluoresceína; rosa de bengala																													
	Córnea	Conjuntiva																											
Observador 1 v 2																													
Fluoresceína	0,88	0,48																											
Rosa de bengala	0,87	0,54																											
Problemas de la prueba	La prueba depende del reconocimiento de patrón aplicable a los estados de ojo seco.																												
Soluciones de la prueba	Se puede lograr un uso más general para evaluar todas las formas de tinción de la superficie ocular al calificar la tinción de varios segmentos de la superficie ocular al tiempo que se retiene el número total del rango de densidad de puntos																												

REFERENCIAS

Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22(7):640-50

APÉNDICE 7

DEWS	OJO SECO: PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO	
RELATOR	Mark B. Abelson y George W. Ousler III	Nov 5, 2004
Revisores	-J Paugh	Dic 27, 2007
PRUEBA	Tear Film Break-Up Time (TFBUT, Tiempo de ruptura lagrimal) también: BUT (Tiempo de ruptura) y FBUT (Tiempo de ruptura de fluoresceína)	
A DIAGNOSTICAR	Estabilidad de la película lagrimal	
VERSIÓN	Versión I	
DESCRIPCIÓN	El tiempo de ruptura de la película lagrimal se define como el intervalo entre el último parpadeo completo y la primera aparición de un punto seco, o afectación de la película lagrimal.	Lemp 1970 Lemp 1995
ESTUDIO	100 sujetos con salud ocular normal y 100 pacientes con un 'historial de ojo seco'. Se instilaron 5 µl de 2% fluoresceína. Promedio de 3 lecturas.	Abelson y col. 2002
REALIZACIÓN de la PRUEBA [V1]	<p>La estandarización del volumen instilado es importante. Johnson y Murphy 2005 encontraron que un mayor volumen de fluoresceína instilada de 1-2,7 µl, incrementó el TFBUT, pero al incrementar a 7,4 µl no se asoció con un mayor cambio.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Instilar 1 a 5 micro-litros de fluoresceína sódica al 2% sin conservantes en la conjuntiva bulbar sin inducir lagrimeo reflejo, usando una pipeta o una tira de D.E.T.; 2. Se pide al paciente que parpadee naturalmente, sin apretar, varias veces para distribuir la fluoresceína 3. Después de 10 - 30 segundos de instilación de la fluoresceína, se pide al paciente que mire hacia adelante sin parpadear, hasta que se le indique; 4. Establecer la amplificación de la lámpara de hendidura a 10X, mantener la intensidad de la iluminación de fondo constante (luz azul cobalto) y usar un filtro amarillo 12 de Wratten para mejorar la observación de la película lagrimal sobre toda la córnea; 5. Usar un cronómetro para registrar el tiempo entre el último parpadeo completo y la aparición de una micela creciente; 6. Una vez que se observe el TFBUT, pedir al paciente que parpadee libremente. <p>Varios autores abogan por usar un filtro de barrera amarillo (Kodak Wratten 12) para mejorar la visibilidad de la ruptura en la película lagrimal fluorescente. (Eliason y Maurice 1990; Cho y Brown 1993; Nichols y col. 2003; Bron y col. 2003. Johnson y col. 2005).</p>	Johnson y Murphy 2005
REALIZACIÓN de la PRUEBA [V2]	2,5 µl de fluoresceína al 1,0%	Vitale y col. 1994
Resultados del estudio	El TFBUT medio para sujetos normales fue de 7,1 s (rango de 4,7 a 11,4 s) y para pacientes con ojo seco 2,2 s (rango de 0,9 a 5,2 s). Sobre esta base, se recomendó un corte para diagnóstico de ojo seco de ≤ 5 s.	Abelson y col. 2002
Video	*Se puede usar una lámpara de hendidura o un cámara de video en línea para capturar el TFBUT. La captura en video con un temporizador en pantalla permite una medición precisa del tiempo entre el último parpadeo completo y la aparición de la primera micela creciente. Esto permite enmascarar para fines de pruebas clínicas	Welch y col. 2003
Video Web	No disponible	
Materiales	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoresceína sódica al 2% sin conservantes; • Pipeta; • O tira D.E.T. • Lámpara de hendidura • Temporizador • Filtro 12 de Kodak Wratten. Ver variaciones más adelante. 	
Variaciones de la técnica	Históricamente, la técnica para evaluar el TFBUT no ha sido consistente. Se usaban grandes cantidades variables de fluoresceína sódica (hasta 50 µl), se determinaban los tiempos contando en voz alta y no se usaba instrumentación tan sofisticada. Esas técnicas ofrecían resultados variados.	
Estandarización	<p>Hora del día [√] Temperatura [√] Humedad [√] Velocidad del aire [√] Iluminación [√]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instrucción al paciente; • Amplificación de la lámpara de hendidura; • Filtro de barrera. 	

continuación

APÉNDICE 7 continuación

Valor de diagnóstico	Esta versión (microcantidades de fluoresceína): TFBUT ≤ 5 segundos = ojo seco; TFBUT > 5 segundos = normal. Otra versión (cantidades mayores de fluoresceína): TFBUT ≤ 10 segundos = ojo seco; TFBUT > 10 segundos = normal.	Lemp 1995 Abelson y col. 2002
Sensibilidad	(verdaderos positivos) [72,2%] 184/255 pacientes (corte ≤ 10 seg)	Vitale y col. 1994
Especificidad	(100 – falsos positivos) [61,6%] 69/112 controles	
Problemas de la prueba	La instilación de la fluoresceína se debe realizar con cuidado para que no se induzca el lagrimeo por reflejo. Las alteraciones en el volumen lagrimal pueden alargar artificialmente el TFBUT. La instrucción adecuada del paciente es vital. Si no se pide a los pacientes que parpadeen libremente después de que se presente el TFBUT, puede darse lagrimeo por reflejo y sesgar las mediciones subsiguientes. Los grandes volúmenes no controlados de fluoresceína también pueden alargar artificialmente el TFBUT. En el estudio informado, no se indican la edad y sexo de los sujetos y no se proporcionan los criterios de diagnóstico de ojo seco, tampoco se hicieron cálculos de sensibilidad o especificidad para el valor de corte seleccionado. Sin embargo, hubo poco solapamiento entre las curvas de distribución normal y anormal.	Abelson y col. 2002
Glosario	TFBUT = Tiempo de ruptura lagrimal: BUT = Tiempo de ruptura) y FBUT = Tiempo de ruptura de fluoresceína.	

REFERENCIAS

- Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506,Part B:1121-1125.
- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50.
- Cho P, Brown B. Review of the tear break-up time and a closer look at the tear break-up time of Hong Kong Chinese. *Optom Vis Sci* 1993;70(1):30-8.
- Craig JP, Blades K, et al. (1995). Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 15(6):569-74.
- Eliason AJ, Maurice DM. Staining of the conjunctiva and conjunctival tear film. *Br J Ophthalmol* 1990;74:519-22.
- Farrell J, Grierson DJ, et al. (1992). A classification for dry eyes following comparison of tear thinning time with Schirmer tear test. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 70(3):357-60.
- Johnson ME, Murphy PJ. The effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability of TBUT measurements. *Cornea* 2005;24:811-7.
- Lemp MA, Dohlman CH, Holly FJ. Corneal desiccation despite normal tear volume. *Ann Ophthalmol* 1970;284:258-261.
- Lemp MA. Report of National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-232.
- Madden RK, Paugh JR, et al. (1994). Comparative study of two non-invasive tear film stability techniques. *Curr Eye Res* 13(4):263-9.
- Marquardt R, Stodtmeiser R, Christ T. Modification of tear film break-up time test for increased reliability. In: Holly FJ, ed. *The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock, Texas: Dry Eye Institute, 1986:57-63.
- Mengher LS, Pandher KS, et al. (1986). Non-invasive tear film break-up time: sensitivity and specificity. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 64(4):441-4.
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272-85.
- Pflugfelder SC, Tseng SC, et al. (1998). Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 17(1):38-56.
- Vitali C, Moutsopoulos HM, et al. (1994). The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 53(10):637-47.
- Welch D, Ousler G. An approach to a more standardized method of evaluating tear film break-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 2485/B324.

APÉNDICE 8

DEWS	OJO SECO: PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO	
RELATOR	A.J.Bron	Oct 19, 2004
PRUEBA	Prueba Schirmer-1 — sin anestesia	
A DIAGNOSTICAR	Ojo seco	REFERENCIAS
VERSIÓN	[V1]	
DESCRIPCIÓN	Una estimación del flujo lagrimal estimulado por reflejo al insertar un papel filtro en el saco conjuntival.	
NATURALEZA del ESTUDIO	Valor de diagnóstico de la prueba de Schirmer 1, tinción con rosa de bengala y una prueba del nivel de lisozima en el síndrome seco. Controles normales: 550 Edad 20-74 años M=F en cada intervalo de 5 años Síndrome seco: 43 F32; M11	
REALIZACIÓN de la PRUEBA	Prueba de Schirmer-1: El ojo no anestesiado Tiras de papel Schirmer Tiras de Schirmer insertadas en el margen inferior del párpado, a medio camino entre el medio y el tercio exterior. Ojo cerrado. Leer a los 5 minutos [No hay más detalles]	van Bijsterveld 1969
RESULTADOS del ESTUDIO	Schirmer-1: Con un corte de $\leq 5,5$ mm la probabilidad de una clasificación errónea de los pacientes fue de 15% y de los controles fue de 17%. No se encontraron diferencias significativas entre los hombres y mujeres en cada intervalo de edad de 5 años, pero el valor Schirmer cayó con la edad. Nota: 107 controles tuvieron humedad > 30 mm	
Necesidad de video	No disponible	
Materiales	• Tiras Schirmer (5x35mm Whatman N° 1)	
Estandarización	Hora del día [√] Temperatura [√] Humedad [√] Velocidad del aire [√] Iluminación [√]. Supuesto para influencia.	
Variaciones de la técnica	• Papeles calibrados y tintados (Eagle Vision - azul) • Papel dentro de envoltura impermeable, para reducir la evaporación.	Esquivel y Holly
Sensibilidad	Diferenciar 'síndrome seco' de normales: (verdaderos positivos) [85%] $\leq 5,5$ mm corte	van Bijsterveld 1969
Especificidad	(100 - falso positivos) [83%] $\leq 5,5$ mm corte	van Bijsterveld 1969
Problemas de la prueba	Detalles completos de Schirmer no indicados en este documento. Se agrupan los datos de ambos ojos para el análisis, para todas las medidas (esto es, incluyendo rosa de bengala y lisozima)	
Glosario	'síndrome seco' = queratoconjuntivitis sicca = ojo seco. En este estudio probablemente equivale a ojo seco con deficiencia acuosa.	

REFERENCIA

van Bijsterveld OP (1969). Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 82:10-14

Holly FJ, Esquivel ED. Lacrimation kinetics as determined by a novel technique, in Holly FJ (ed). *The precocular tear film*. Lubbock TX, Lubbock Dry Eye Institute, 1986, pp 76-88

APÉNDICE 9

APÉNDICE 9		
DEWS	OJO SECO: PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO	
RELATOR	Michael A. Lemp	Oct 16, 2004; Marzo 15, 2006
PRUEBA	Tear Osmolarity (Osmolaridad lagrimal)	
A DIAGNOSTICAR	Prueba global para ojo seco	Sullivan 2004
VERSIÓN de la PRUEBA	Osmómetro Lagrimal Independiente del Volumen OcuSense	
DESCRIPCIÓN	Esta prueba de "laboratorio en un chip" usa una combinación de información de impedancia con una matemática sofisticada para derivar la osmolaridad de la película lagrimal. Se obtiene una pequeña muestra de nanolitro de lágrimas con una micropipeta estándar y después se transfiere automáticamente a la superficie de un chip. Se obtiene una lectura precisa segundos después de la transferencia.	
REALIZACIÓN de la PRUEBA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ajustar el microchip en su lugar 2. Tocar el párpado inferior con un microcapilar 3. Permitir que la acción capilar produzca unos cuantos nL 4. Colocar el capilar en la máquina 5. Leer la osmolaridad 	
Video Web	Disponible:[No]	
Materiales	<ul style="list-style-type: none"> • Microcapilar de 1-lambda • microchip • Ambos están disponibles de OcuSense 	
Estandarización	Hora del día [√] Temperatura [√] Humedad [√] Velocidad del aire [√] Iluminación [√] Supuesto para influencia Otro: [Evite lagrimeo por reflejo] White y col. mostraron que el uso de una lámpara de hendidura tiene un efecto ascendente de 7 mOsm/kg en el valor de la osmolaridad respecto a la inducción del lagrimeo por reflejo. Se debe evitar la sobreestimulación durante la recolección. Las lágrimas por reflejo tienen una osmolaridad muy inferior (≈ 5%, Nelson, 1986) a la de las lágrimas basales.	White y col. 1993 Nelson y col. 1986
Repetibilidad	Acuerdo entre observadores. [] Acuerdo inter-observadores. [< 2,6% 1 ^{er} . prototipo]	Sullivan B 2004
Sensibilidad	(verdaderos positivos) [proyectado 94%] ≥ 318 mOsm: -provisional	Sullivan B 2004
Especificidad	(100 - verdaderos positivos) [proyectado 84%]	Sullivan B 2004
Problemas de la prueba	Disponibilidad limitada	
Soluciones de la prueba	Desarrollo comercial	
VISIÓN DE FUTURO	Esta es una prueba de alto rendimiento que puede realizar un técnico y, actualmente, lleva una CPT (prueba de provocación conjuntival) miscelánea.	

REFERENCIAS

- Farris RL. Tear osmolarity—a new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 350:495-503, 1994
- Nelson JD, Wright JC. Tear film osmolality determination: an evaluation of potential errors in measurement. *Curr Eye Res* Sep;5(9):677-81, 1986
- Sullivan B, et al. 4th International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film & Ocular Surface and Dry Eye Syndromes, 11/20/04
- White KM, Benjamin WJ, Hill RM. Human basic tear fluid osmolality. I. Importance of sample collection strategy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* Aug;71(4):524-9, 1993

APÉNDICE 10

DEWS	OJO SECO: PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO	
RELATOR	Mark Willcox	Ene 10, 2006
PRUEBA	Tear meniscus radius, height and cross sectional area (Radio, altura y área transversal del menisco lagrimal)	
A DIAGNOSTICAR	Deficiencia lagrimal acuosa (ATD).	REFERENCIAS
VERSIÓN	[V 1] Meniscometría	Yokoi Komuro 2004
DESCRIPCIÓN	Un sistema de protección giratorio con un objetivo que comprende tiras blancas y negras se proyecta hacia el menisco inferior central de la película lagrimal. Las imágenes se graban y transfieren a una computadora para calcular el radio de curvatura	
REALIZACIÓN de la PRUEBA	<ol style="list-style-type: none"> 1. El sujeto se sienta ante la cámara de hendidura 2. Un sistema de proyección giratorio con un objetivo que comprende tiras blancas y negras (4 negras y 5 blancas; cada una de 4mm de ancho), se introduce en forma coaxial usando un espejo semiplatado 3. Las imágenes del menisco lagrimal (de uno o ambos ojos) se graban con una videograbadora digital 4. Las imágenes se transfieren a una computadora y se usa un software de análisis de imágenes para calcular el radio de curvatura del menisco aplicando la fórmula de espejo cóncavo 	
Video Web	No disponible	
Materiales:	<ul style="list-style-type: none"> • Lámpara de hendidura • Sistema de proyección giratorio (ver arriba) con un espejo semiplatado • Videograbadora digital más monitor de TV • Computadora más software • Impresora a color 	Oguz y col. 2000
Variaciones de la técnica	<p>Se han publicado varios métodos alternativos, incluyendo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uso de una altura de rayo variable en una lámpara de hendidura 2. Medida y calificación de la integridad del menisco usando la lámpara de hendidura 3. Usando un biomicroscopio de video de la lámpara de hendidura pero sin tiras proyectadas 4. Medida después de instilación de fluoresceína 	Nichols y col. 2004a Cermak y col. 2003 Glasson y col. 2003 Farrell y col. 2003 Oguz y col. 2000
Estandarización	Se supone está influenciado por: Hora del día [√] Temperatura [√] Humedad [√] Velocidad del aire [√] Iluminación [√]	
Repetibilidad	Acuerdo entre observadores. [No registrado para V1 - pero débil en el sistema de Nichols y col.]	
Sensibilidad	Altura del menisco lagrimal: corte de: < 0,18 mm (verdaderos positivos) Técnica de Farrell y col. = [72,8%]	Farrell y col. 2003
Especificidad	(100 - falsos positivos) técnica de Farrell = [66,6%]	
Sensibilidad	Altura del menisco lagrimal: Volumen pequeño de fluoresceína: corte de < 0,35mm (verdaderos positivos) Mainstone y col. = [93,3%]	Mainstone y col. 1996
Especificidad	(100 - falsos positivos) Mainstone y col. = [66,7%]	
Otras estadísticas	<p>Para V1 - altura significativamente menor del menisco en sujetos con ojo seco. Colocar los puntos en la altura incrementada del menisco. Correlación significativa entre la altura del menisco y la prueba de Schirmer</p> <p>Cermak y col. - altura del menisco significativamente menor en mujeres insensibles a los andrógenos que mostraron ojo seco</p> <p>Farrell y col. - reducción significativa en sujetos con ojo seco en comparación con los controles; incremento significativo en sujetos con ojo seco con puncta ocluida</p> <p>Se observaron correlaciones entre la curvatura del menisco y la altura del mismo en presencia o ausencia de fluoresceína</p> <p>Altura del menisco lagrimal y área reducida en sujetos intolerantes a los lentes de contacto comparado con los tolerantes</p> <p>Nichols y col. (2004b) demostraron falta de asociación entre la altura del menisco lagrimal y los síntomas de ojo seco.</p>	<p>Yokoi Komuro 2004</p> <p>Cermak y col. 2003</p> <p>Farrell y col. 2003</p> <p>Oguz y col. 2000</p> <p>Glasson y col. 2003</p> <p>Nichols y col. 2004b</p>

continuación

APÉNDICE 10 continuación

Problemas de la prueba	Posicionamiento del sujeto, etc. y uso del equipo especializado	
Visión de futuro	Adaptar el método V1 para uso general.	

REFERENCIAS

- Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. 2003. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomium gland and ocular surface. *Cornea* 22:516-521
- Farrell J, Patel S, Grierson DG, Sturrock RD. 2003. A clinical procedure to predict the value of temporary occlusion therapy in keratoconjunctivitis sicca. *Ophthal Physiol Opt* 23:1-8
- Glasson MJ, Stapleton F, Keay L, et al. 2003. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:5116-5124
- Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. 1996. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 15:653-661
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. 2004a. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 23:272-285
- Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. 2004b. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 23:762-770.
- Oguz H, Yokoi N, Kinoshita S. 2000. The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters. *Cornea* 19:497-500
- Yokoi N & Komuro A. 2004. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 78:399-407

APÉNDICE 11

DEWS	OJO SECO: PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO	
RELATOR	Eiki Goto, MD	Mar 15, 2006
PRUEBA	Tear film lipid layer interferometry (Interferometría de la capa lipídica de la película lagrimal)	
A DIAGNOSTICAR	Ojo seco con deficiencia lagrimal acuosa (ATD) o deficiencia lipídica lagrimal precorneal.	REFERENCIAS
VERSIÓN	[V6]	Goto y col. 2003
DESCRIPCIÓN	Se observa una capa superficial de lípidos lagrimales con una cámara de interferencia lagrimal. Se gradan las imágenes de interferencia en base a la severidad de ojo seco o se analizan para cuantificar el grosor de la capa lipídica.	Korb y Greiner 1994; King-Smith y col. 1999; Yokoi y col. 1996; Mathers y col. 1997; Goto y col. 2003
REALIZACIÓN de la PRUEBA	<ol style="list-style-type: none"> 1. El sujeto se sienta cómodamente ante la cámara de interferencia lagrimal, con la cabeza colocada en el reposa barbilla. 2. Con los ojos en parpadeo normal, se monitorean las imágenes de interferencia. 3. Después de unos segundos de parpadeo, cuando la imagen de interferencia se estabiliza, se captura la imagen. 4. El grosor de la capa lipídica se calcula usando la tabla de comparación de color (Korb y Greiner). 5. Las imágenes de interferencia se califican semicuantitativamente en base al patrón y color. (Yokoi y col.) 6. En un análisis cinético, las imágenes de interferencia se registran en un video sobre varios intervalos de parpadeo natural durante 30 segundos. En un intervalo de parpadeo representativo, se mide el tiempo de separación entre parpadeos desde la apertura del ojo hasta el cese del movimiento lipídico. (Goto y Tseng) 7. Cuando se necesita un análisis de imagen, se analiza la imagen de interferencia fija capturada conforme a su perfil de color. El grosor de la capa lipídica se cuantifica con el sistema de gráficos de color. (Goto y col.) 	Doane 1989; Korb y Greiner 1994; Yokoi y col. 1996; Goto y Tseng 2003 Goto y col. 2003 Korb y col. 2005
Video Web	No disponible	
Materiales	<ul style="list-style-type: none"> • Cámara de interferencia lagrimal (DR-1, Kowa, Nagoya, Japón), cámara del Dr. Korb, cámara del Dr. Doane o lagrimoscopio (Keeler, Windsor) • Impresora digital • Posiblemente una PC para capturar las imágenes 	Yokoi y col. 1996 Goto y Tseng 2003
Estandarización	Hora del día [√] Temperatura [√] Humedad [√] Velocidad del aire [√] Iluminación [√] Otro: [√ parpadeo √]. Se supone que influye	
Variaciones de la técnica	V1, Se observaron imágenes de interferencia de capa lipídica lagrimal usando dispositivos tales como el lagrimoscopio. V2, el grosor de la capa lipídica se estimó usando el método de comparación de color. V3, se capturaron las imágenes usando un microscopio especular modificado y graduado sobre la severidad de ojo seco en el síndrome de Sjögren. V4, la cámara de interferencia era sofisticada (DR-1, Kowa, Japón) y se graduaron las imágenes sobre la severidad de ojo seco. V5, el análisis cinético de las imágenes de interferencia usando DR-1 para medir el tiempo de dispersión de lípidos. V6, El grosor de capa lipídica precorneal se cuantificó usando un sistema colorimétrico en DR-1. V7, Se procesó la topografía de grosor de la capa lipídica. * Los patrones de interferencia lagrimal en los lentes de contacto también fueron evaluados por Guillon o Maruyama.	Guillon 1992 Korb y Greiner 1994 Danjo y Hamano 1995 Yokoi y col. 1996 Tiffany y col. 2001 Goto y Tseng 2003 Goto y col. 2003 Goto y col. 2004 Maruyama y col. 2004
Valor de diagnóstico	Vea las referencias 4 y 5.	Yokoi y col. 1996 Yokoi y col. 1999
Repetibilidad	Acuerdo entre observadores. [+], V4 en graduación y V5 en graduación y análisis cinético Acuerdo inter-observadores. [-]	Yokoi y col. 1996; Yokoi y col. 1999; Goto y Tseng 2003; Goto y Tseng 2003

continuación

APÉNDICE 11 continuación

Problemas de la prueba	<ul style="list-style-type: none"> a. La intensidad del color de las imágenes de interferencia se ve influida por los índices refractivos de los lípidos lagrimales, las capas acuosas y el ángulo especular. b. La imágenes de interferencia se ven influidas por la forma en que se parpadea, así pues, para registrar el estado no agresivo de la capa lipídica, es importante que el sujeto parpadee naturalmente. c. La calidad de lípidos no se puede indicar por interferometría. d. La cantidad de secreción de meibo observada en el margen del párpado no siempre se correlaciona con el grosor de capa lipídica precorneal (un fenómeno, no un problema de prueba) 	<p>Goto y col. 2003 King-Smith y col. 1999 Tiffany 1986</p>
Soluciones de la prueba	<ul style="list-style-type: none"> a. Se requiere desarrollar más el análisis de la imagen para cuantificación de grosor lipídico. 	
VISIÓN DE FUTURO	<ul style="list-style-type: none"> a. Identificar el corte para la MGD y el diagnóstico de la ATD. b. Incorporar el diagnóstico de MGD (disfunción de la glándula meibomio) en el diagnóstico de ojo seco evaporativo o deficiencia lipídica precorneal. c. Análisis de imagen en imagen de interferencia bruta y cuantificación del grosor de la capa lipídica en forma de mapa. Índice clínicamente útil a partir del mapeo para comparación y estadísticas. 	
Glosario	ATD = Ojo seco por deficiencia lagrimal acuosa	

REFERENCIAS

Danjo Y, Hamano T. Observation of precorneal tear film in patients with Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:501-5

Doane MG. An instrument for in vivo tear film interferometry. *Optom Vis Sci* 1989; 66: 383-8

Goto E, Dogru M, Kojima T, Tsubota K. Computer-synthesis of an interference color chart of human tear lipid layer by a colorimetric approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4693-7

Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80

Goto E, Tseng SC. Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1897-905

Goto E, Dogru M, Kojima T, et al. Color mapping of tear lipid layer thickness distribution from the image analysis in DR-1 tear lipid layer interference images (ARVO abstract). ARVO 2004:www.arvo.org

Guillon JP. Tear film photography and contact lens wear. *J Br Contact Lens Assoc* 1982;5:84-7

King-Smith PE, Fink BA, Fogt N. Three interferometric methods for measuring the thickness of layers of the tear film. *Optom Vis Sci* 1999;76:19-32

Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:293-8

Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2005; 82: 594-601

Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Assessment of the tear film with tandem scanning confocal microscopy. *Cornea* 1997;16:162-8

Maruyama K, Yokoi N, Takamata A, Kinoshita S. Effect of environmental conditions on tear dynamics in soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(8):2563-8

Tiffany JM. Refractive index of meibomian and other lipids. *Curr Eye Res* 1986;5:887-9

Tiffany JM, Bron AJ, Grande EF, Gouveia SM. Meniscometry using the Tearscope-plus (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42, s37

Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 1996;122:818-24

Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-9

APÉNDICE 12

DEW	OJO SECO: PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO	
RELATOR	Murat Dogru	Oct 24, 2004
PRUEBA	Tear Stability Analyses System (TSAS, Sistema de análisis de estabilidad lagrimal)	
A DIAGNOSTICAR	Prueba usada para el diagnóstico - Inestabilidad lagrimal Refs:	Kojima 2004 Goto 2004a,b
VERSIÓN	[TMS-2N]	Kojima 2004
DESCRIPCIÓN	Prueba no agresiva y objetiva para el análisis de estabilidad de película lagrimal	
Estudio	Comparar la sensibilidad y especificidad de TSAS con el BUT (con base en el examen de lámpara de hendidura y el uso de fluoresceína), se reclutaron 48 voluntarios con enfermedad ocular, cirugía o uso de medicamentos dentro del año del estudio. Ver más adelante.	Goto 2004a
REALIZACIÓN de la PRUEBA	Sujeto sentado frente a la unidad de topografía corneal TMS-2N. Se pide al sujeto que no parpadee durante los primeros 10 segundos de la prueba El dispositivo captura automáticamente los topogramas corneales cada segundo durante 11 segundos consecutivos, mostrándolos como curvas graficadas en el tiempo de SRI, SAI, área BUT	
Resultados del estudio	Ver el estudio, arriba. 42,5% (34 ojos) de los 80 ojos de los voluntarios estudiados tenían un BUT normal y 57,5% tenían un BUT anormal. Sobre la base de los síntomas de ojo seco de los sujetos, tal como FBS, dolor, sequedad, etc, la sensibilidad y especificidad del BUT fueron de 75% y 60% respectivamente. Entre los 34 ojos con BUT normal, 11 (32,35%) se encontraron con BUT TMS anormal. De estos ojos, 9 (81,8%) eran de 6 sujetos que indicaron síntomas de ojo seco en sus cuestionarios. Sobre la base de esta sintomatología, la sensibilidad y especificidad del BUT TMS fueron de 97,5 y 62,5% respectivamente. La diferencia de sensibilidad entre BUT SLE y BUT TMS fue significativa; sin embargo, la diferencia en especificidad no.	
Video Web	No disponible	
Materiales	Dispositivo de topografía corneal TMS-2N Software TSAS (Tomey Inc)	
Estandarización	Hora del día [√] Temperatura [√] Humedad [√] Velocidad del aire [√] Iluminación [√]. Supuesto para influencia.	
Sensibilidad	(verdaderos positivos) [97,5%]	Goto 2004a
Especificidad	(100 - falsos positivos) [62,5 %]	
Problemas de la prueba	A pesar de que la prueba parece ser un método no invasivo promisorio para probar la estabilidad lagrimal, no se conoce si la prueba está evaluando la estabilidad lagrimal debido a cambios en la capa lipídica o a cambios generales en la película lagrimal. Sólo un estudio compara la prueba con la medición de BUT ayudada por la fluoresceína invasiva. Todavía no se han establecido los valores normales de la prueba ni los valores de cortes específicos para edad en el gran conjunto de sujetos. No existen aún estudios comparativos con otras pruebas invasivas y no invasivas de estabilidad lagrimal. Se requiere un dispositivo de topografía corneal y el software, lo que lo hace caro en comparación con la prueba de BUT ayudada con fluoresceína.	
Soluciones de la prueba	Los estudios antes mencionados prepararán esta prueba para que sea la prueba estelar en clínica general.	
Visión de futuro	El dispositivo se proporciona con nuevos parámetros tales como área de BUT. Para análisis dinámico de las funciones lagrimales en síndromes de ojo seco y trastornos de superficie ocular, considero que este nuevo sistema jugará un papel importante en el futuro.	
Glosario	TSAS: Sistema de análisis de estabilidad lagrimal	

REFERENCIAS

- Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y. Tear Film Stability Analysis System: Introducing a new application for videokeratography. *Cornea* 2004a Nov;23(8):S65-S70
- Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. Evaluation of the tear film stability after laser in situ keratomileusis using the tear film stability analysis system. *Am J Ophthalmol* 2004b Jan;137(1):116-20
- Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 May;45(5):1369-74

APÉNDICE 13

DEWS	OJO SECO: PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO	
RELATOR	John M. Tiffany	Nov. 12, 2004
PRUEBA	MEIBOMETRY (MEIBOMETRÍA)	
A DIAGNOSTICAR	Disfunción de glándula de meibomio– (MGD)	REFERENCIAS
VERSIÓN de la PRUEBA	[V1]	Komuro y col. 2002
DESCRIPCIÓN	Los lípidos en el margen inferior central del párpado se embarran en la cinta plástica y la cantidad que se absorbe se lee por medio de densitometría óptica. Esto brinda una medición indirecta del nivel de estado estable de los lípidos meibomianos.	
REALIZACIÓN de la PRUEBA	<ol style="list-style-type: none"> 1. El sujeto se sienta, con la cabeza reposando cómodamente ante la lámpara de hendidura. 2. Con los ojos mirando hacia arriba, se separa ligeramente el párpado inferior derecho sin hacer presión en la placa tarsal. 3. Se aplica un bucle estándar de cinta de plástico, sujetado por un sostén para sonda de aplanación o ultrasonografía, en el tercio central del margen evertido del párpado durante 3 segundos, a una presión de 0 mmHg. 4. Se seca la cinta con aire durante 3 minutos para permitir que se evaporen las lágrimas, de ser necesario. 5. Se lee el incremento en transparencia inducido por la mancha de lípidos en el meibometro láser. 6. Se calcula el nivel de Lípidos normales (expresado como unidades de densidad óptica arbitraria) como (C-B), donde C es la lectura casual, B es la lectura de la cinta intacta (fondo). 	Komuro y col. 2002
Necesidad de video	No está disponible.	
Materiales	<ul style="list-style-type: none"> • Cinta plástica: 8 mm de ancho (Courage y Khazaka, Köln) • Sostén de cinta: (p.ej. Sostén de sonda ultrasonográfica NIDEK). • Meibometro láser. Tamaño de ventana (2,5 x 5,0 mm²) 	
Estandarización	<p>Hora del día [x]</p> <p>El nivel es el más alto en la primera hora después de levantarse, pero después se establece en un nivel constante a lo largo del día</p>	
Variaciones de la técnica	<p>En la versión original, [V2] se leyó la densidad óptica usando una adaptación del sebómetro de Courage y Khazaka. Se tomó un punto de lectura en el centro de la mancha.</p> <p>Existen otros métodos en los que se digitaliza la mancha y se integra el incremento en la transparencia sobre el largo de la mancha. El seguro de resorte que detiene el bucle de cinta se puede montar con cera, masa para modelar o "Blu-Tack" en el extremo de un palito delgado de madera (tal como un palito para brocheta de bambú) y se mantiene recto con un pedacito de cera contra la placa de montaje de ultrasonografía; esto no ejerce presión sobre el párpado. Después de tomar la muestra de lípidos, se abre la cinta y se coloca sobre una superficie altamente reflectora (espejo o metal pulido) para su digitalización.</p>	<p>Chew y col. 1993a,b</p> <p>Yokoi y col. 1999</p>
Problemas de la prueba	<ol style="list-style-type: none"> a. En sujetos normales la mancha de lípidos es uniforme y se puede extrapolar al largo total del párpado. En la MGD, la obstrucción de la glándula focal puede variar a lo largo del párpado y las lecturas centrales no reflejarán con precisión el estado completo. b. Se requiere calibración y supuestos para convertir las lecturas no procesadas de las densitometría a valores equivalentes de lípidos meibomianos. 	
Soluciones de la prueba	<ol style="list-style-type: none"> a. La medición se debe hacer en todo el párpado inferior para reflejar la variación en MGD. b. Si se usa el método de digitalización, se debe integrar un área ya sea totalmente amplia o muy estrecha a lo largo de la mancha, para obtener una lectura promedio que incluya las regiones con glándulas no funcionales, o una lectura de un área seleccionada. 	
Visión de futuro	<ol style="list-style-type: none"> a. Desarrollar un sistema que integre los lípidos lo lo largo del total del párpado. a. Identificar el corte para el diagnóstico de MGD. c. Incorporar el diagnóstico de MGD en el diagnóstico de ojo seco evaporativo. 	
Glosario	MGD: disfunción de la glándula meibomio	

REFERENCIAS

- Chew CKS, Jansweijer C, Tiffany JM, et al. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer. *Curr Eye Res* 1993a;12:247-254
- Chew CKS, Hykin PG, Jansweijer C, et al. The casual level of meibomian lipids in humans. *Current Eye Research* 1993b;12:255-259
- Komuro A, Yokoi N, Kinoshita S, et al. Assessment of meibomian gland function by a newly developed laser meibometer. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:517-520
- Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, et al. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-729

APÉNDICE 14

DEWS	OJO SECO: PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO	
RELATOR	Gary N. Foulks	Oct. 19, 04
PRUEBA	MEIBOGRAPHY/MEIBOSCOPY (MEIBOGRAFÍA/MEIBOSCOPIA)	REFERENCIAS
A DIAGNOSTICAR	Morfología, densidad y goteo de la glándula de meibomio. Diagnóstico de disfunción de la glándula de meibomio (MGD)	Robin y col. 1985 Jester y col. 1982
VERSIÓN	[V1]	Referencia 1 anterior
DESCRIPCIÓN	La meiboscopia es la visualización de la glándula meibomio por transiluminación del párpado. La meibografía implica documentación fotográfica	Mathers y col. 1994
REALIZACIÓN de la PRUEBA	Meiboscopia: La versión más básica usa luz blanca de un transiluminador Finoff. Esto se aplica al lado cutáneo del párpado evertido y permite la observación de la superficie de la conjuntiva. También se puede observar la presencia y morfología de las glándulas y se puede cuantificar la pérdida de glándula o "goteo". La meibografía es la documentación fotográfica de la imagen de la glándula bajo esa iluminación. Variaciones del tema incluyen el uso de fotografía infrarroja o videofotografía.	
Video Web	No disponible	
Materiales	<ul style="list-style-type: none"> • Lámpara Finoff, biomicroscopio de lámpara de hendidura • (variación: fuente de luz infrarroja y sensor; videografía) 	
Variaciones de la técnica	1) fotografía infrarroja 2) videografía Variaciones en los sistemas de calificación.	Pflugfelder 1998 Shimazaki 1998 Yokoi 2007
Estandarización	Iluminación [√]	
Valor de diagnóstico	Esta versión: [x] La prueba de mayor confianza en pacientes con síndrome de displasia ectodérmica Otra versión: []	Kaercher y col. 2004
Otras estadísticas	El mayor valor es determinar la presencia o ausencia de la glándula. Las variaciones morfológicas, si bien interesantes, son más difíciles de cuantificar.	
Problemas de la prueba	El límite es un elemento subjetivo de la observación.	
Soluciones de la prueba	Una mejora podría ser contar con fotografías estandarizadas como referencia.	
Visión de futuro	Documentación fotográfica mejorada.	
Glosario	MGD: disfunción de la glándula meibomio	

REFERENCIAS

- Kaercher R. Ocular symptoms and signs in patients with ectodermal dysplasia syndromes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;495-500
- Jester JV, Rife L, Luttrull JK, et al. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:660-7
- Mathers WD, Daley T, Verdick R. Video imaging of the meibomian gland. *Arch Ophthalmol* 1994;112:448-9
- Pflugfelder SC, Tseng SC, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17(1):38-56
- Robin JB, Jester JV, Nobe J, et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 1985;92:1423-6
- Shimazaki J, Goto E, et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105(8):1485-8
- Yokoi N, Komuro A, Yamada H, et al. A newly developed video-meibography system featuring a newly designed probe. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51: 53-6

APÉNDICE 15

DEWS	OJO SECO: PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO	
RELATOR	Kazuo Tsubota	Dic. 14, 2004
PRUEBA	Brush Cytology Technique (Técnica de citología de cepillo)	
A DIAGNOSTICAR	Una variedad de trastornos de superficie ocular	REFERENCIAS
VERSIÓN	[1]	
DESCRIPCIÓN	La citología de cepillo es una técnica que clínicamente recolecta muestras de epitelio conjuntival del paciente. Este método es diferente de la citología de impresión, ya que la citología de cepillo puede obtener células basales al igual que superficiales.	Tsubota 1990 (a) Tsubota 1990 (b) Tsubota, 1991 Fukagawa 1993 Fujihara 1997 Miyoshi 2001 Takano 2004
REALIZACIÓN de la PRUEBA	La citología de cepillo de la conjuntiva es moderadamente agresiva pero puede proporcionar una instantánea valiosa de la superficie ocular para evaluar muchas condiciones de la conjuntiva.	
Se requiere video	No disponible	
Materiales	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillo pequeño (Teikokuzouki Pty. Ltd., Japón), • Solución amortiguada de Hank, • Filtro Millipore (Millipore Corp., Bedford, MA, EUA) 	
Estandarización	La fuerza de la presión aplicada a la conjuntiva con el cepillo debe ser moderada.	
Valor de diagnóstico	Esta versión es útil para evaluar: 1) metaplasia escamosa, 2) detectar células inflamatorias, 3) expresión de varios marcadores superficiales en el epitelio superficial ocular.	Tsubota 1990 (b)
Problemas de la prueba	El procedimiento es ligeramente agresivo para el paciente ya que las células se desprenden de la superficie ocular	
Soluciones de la prueba	Use un cepillo suave (no use uno duro)	
Visión de futuro	Ya que se obtienen más de 100.000 células, la citología de cepillo, es una buena técnica para ver la expresión molecular por célula. Entonces, esta técnica, combinada con la citometría de flujo nos puede dar una información más detallada de los eventos en la superficie ocular a nivel celular.	

REFERENCIAS

- Fukagawa K, Shimmura S, Shimazaki J, et al. Histological evaluation of brush cytology of rabbit conjunctiva. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1993;97:1173-8. Japanese
- Fujihara T, Takeuchi T, Saito K, et al. Evaluation of human conjunctival epithelium by a combination of brush cytology and flow cytometry: an approach to the quantitative technique. *Diagn Cytopathol* 1997;17:456-60
- Miyoshi T, Fukagawa K, Shimmura S, et al. Interleukin-8 concentrations in conjunctival epithelium brush cytology samples correlate with neutrophil, eosinophil infiltration, and corneal damage. *Cornea* 2001;20:743-7
- Takano Y, Fukagawa K, Dogru M, et al. Inflammatory cells in brush cytology samples correlate with the severity of corneal lesions in atopic keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1504-5
- Tsubota K, Ugajin S, Hasegawa T, Kajiwara K. Brush cytology for the evaluation of dry-eye. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1990 a ;94:224-30. Japanese
- Tsubota K, Kajiwara K, Ugajin S, Hasegawa T. Conjunctival brush cytology. *Acta Cytol* 1990 b;34:233-5
- Tsubota K, Takamura E, Hasegawa T, Kobayashi T. Detection by brush cytology of mast cells and eosinophils in allergic and vernal conjunctivitis. *Cornea* 1991;10:525-31

APÉNDICE 16

DEWS	OJO SECO: PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO	
RELATOR	Christophe Baudouin	Nov 7, 2004
PRUEBA	Flow cytometry in impression cytology (Citometría de flujo en citología de impresión)	
A DIAGNOSTICAR	Inflamación de conjuntiva / apóptosis	REFERENCIAS
VERSIÓN de la PRUEBA	[V 1] [V2] También disponible: Citología de cepillo para obtener las células antes de los procedimientos de citometría de flujo (Fujihara y col., 1997).	Baudouin y col. 1997 Fujihara y col. 1997
DESCRIPCIÓN	Esta técnica es altamente sensible y específica para analizar la expresión de cualquier marcador por células epiteliales de la conjuntiva o la identificación de células inflamatorias y calciformes. La HLA-DR normalmente no se expresa o es muy débil. Sobre-expresado severamente en caso de inflamación de la superficie ocular	
NATURALEZA del ESTUDIO	Técnica relevante en especial en ojo seco, alergia o evaluación de fármacos para el glaucoma	Brignole y col. 2000, 2001
REALIZACIÓN de la PRUEBA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin o bajo anestesia local con una gota de oxibuprocaina al 0,04%, uno o más filtros, 13 x 6,5 mm de tamaño, aplicados con cuidado en la superficie conjuntival. 2. Después de removerlos, las membranas se sumergen en tubos con paraformaldehído al 0,05%. Los tubos se deben mantener a 4 °C antes y después de obtener la impresión para evitar degradación de la muestra durante la fase de fijación. En estas condiciones, los filtros con muestras de conjuntiva se pueden almacenar varios días y enviar al laboratorio en contenedores fríos para su procesamiento para análisis de citometría de flujo. 3. La extracción celular se realiza manualmente con una leve agitación. Después de la centrifugación en PBS, las células conjuntivas se inmunotiñen y analizan mediante una citometría de flujo. 4. Se pueden usar procedimientos de inmunofluorescencia directa o indirecta. Se puede realizar análisis de uno o varios colores usando normalmente 2 a 4 anticuerpos conjugados con diferentes fluorocromos. Se debe usar una inmunoglobulina de ratón no inmune del mismo isotipo como control isotópico negativo, conjugado o no con fluorocromo, de acuerdo con el procedimiento de inmunofluorescencia directa o indirecta. 5. Al final de la incubación con anticuerpos específicos, se centrifugan las células en PBS (1600 rpm, 5 minutos), resuspendidas en PBS y analizadas en el citómetro de flujo. También se pueden detectar los marcadores intracitoplasmáticos usando técnicas de permeabilización específicas, tales como saponina al 0,5%, triton X100 X o etanol. 6. Muchos marcadores disponibles que ofrecen información importante sobre trastornos de la superficie ocular; expresión de HLA DR por células epiteliales, patrón dorado para la evaluación inflamatoria 	Brignole y col. 2004
Video Web	No disponible	
Materiales	<ol style="list-style-type: none"> 1. Filtros de polietersulfona (Supor®, Gelman Sciences Ann Arbor, MI, EUA), 13 mm de diámetro con poros de 0,20 µm 2. Paraformaldehído recientemente preparado y conservado a 4 °C, anticuerpos monoclonales y material para inmunotinción 3. Citómetro de flujo 	
Variaciones de la técnica	[V2] Citología de cepillo para la colección de células antes de los procedimientos de citometría de flujo.	Fujihara y col. 1997
Valor de diagnóstico	Esta versión: [√] HLA DR inferior a 45% de células positivas y 18.000 MESF (equivalente molecular de fluorocromo soluble) en ojos normales. Muy superior a estos valores en trastornos inflamatorios de la superficie ocular Cite las estadísticas que indiquen el valor de diagnóstico de la prueba.	Brignole y col. 2004
Repetibilidad	Técnica estandarizada fiable en el tiempo y de un laboratorio a otro	
Problemas de la prueba	Este procedimiento es altamente técnico y requiere un laboratorio equipado con un citómetro de flujo y personal familiarizado con el procesamiento de inmunotinción y análisis de citometría de flujo en especímenes paucicelulares	

continuación

APÉNDICE 16 continuación

VISIÓN DE FUTURO	Aún se deben probar muchos marcadores para una gran variedad de aplicaciones con las mejoras que se logren en el conocimiento patofisiológico del trastorno de la superficie ocular	
Glosario	HLA-DR: Antígeno leucocito mayor, complejo de histocompatibilidad humana, receptor de superficie celular clase II	

REFERENCIAS

- Baudouin C, Brignole F, Becquet F, et al. (1997a). Flow cytometry in impression cytology specimens. A new method for evaluation of conjunctival inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:1458-1464
- Bourcier T, De Saint-Jean M, Brignole F, et al. (2000). Expression of CD40 and CD40 ligand in the human conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:120-126
- Brignole F, Becquet F, Pisella PJ, et al. (1998). Expression of Fas antigen (CD95) in the human conjunctival epithelium. Positive correlation with class II HLA DR expression in inflammatory conditions. *Exp Eye Res* 67:687-697
- Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, et al. (2000) Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1356-1363
- Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. and Baudouin C. (2001) Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:90-95
- Brignole F, Ott AC, Warnet JM, Baudouin C. (2004) Flow cytometry in conjunctival impression cytology: a new tool for exploring ocular surface pathologies. *Exp Eye Res* 78:473-481
- Fujihara T, Takeuchi T, Saito K, et al. (1997) Evaluation of human conjunctival epithelium by a combination of brush cytology and flow cytometry: an approach to the quantitative technique. *Diagn Cytopathol* 17:456-460
- Pisella PJ, Brignole F, Debbasch C, et al. (2000) Flow cytometric analysis of conjunctival epithelium in ocular rosacea and keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 107:1841-1849
- Pisella, PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. (2004) Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost, preserved timolol and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:1360-1368

APÉNDICE 17

DEWS	OJO SECO: PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO	
RELATOR	Maurizio Rolando	Nov 1, 2004 Ene 11, 2006
PRUEBA	Ferning Test (TFT, Prueba de cristalización lagrimal)	REFERENCIAS
A DIAGNOSTICAR	Calidad de las lágrimas (concentración de electrolitos), KCS, Hiperosmolaridad	
VERSIÓN de la PRUEBA	[V1] Prueba de cristalización lagrimal (obtención de lágrimas con isopo) [V2] Obtención de lágrimas por capilar de vidrio)	Rolando 1984 Norn 1994
DESCRIPCIÓN	Se obtiene una gota de lágrimas del menisco inferior y se deposita en una placa para microscopio, permitiendo que se seque por evaporación. Se pueden observar diferentes formas de cristalización y ramificación y se pueden clasificar. Las pruebas de cristalización lagrimal permiten la separación de los ojos normales y secos con base en los patrones de cristalización.	Golding y col. 1994 Rolando 1986-1988 Pearce, Tomlinson 2000
REALIZACIÓN de la PRUEBA	<ol style="list-style-type: none"> 1. El sujeto se sienta, con la cabeza reposando cómodamente con luz suave. 2. Con los ojos mirando hacia arriba, con una micropipeta, se obtiene cerca de un microlitro por capilaridad del río lagrimal del menisco inferior. 3. Después, se coloca el fluido en una placa para microscopio y se expone a evaporación a $20 \pm 3 \text{ C}^\circ$ durante 10 minutos 4. La muestra se observa después al microscopio a una ampliación de x 100-400 (se logra mejor visibilidad con un microscopio de contraste de fases) 5. Los patrones de cristalización (arborización) se clasifican en 4 clases: Tipo 1: arborización grande y uniforme, Tipo 2: abundante cristalización pero de menor tamaño; Tipo 3: cristalización incompleta y parcialmente presente; Tipo 4: sin cristalización. <p>Los tipos 1 y 2 se reportan como normales y los tipos 3 y 4 como anormales</p>	Rolando 1984-1986
Video Web	No disponible	
Materiales	<ul style="list-style-type: none"> • capilar de vidrio • placas de microscopio transparentes [] • microscopio de luz (el de contraste de fase es útil pero no necesario) 	
Estandarización	<p>Hora del día: [cualquiera] Temperatura: [20-28°C] Humedad: [la alta humedad retarda el tiempo de surgimiento de los cristales] Velocidad del aire: [el efecto de una velocidad de aire excesiva no se ha estudiado, pero al incrementar la tasa de evaporación se puede afectar el patrón de cristalización]. Iluminación: [el nivel de iluminación parece irrelevante al desarrollo de patrones de cristalización una vez que se ha obtenido la muestra y se ha depositado]</p> <p>Otro: [Evite luz excesiva y contacto con el párpado para reducir el lagrimeo por reflejo.]</p>	
Variaciones de la técnica	En la versión original, [V1] la obtención de lágrimas se logró con atracción capilar mediante un anillo en contacto con las lágrimas obtenidas en el fornix inferior del cul de sac. La segunda versión usa un tubo capilar en contacto con el fluido del menisco inferior. Esto incrementa la reproducibilidad, con un coeficiente de variación de 6,4%.	Norn 1994
Valor de diagnóstico	Esta versión: [] Otra versión: [2] Valor de pronóstico 86,6%	Albach y col. 1994
Repetibilidad	<p>Acuerdo entre observadores. [Acuerdo entre observadores de 94,50% ($\kappa = 0,76$; CI = 0,67-0,86). -]</p> <p>Acuerdo inter-observadores. [Acuerdo inter-observadores de 92,10% ($\kappa = 0,65$; CI = 0,56-0,75)]</p>	Pensyl y Dillehay 1998
Sensibilidad	(verdaderos positivos) [82,2%] [Corte: el tipo III o peor, de acuerdo con la clasificación anterior de 6-7]	Albach y col. 1994
Especificidad	(100 - falsos positivos) [92,5%]	Albach y col. 1994
Otras estadísticas	<p>sensibilidad de 94%</p> <p>especificidad de 75%</p> <p>[Corte: el tipo III o peor, de acuerdo con la clasificación anterior de 6-7]</p> <p>sensibilidad de 92%</p> <p>especificidad de 83%</p> <p>[Corte: el tipo III o peor, de acuerdo con la clasificación anterior de 6-7]</p>	<p>Norn 1994</p> <p>Rolando 1986</p>

continuación

APÉNDICE 17 continuación

Problemas de la prueba	Se debe tener cuidado de no generar lagrimeo reflejo en la obtención de la muestra Con frecuencia no está disponible un microscopio de luz en el consultorio. A pesar de la buena habilidad clínica para separar ojos secos de normales, el significado real de los resultados se desconoce [Prueba afectada por condiciones extremas de temperatura y humedad]	
Visión de futuro	Sería interesante explorar la correlación entre los patrones de cristalización (tipos de prueba I a IV) y el nivel de osmolaridad de la película lagrimal	
Glosario	TFT: Prueba de cristalización lagrimal	

REFERENCIAS

- Albach KA, Lauer M, Stolze HH. Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca in rheumatoid arthritis. The value of various tests *Ophthalmologe* 1994 Apr;91(2):229-34
- Golding TR, Baker AT, Rechberger J, Brennan NA. X-ray and scanning electron microscopic analysis of the structural composition of tear ferns. *Cornea* 1994 Jan;13(1):58-66
- Norn M. Quantitative tear ferning. Clinical investigations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994 Jun;72(3):369-72
- Pearce EI, Tomlinson A. Spatial location studies on the chemical composition of human tear ferns. *Ophthalmic Physiol Opt* 2000 Jul;20(4):306-13
- Pensyl CD, Dillehay SM. The repeatability of tear mucus ferning grading. *Optom Vis Sci* 1998 Aug;75(8):600-4
- Rolando M. Tear mucus ferning test in normal and keratoconjunctivitis sicca eyes. *Chibret Int J Ophthalmol* 1984;2(4):32-41
- Rolando M, Baldi F, Calabria G. Tear mucus ferning test in keratoconjunctivitis sicca. In: Holly FJ, Lamberts DW, MacKeen DL (eds.): The preocular tear film in health, disease, and contact lens wear. 1st Intern Tear Film Symposium. Lubbock (Texas, USA), Dry Eye Institute, 1986, 203-210
- Rolando M, Baldi F, Zingirian M. The effect of hyperosmolarity on tear mucus ferning. *Fortschr Ophthalmol* 1986;83:644-646
- Rolando M, Baldi F, Calabria G. Tear mucus crystallization in children with cystic fibrosis. *Ophthalmologica* 1988;197(4):202-6

APÉNDICE 18

DEWS	OJO SECO: PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO	
RELATOR	Mark B. Abelson y George W. Ousler III	Nov 5, 2004
PRUEBA	Ocular Protection Index (OPI, Índice de protección ocular)	Ousler y col. 2002
A DIAGNOSTICAR	Protección de la superficie ocular Riesgo de daño de la superficie ocular	
VERSIÓN	[V1]	
DESCRIPCIÓN	El principio de la prueba es que cuando el tiempo de ruptura lagrimal (TFBUT) es más corto que el intervalo de parpadeo (IBI), los ojos están expuestos al riesgo de daño de la superficie ocular focal. El Índice de protección ocular (OPI) es la relación de TFBUT e IBI (TFBUT/IBI). Si la puntuación de OPI es < 1, entonces la córnea del paciente está en riesgo de exposición y si la puntuación de OPI es ≥ 1, no lo está.	Ousler y col. 2002
Nota general	Al estudiar la relación entre TFBUT y el intervalo entre parpadeo (IBI = tiempo entre parpadeos completos), se puede sugerir que la interacción ayuda a regular la integridad de la superficie ocular. Por ejemplo, la superficie ocular está protegida cuando el TFBUT es igual o excede el IBI. Por el contrario, la superficie no está protegida cuando el TFBUT es menor al IBI. Esta relación puede ser clínicamente relevante, ya que exposiciones repetidas e intermitentes de una córnea deficiente en película lagrimal puede dar como resultado síntomas y signos tales como queratitis y enrojecimiento. Se puede usar un índice conocido como Índice de protección ocular (OPI) para cuantificar la interacción entre IBI y TFBUT. El OPI se calcula al dividir el TFBUT por el IBI. Si la puntuación de OPI es < 1, entonces la cornea del paciente está en riesgo de exposición y si la puntuación de OPI es ≥ 1, no lo está. Este enfoque para medir alteraciones en el TFBUT ha probado ser útil para evaluar factores que causan el ojo seco y evaluar las terapias.	
REALIZACIÓN de la PRUEBA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Completar un conteo visual del número de parpadeos por minuto mientras el paciente lee la gráfica ETDRS; 2. Calcular el IBI = 60 dividido entre el número de parpadeos por minuto; 3. Medir el TFBUT; 4. Dividir el TFBUT entre el IBI para determinar la puntuación de OPI– <p align="center">Índice de protección ocular (OPI)</p> <div style="text-align: center;"> $OPI = \frac{TFBUT}{IBI}$ <pre> graph TD A[TFBUT ≥ IBI] --> B[Superficie ocular protegida por lágrimas] B --> C[Signos/Síntomas minimizados] D[TFBUT < IBI] --> E[Superficie ocular no protegida] E --> F[Signos/Síntomas exacerbados] G["OPI > 1 = favorable"] H["OPI < 1 = desfavorable"] </pre> </div>	Ousler y col. 2002
Video Web	No disponible	
Materiales	Registro de frecuencia de parpadeo – <ul style="list-style-type: none"> • Gráfica ETDRS o tarea visual estándar; Medición del TFBUT – <ul style="list-style-type: none"> • Fluoresceína sódica al 2% sin conservantes; • Pipeta; • O tira D.E.T. 	Ver la plantilla de TFBUT para conocer los detalles de la prueba TFBUT
Estandarización	Hora del día [√] Temperatura [√] Humedad [√] Velocidad del aire [√] Iluminación [√]	
Valor de diagnóstico	Puntuación de OPI ≥ 1 = superficie ocular protegida Puntuación de OPI < 1 = superficie ocular no protegida	Ousler y col. 2002 Abelson y col. 2002
Glosario	OPI = Índice de protección ocular: TFBUT = Tiempo de ruptura lagrimal: IBI = Intervalo entre parpadeo:	

REFERENCIAS

Ousler GW, Emory TB, Welch D, Abelson MB. Factors that influence the inter-blink interval (IBI) as measured by the ocular protection index (OPI). (Poster presentation) ARVO 2002:www.arvo.org

Nally L, Ousler G, Abelson M. Ocular discomfort and tear film break-up time in dry eye patients: A correlation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4:1436

Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3 Part B. Adv Exp Med Biol* 2002; 506:1121-1125

Abelson M, Ousler G, Emory T. Dry eye syndrome: diagnosis, clinical trials, and pharmaceutical treatment—'improving clinical trials'. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3 Part B. Adv Exp Med Biol* 2002; 506:1079-86

APÉNDICE 19

DEW	PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO DE OJO SECO	
RELATOR	Alan Tomlinson	Ene 10, 2006
PRUEBA	Fluorophotometry (Fluorimetry) – Tear Flow (Fluorofotometría (Fluorimetría) – Flujo Lagrimal)	
DIAGNÓSTICOS	Cambios en el flujo lagrimal en la Deficiencia lagrimal acuosa (ATD).	REFERENCIAS
VERSIÓN de la PRUEBA	[Versión 1] Fluorofotometría automatizada de escaneo (Fluorotron Master, Coherent Inc, Palo, Alto, CA, EUA)	
DESCRIPCIÓN	Calcular el flujo lagrimal a partir de medidas de volumen y producción de lágrimas.	

continuación

APÉNDICE 19 continuación

REALIZACIÓN de la PRUEBA	<p>Tasa de producción lagrimal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) El sujeto se sienta y apoya su barbilla en el sujetador de barbilla del Fluorotron (con el adaptador del segmento anterior colocado). Se realizan los ajustes horizontal y vertical para alinear el ojo del sujeto y el rayo óptico del instrumento. 2) Se realizan tres digitalizaciones para establecer la autofluorescencia corneal intrínseca. 3) Se instila una gota de 1 µl de fluoresceína sódica al 2% en el fornix inferior con una pipeta. 4) Se hacen digitalizaciones iniciales 1 minuto después de la instilación, después a intervalos de 2 minutos durante los siguientes 20 minutos. 5) Se resta el valor de autofluorescencia corneal intrínseco de los valores obtenidos de la fluorescencia de película lagrimal, antes del análisis de los datos. 6) Se calcula la concentración de fluoresceína en cada punto con las exploraciones del Fluorotron obtenidas en todos los puntos temporales, más allá del minuto 4 después de la instilación, para evitar el lagrimeo reflejo causado por la instilación. 7) La reducción de fluorescencia se calcula con el registro de la curva obtenida con la fórmula: $T_o(t_o) = \frac{100 [C_t(t_o) - C_t(t_o+1)]}{C_t(t_o)} \quad (\%/min)$ <p>Donde Ct(t) = concentración de fluoresceína en la película lagrimal al tiempo t(min).</p> <p>Suponiendo un deterioro monofásico de la fluorescencia de 5 mins posterior a la instilación con una constante de tiempo de deterioro de β (min⁻¹):</p> $C_t(t) = C_t(0).e^{\beta t} \quad (ng/ml)$ <p>se obtiene lo siguiente:</p> $T_t(t_o) = 100 (1 - e^{\beta t}) \quad (\%/min)$ <p>El cálculo se puede realizar usando el paquete de software ANT_SEGMENT tear.</p> <p>Volumen lagrimal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) El sujeto se sienta y apoya su barbilla en el sujetador de barbilla del Fluorotron (con el adaptador del segmento anterior colocado). Se realizan los ajustes horizontal y vertical para alinear el ojo del sujeto y el rayo óptico del instrumento. 2) Se realizan tres digitalizaciones para establecer la autofluorescencia corneal intrínseca. 3) Se instila una gota de 1 µl de fluoresceína sódica al 2% en el fornix inferior con una pipeta. 4) Se hacen digitalizaciones iniciales 1 minuto después de la instilación, después a intervalos de 1 minutos durante los siguientes 4 minutos. 5) Se resta el valor de autofluorescencia corneal intrínseco de los valores obtenidos de la fluorescencia de película lagrimal, antes del análisis de los datos. 6) Se calcula la concentración de fluoresceína en cada punto para todas las exploraciones del Fluorotron. 7) La reducción de fluorescencia se calcula con el registro de la curva obtenida con la fórmula: $T_o(t_o) = \frac{100 [C_t(t_o) - C_t(t_o+1)]}{C_t(t_o)} \quad (\%/min)$ <p>Donde Ct= concentración de fluoresceína en la película lagrimal al tiempo t(min).</p> <p>Suponiendo un deterioro monofásico de la fluorescencia de 5 mins posterior a la instilación con una constante de tiempo de deterioro de β (min⁻¹):</p> $C_t(t) = C_t(0).e^{\beta t} \quad (ng/ml)$ <p>se obtiene lo siguiente:</p> $T_t(t_o) = 100 (1 - e^{\beta t}) \quad (\%/min)$ <p>El cálculo se puede realizar usando el paquete de software ANT_SEGMENT tear.</p> <p>El volumen de lágrimas se calcula con:</p> $V_t = (C_d.C_m^{-1}.k^{-1}-1) V_d$ <p>Dónde C_d = concentración de fluoresceína en la gota C_m = concentración inicial de fluorosceína calculada por retroextrapolación con el Fluorotron en ng/ml k = factor de corrección (k = 250) para resolución espacial limitada de Fluorotron y V_d = volumen de gota en ml</p> <p>Cálculo del flujo lagrimal:</p> $\text{Flujo lagrimal} = \frac{V_t}{T_o(t_o)} \quad (\mu l/min)$	<p>Kuppens 1992 Van Best 1995</p> <p>Van Best 1995</p> <p>Kuppens 1992</p> <p>Van Best 1995</p> <p>Kuppens 1992</p> <p>Mishima 1965</p>
Video Web	No disponible	
Materiales	Fluorotron Master Fluoresceína sódica al 2% (Chauvin, Reino Unido) Pipeta de desplazamiento de aire P2 Pipetman (Gilson, Villiers-le-Bel, Francia) Puntas estériles desechables (Gilson, Villiers-le-Bel, Francia)	
Variaciones de la técnica	Se pueden usar diferentes concentraciones y volúmenes de instilación de fluoresceína, p.ej. 1% y 0,5 -2 µl.	

APÉNDICE 20

DEW	OJO SECO: PLANTILLA DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO	
RELATOR	Stephen Kaye	Abril 18, 2006
PRUEBA	Tear Function Index (Índice de la función lagrimal) (Modificación de Liverpool) Correo electrónico: TFI@clineng-liverpool-nhs.com	
A DIAGNOSTICAR	Evaluar la dinámica lagrimal de producción y detectar sujetos que sufren de ojo seco	Ono y col. 1991 Xu y col. 1995(a) Xu y col. 1995(a) Kaye y col. 2001
VERSIÓN de la PRUEBA	Esta prueba es una modificación de la descrita por Xu y col. (1995) y depende del uso de tiras de papel filtro preparadas que contengan fluoresceína. La prueba se ha diseñado para permitir la medición directa del TFI usando las tiras lagrimales preparadas.	Kaye y col. 2001
DESCRIPCIÓN	TFI es el cociente del valor de la prueba Schirmer y el Índice de aclaramiento lagrimal (TCR).	
REALIZACIÓN de la PRUEBA	La tira lagrimal cubierta con fluoresceína se coloca sobre el margen del párpado inferior en la unión del tercio medio y lateral del párpado. 1. Se cierra el ojo y se deja la tira unos tres minutos 2. Al quitarla, se registra la distancia entre la muesca de la tira y el frente humedecido de tinte usando la escala provista. 3. Se deja secar la tira al aire y 4. Se compara la intensidad de la tinción con el panel calibrado para diluciones (de 1:1 a 1:128), para determinar el TCR. 5. El TFI se define como el cociente de la prueba de Schirmer y el TCR.	
Video Web	No disponible	
Materiales	<ul style="list-style-type: none"> • El kit estándar incluye un sobre de cartón que contiene un marbete con 4 bolsas transparentes. • Cada bolsa tiene 4 tiras para lágrimas estériles para un solo uso, cubiertas con fluoresceína junto con una escala de color calibrada como referencia. • En el sobre se encuentra impresa una escala de medición, junto con • un nomograma y • un conjunto de instrucciones <p>El kit, que contiene las tiras preparadas, junto con las instrucciones, la escala de medición calibrada y una escala a color, es suministrado por el proporciona el Departamento de Ingeniería Clínica del Hospital Universitario de la Real Universidad de Liverpool, Prescott Street Liverpool L7 8XP. Para mayores informes: Correo electrónico: TFI@clineng-liverpool-nhs.com</p>	
Variaciones de la técnica	TFI según lo describe Xu y col. (1995)	
Estandarización	El procedimiento está estandarizado. Las tiras están calibradas para uso en cada paquete.	
Valor de diagnóstico	Identificación de los sujeto que sufren de deficiencia lagrimal acuosa, tal como síndrome de Sjögren.	
Sensibilidad	Una TFI de menos de 40 es 100% sensible para pacientes con ojo seco asociado al SS	Kaye y col. 2001
Especificidad	Los pacientes con síndrome de Sjögren tienen un intervalo de confianza del 95% superior para un TFI de 15 (12 si se ha usado anestesia)	Kaye y col. 2001
Otras estadísticas	Menor diferencia inter-ocular y menos variabilidad que el método original	Kaye y col. 2001
Problemas de la prueba	Al igual que con la prueba de Schirmer, es molesta. Además, la tinción de la superficie ocular en los sitios de contacto de la tira con la conjuntiva ocurre después de usar fluoresceína o Rosa de Bengala.	
VISIÓN DE FUTURO	El TFI con tiras de papel filtro preparadas con una dilución de color similar es muy sensible para la detección de pacientes con ojo seco asociado al SS. La prueba la puede usar personal que no esté capacitado oftálmicamente. Los sujetos con una TFI menor a 40 pueden entonces ser referidos a evaluación oftálmica.	
Glosario	TFI: Índice de función lagrimal	

REFERENCIAS

- Kaye SB, Sims G, Willoughby C, et al. Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2001;85:193-199
- Ono M, Yoshino K, Ogawa Y, et al. Tear clearance rate in normal and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 1991;32:1113
- Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear Function Index. A new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol* 1995a;113:84-88
- Xu KP, Tsubota K. Correlation of tear clearance rate and fluorophotometric assessment of tear turnover. *Br J Ophthalmol* 1995b;79:1042-1045