

# ACTUALIZACIÓN CLÍNICA EN OJO SECO PARA EL MÉDICO NO OFTALMÓLOGO

## CLINICAL UPDATE ON DRY EYE DISEASE FOR NON OPHTHALMOLOGIST PHYSICIANS

DR. ARTURO KANTOR P. (1)

1. FUNDACIÓN OFTALMOLÓGICA LOS ANDES.

Email: akantor@manquehue.net

### RESUMEN

La presente revisión de tema ojo seco está orientada a médicos no oftalmólogos. Se realiza un repaso de la anatomía del sistema lagrimal y fisiología básica de la película lagrimal. Se define el concepto de ojo seco, su importancia epidemiológica y su sintomatología. Se realiza un detallado análisis de la clasificación etiológica definiendo las diferencias entre hipolacrimia asociada o no a síndrome de Sjögren y ojo seco evaporativo de causa intrínseca y extrínseca, con énfasis en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Se entrega una visión que da cuenta de la complejidad, envergadura y condición multifactorial de este problema de salud visual y se hace énfasis en la necesidad de identificar de manera integral el tipo de ojo seco para poder instalar un tratamiento basado en la corrección del mecanismo subyacente y no a través de aproximación sintomática de la terapia.

*Palabras clave:* Ojo seco, definición, clasificación, anatomía sistema lagrimal, fisiología película lagrimal.

### SUMMARY

The current review of dry eye disease is directed to non ophthalmologist physicians. We perform an assessment of the anatomy of the lacrimal system and basic physiology of the tear film. The definition of dry eye, its epidemiologic importance and symptoms are explained. A detailed analysis of

the etiologic classification is described defining the difference between reduction in tear secretion associated or not to Sjögren's syndrome and evaporative dry eye of intrinsic or extrinsic origin. We highlight the underlying pathophysiologic mechanisms, conveying the complexity, broadness and multi-factorial conditions related to this visual health problem. We stress the need for identifying in a comprehensive manner the type of dry eye in order to install a treatment based on the underlying mechanism and not through a symptomatic approach to therapy.

*Key words:* Dry eye, definition, classification, lacrimal system anatomy, tear film physiology.

### ANATOMÍA Y FISIOLÓGIA BÁSICA

El sistema lagrimal está formado por la glándula lagrimal principal (fundamental en la producción de lágrima refleja); las glándulas lagrimales accesorias (glándulas de Wolfring, Manz y Krause), principales responsables de la secreción basal de lágrima; la conjuntiva bulbar; y la córnea. Tanto en la conjuntiva como en la córnea se ubican las células caliciformes secretoras del mucus que permite dar estructura a la película lagrimal. Este sistema también incluye a la conjuntiva tarsal que recubre el lado interno de los párpados, el epitelio corneal, al cual se adhiere la película lagrimal y las glándulas de meibomio (glándulas sebáceas holocrinas modificadas), ubicadas en el tarso de cada párpado. Las glándulas de meibomio se abren en el borde libre de los párpados

y secretan el componente lipídico de la lágrima, que interviene en el grado de evaporación de esta. El parpadeo es el motor del sistema lagrimal y de él dependen la adecuada distribución de la lágrima sobre la superficie ocular y el bombeo de la lágrima hacia la vía lagrimal, responsable del drenaje de la lágrima desde la superficie ocular hasta la fosa nasal donde desemboca el conducto nasolagrimal (Figura 1).

La película lagrimal tiene un grosor de aproximadamente siete micras. Nuestro entendimiento actual de la estructura de la película lagrimal es el de un sistema formado por un componente externo lipídico que mide aproximadamente 0.1 micras y un componente acuoso con un grosor de aproximadamente 7 micras que contiene una gradiente de mucinas. Las mucinas van disminuyendo su concentración desde la superficie ocular hacia la capa lipídica. Las células epiteliales superficiales de la córnea con sus microvellosidades, secretan un glicocalix que permite la adherencia de la mucina al epitelio corneal. El grosor de la capa mucinosa es máxima sobre el epitelio corneal donde mide de 0.02 a 0.05 micras y su función es proveer un recubrimiento hidrofílico a la superficie corneal hidrofóbica, creando así la tensión superficial que permite el adecuado esparcimiento de la película lagrimal y una adecuada adherencia de la lágrima a la superficie ocular (1) (Figuras 2 y 3).

La lágrima en condiciones normales tiene una osmolaridad de 302 más menos 9.7 mosm/L, (2) está provista de enzimas como lactoferrina y lisozimas además de inmunoglobulinas como la inmunoglobulina A. El

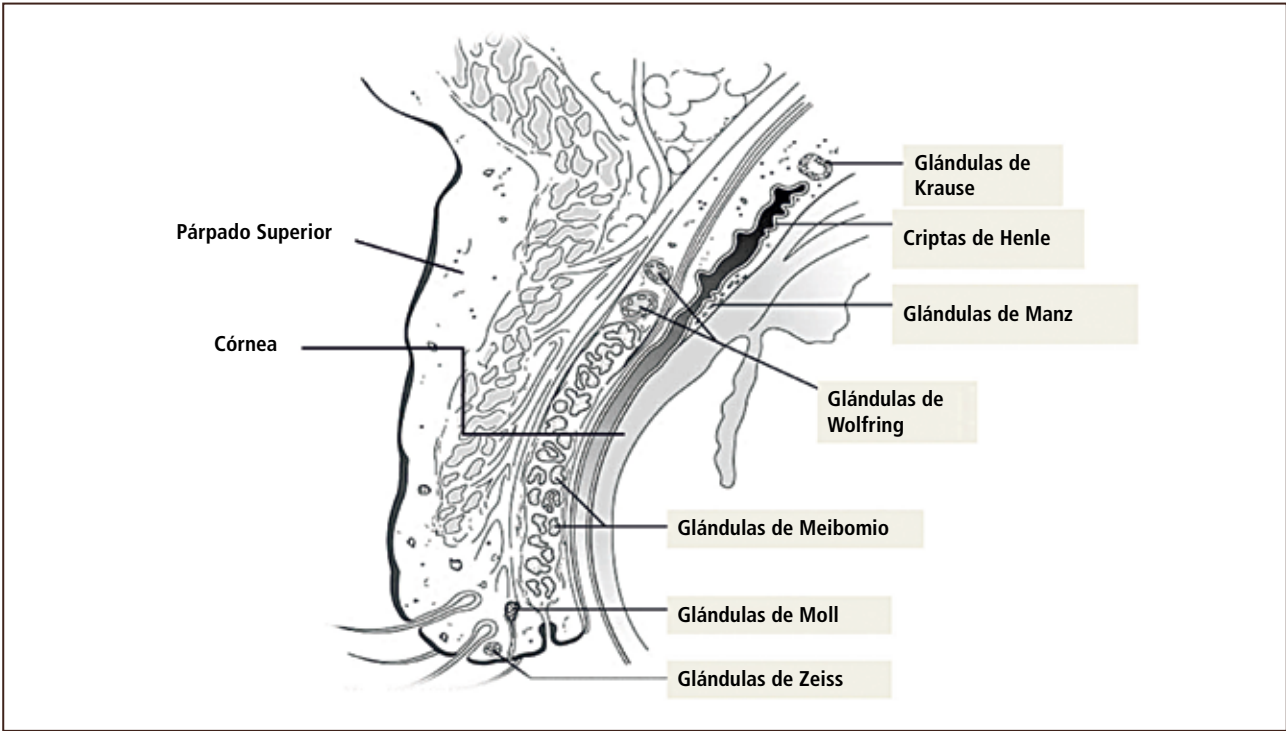
componente protéico de la lágrima tiene un rol fundamental en la inmunidad local de la superficie ocular.

**EPIDEMIOLOGÍA DEL OJO SECO**

No es fácil determinar la incidencia y prevalencia del ojo seco dado que no existe un test diagnóstico único que permita diferenciar en forma confiable a las personas con ojo seco de las que no lo tienen. Tampoco existe un consenso en cuanto a la combinación de pruebas que debieran usarse para definir la enfermedad en la clínica. El ojo seco es una enfermedad sintomática y los cuestionarios que responden los pacientes en relación a sus síntomas, dificultades al realizar tareas visuales habituales como usar un computador o manejar un auto sumado al grado de dependencia a gotas lubricantes, son la prueba diagnóstica más usada y reproducible. Debe considerarse que existe una pobre correlación entre los síntomas del paciente y los hallazgos objetivos tanto clínicos como de laboratorio.

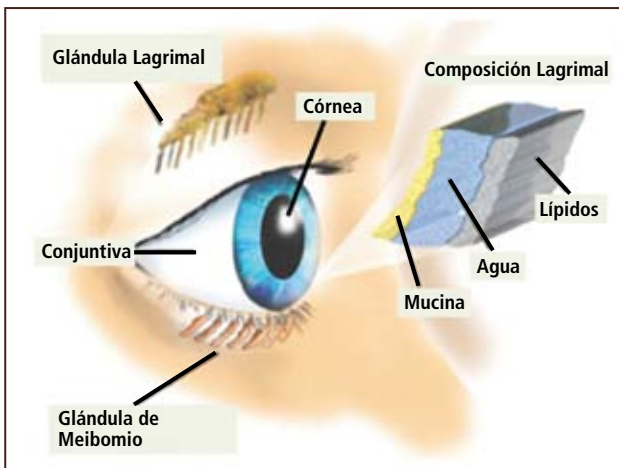
Un resumen global de la información disponible sugiere que la prevalencia del ojo seco está en el rango entre 5-30% de la población sobre 50 años. La variación en la proporción de personas afectadas depende de la definición utilizada en los trabajos, donde las estimaciones más altas se dan en los trabajos con definiciones menos restrictivas. También hay consenso que la prevalencia es mayor en mujeres y aumenta con la edad (3-5).

**FIGURA 1. CORTE SAGITAL DE LA SUPERFICIE OCULAR**



De Dart DA, Hodges RR, Zoukhi D: Signal transduction pathways activated by cholinergic and a 1- adrenergic agonists in the lacrimal gland. Adv Exp Med Biol 438:113, 1998. In: Albert Jakobiec 2002.

**FIGURA 2. SUPERFICIE OCULAR Y PELÍCULA LAGRIMAL**



Modificado presentación Ojo Seco William D. Mathers, Congreso Chileno de Oftalmología 2008.

Basándose en la información de los grandes estudios sobre ojo seco hasta la fecha, tanto el "Women's Health Study" como el "Physicians' Health Study" y otros estudios, se ha estimado que alrededor de 3.23 millones de mujeres y 1.68 millones de hombres norteamericanos mayores de 50 años sufren de ojo seco. Decenas de millones más tienen síntomas me-

nos severos y manifestaciones episódicas de la enfermedad que se hace notoria solamente cuando algún factor adverso se hace presente como baja en la humedad ambiental o uso de lentes de contacto (6-11).

**DEFINICIÓN DE OJO SECO**

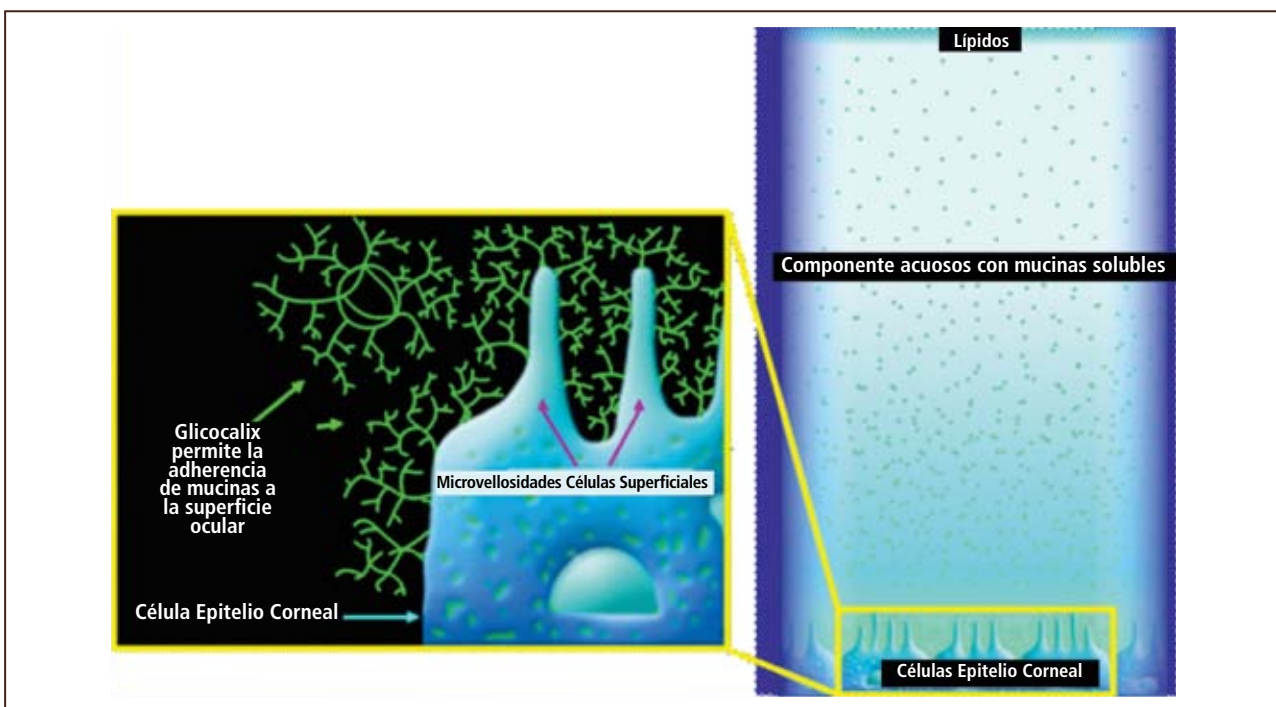
La condición conocida como ojo seco es una enfermedad multifactorial de la lágrima y de la superficie ocular que se manifiesta en molestias, alteraciones de la visión e inestabilidad de la película lagrimal que puede potencialmente causar daño a la superficie ocular. Se acompaña de aumento de osmolaridad de película lagrimal (12-14) e inflamación de la superficie ocular (15-17).

En la actualidad se considera que el ojo seco es una alteración la Unidad Funcional Lagrimal (UFL), que es un sistema integrado, que involucra las glándulas lagrimales, la superficie ocular (córnea, conjuntiva y glándulas de meibomio), los párpados y los nervios sensitivos y motores que los conectan (18).

La UFL controla los principales componentes de la película lagrimal y está influenciada por factores ambientales, endocrinológicos y corticales. Su función es preservar la integridad de la película lagrimal, transparencia corneal y calidad de las imágenes proyectadas a la retina. (19-22).

La producción lagrimal diurna basal está gatillada al menos parcialmente por aferencias sensitivas originadas en la superficie ocular (23).

**FIGURA 3. PELÍCULA LAGRIMAL**



Modificado manual Systane para oftalmólogos, Alcon Laboratories, 2006.

Las enfermedades o daño de cualquiera de los componentes de la UFL, pueden desestabilizar la película lagrimal conducir a enfermedades de la superficie ocular y manifestarse como un ojo seco.

La estabilidad de la superficie ocular se ve amenazada cuando los componentes que estabilizan la lágrima se ven comprometidos por disminución en la secreción de lágrima, retraso en el "clearance" lagrimal y alteraciones en la composición de la lágrima. La principal consecuencia de la inestabilidad lagrimal es la inflamación crónica de la superficie ocular (24).

**CLASIFICACIÓN DE OJO SECO**

Si bien el ojo seco se puede clasificar de diversas maneras, la clasificación etiopatogénica es la que nos ocupará en esta revisión pues es la de mayor relevancia en la clínica del ojo seco y es la que nos brinda mayor profundidad en la comprensión y tratamiento del ojo seco (Figura 4).

El ojo seco puede dividirse en dos grandes categorías etiopatogénicas, que pueden darse en forma aislada o combinada. Estas son la hipolacrimeia o déficit en la secreción de lágrimas y el ojo seco evaporativo en el cual el problema no está en la producción de lágrimas sino en la excesiva evaporación lagrimal de la superficie ocular (24).

La hipolacrimeia a su vez puede dividirse en dos grandes categorías. El

ojo seco debido a un Síndrome de Sjögren (SS) y la hipolacrimeia No relacionada al Síndrome de Sjögren (NSS). A su vez el ojo seco de tipo evaporativo puede sub dividirse en causas en que el aumento de la evaporación de la lágrima se debe a causas intrínsecas o extrínsecas, las que analizaremos más adelante.

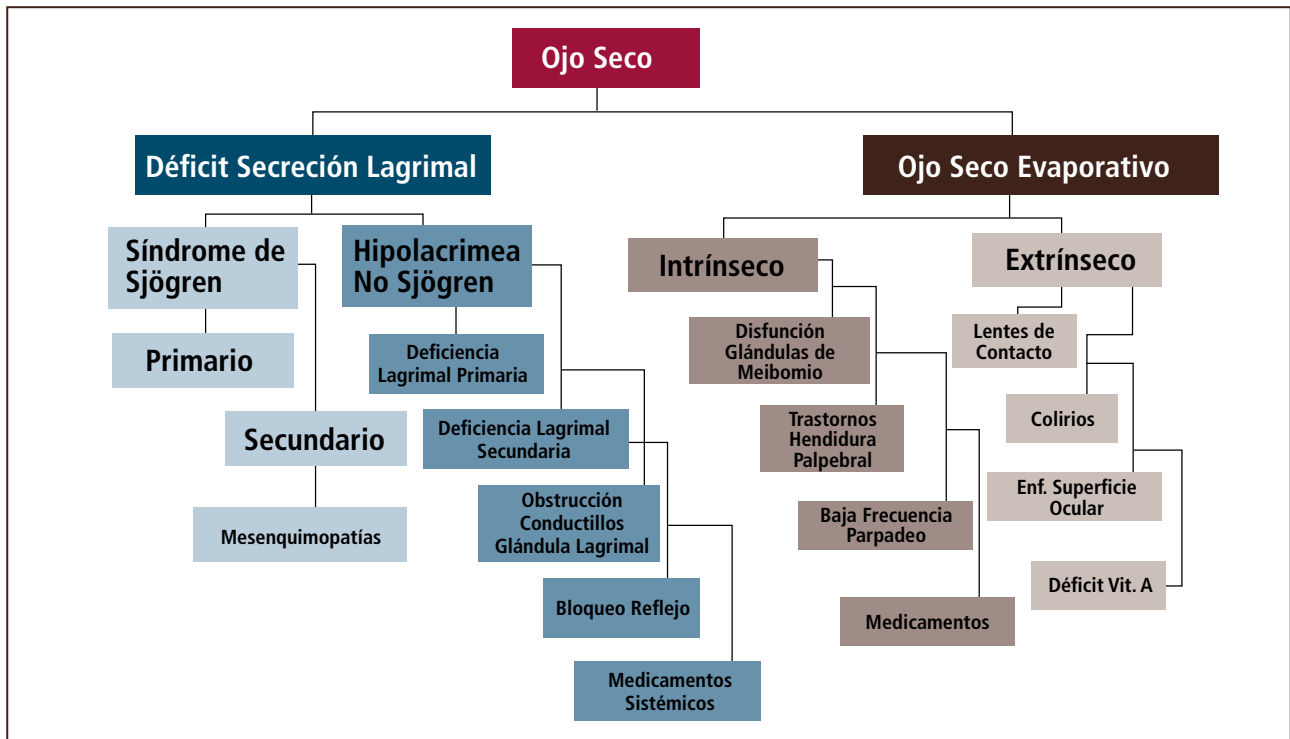
**I.- Ojo Seco por Hipolacrimeia**

La hipolacrimeia se define como una disminución en la secreción lagrimal y el volumen lagrimal, con el consecuente aumento en la osmolaridad de la lágrima. El origen es la destrucción o disfunción de los acinos glandulares, manteniendo al menos en las etapas iniciales de la enfermedad una tasa de evaporación normal (25). El aumento de la osmolaridad lagrimal causa a su vez un aumento en la osmolaridad en las células de la superficie ocular, lo cual gatilla una cascada de eventos inflamatorios cuantificables.

**1) Síndrome de Sjögren**

El Síndrome de Sjögren (SS) es una exocrinopatía en la que las glándulas lagrimales y salivales son atacadas por un proceso autoinmune que también puede afectar otros órganos. Las glándulas mencionadas se ven infiltradas por células T activadas (de predominio CD4) que causan daño acinar y de los ductillos, resultando en una hiposecreción lagrimal y salival. La inflamación glandular lleva a la expresión de autoantígenos en la superficie de las células epiteliales como la fodrina, el antígeno Ro

**FIGURA 4. CLASIFICACIÓN DEL OJO SECO**



Modificado de Lemp A M et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop, The Ocular Surface 2007;5(2):75-92.

y La (26). También se ha detectado la presencia de anticuerpos circulantes dirigidos contra los receptores muscarínicos de las glándulas (27).

El SS se considera primario cuando la hipolacrimia se asocia a síntomas de boca seca denominado xerostomía, en presencia de autoanticuerpos, evidencia de reducción en la secreción salival y biopsia de glándulas salivales menores con infiltración linfocítica (28).

El SS se define como secundario cuando se suman a las características descritas para el SS primario la presencia de una enfermedad autoinmune del tejido conectivo, como la artritis reumatoide (principal causa de SS secundario), lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, esclerosis primaria, esclerosis biliar primaria o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Si bien se desconocen los gatillantes del daño acinar glandular, se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar un SS. Estos incluyen un perfil genético (29), bajos niveles de andrógenos (30), exposición a agentes ambientales como infecciones virales que afectan la glándula lagrimal, la contaminación ambiental y déficit en la ingesta de ácidos grasos no saturados como los omega-3 (31).

## **2) Hipolacrimia No Sjögren**

La hipolacrimia no relacionada al SS se da cuando se ha excluido el componente sistémico autoinmune subyacente en el SS.

Estas se pueden dividir en deficiencias primarias de la glándula lagrimal, deficiencias secundarias de la glándula lagrimal, obstrucción de los ductos de las glándulas y la hiposecreción refleja.

### **a) Deficiencias Primarias de la Glándula Lagrimal**

La causa más frecuente de hipolacrimia no relacionada al SS es la hipolacrimia asociada a la edad que antiguamente se llamaba queratoconjuntivitis sicca y se caracteriza histológicamente por fibrosis periductal e interacinar, pérdida en la vascularización paraductal y atrofia acinar (32).

Otras causas de hipolacrimia no relacionada al SS son la alacrimia congénita, asociada al Síndrome de Allgrove (achalasia, enfermedad de Addison, disfunción autonómica y neurodegeneración central) y la Disautonomía familiar o Síndrome de Riley Day, que es una enfermedad autonómica recesiva en que además del ojo seco los pacientes se caracterizan por una insensibilidad al dolor, trastornos del desarrollo y una marcada falta de lagrimeo reflejo y emocional. Hay una anomalía en la inervación simpática cervical y parasimpática de la glándula lagrimal y una inervación sensitiva defectuosa de la superficie ocular (33).

### **b) Deficiencias Secundarias de la Glándula Lagrimal**

La falla en la secreción lagrimal se debe a la infiltración inflamatoria de la glándula lagrimal, como ocurre en la Sarcoidosis, Linfomas, SIDA en que a diferencia del SS la infiltración lagrimal es con un predominio de linfocitos CD8 (34) y Enfermedad del Donante versus Receptor que se ve típicamente cerca de los 6 meses después de un trasplante de células hematopoyéticas (35).

### **c) Obstrucción de los Conductos de la Glándula Lagrimal**

La obstrucción de los conductos tanto de la glándula lagrimal principal como de las accesorias, va a determinar una hiposecreción lagrimal y puede ser causada por cualquier forma de conjuntivitis cicatrizante. Estos cuadros además se acompañan habitualmente por una obstrucción cicatricial de las glándulas de meibomio y deformidades en los párpados que dañan la aposición entre los párpados y la superficie ocular y la dinámica del parpadeo, lo cual altera aún más la homeostasis de la lubricación de la superficie ocular.

En esta categoría se encuentran las enfermedades más severas de la superficie ocular que no sólo llevan a la ceguera, sino además constituyen el mayor reto de manejo terapéutico y de rehabilitación de las enfermedades de la superficie ocular. Aquí agrupamos al Síndrome de Stevens-Johnson o Eritema Multiforme en que el desorden mucocutáneo agudo, severo y autolimitado es precipitado por drogas, infecciones o neoplasias (36). También entran en esta categoría las causticaciones particularmente por álcalis como la soda cáustica, quemaduras oculares, el penfigoide cicatricial y en los países en vías de desarrollo el tracoma, que aun sigue siendo un protagonista.

### **d) Hiposecreción Lagrimal Refleja**

#### **d.1) Bloqueo Sensitivo**

La secreción de lágrima en estado de alerta está gatillada en forma importante por la producción refleja de lágrimas mediada por la aferencia sensitiva del nervio trigémino de la superficie ocular. Las condiciones que dañan la inervación sensitiva causan por una parte la disminución de la producción de lágrimas y además como segundo mecanismo reducen la frecuencia de parpadeo con el consiguiente aumento en la evaporación de la lágrima (37).

Las causas que conducen a una hipoestesia o anestesia de la superficie ocular son múltiples e incluyen condiciones como el uso de lentes de contacto por períodos prolongados, cirugías de la córnea en sus diversas manifestaciones, ya sean refractivas (LASIK o PRK) o queratoplastias (injertos de córnea) y la diabetes mellitus. El principal exponente en esta categoría es la queratitis neurotrófica, caracterizada por ulceración corneal que puede llevar a la perforación corneal (38) producida por la denervación sensitiva extensa de la superficie ocular. Las causas de esta denervación sensitiva son las infecciones corneales por virus Herpes simplex y el Herpes Zoster oftálmico (causado por la reactivación del virus Varicella-Zoster), sección, compresión o toxicidad del nervio trigémino. La denervación lleva además de la hipolacrimia a una deficiencia en la liberación de citoquinas vitales para el trofismo de la superficie ocular como la sustancia P entre otras (39).

#### **d.2) Bloqueo Motor**

La inervación parasimpática de las glándulas lagrimales (vía eferente) llega al ojo a través del nervio intermedio rama del VII nervio craneal que conduce las fibras post ganglionares del ganglio pterigopalatino. Daños a esta vía neuronal como medicamentos que bloquean la inervación parasimpática, están implicados en este mecanismo de producción de hipolacrimia. Los agentes implicados son antihistamínicos, beta blo-

queadores, antiespasmódicos y diuréticos. Con menor certeza también hay evidencia de hipolacrimia con los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otros psicofármacos (40). El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio y los hipolipemiantes no tienen correlación con la inducción de ojo seco.

## II.- Ojo Seco Evaporativo

El ojo seco evaporativo se debe a la pérdida de agua desde la superficie ocular expuesta, en presencia de secreción lagrimal normal. Las causas pueden separarse en intrínsecas y extrínsecas, aunque los límites entre ambas son difusos. Las causas intrínsecas son las que afectan estructuras palpebrales o la dinámica del parpadeo.

### a) Causas Intrínsecas

#### • Disfunción de Glándulas de Meibomio

Es la principal causa de ojo seco evaporativo (41). En este grupo se juntan un sin número de alteraciones en la secreción del componente lipídico de la lágrima, con el consiguiente aumento en la evaporación de la lágrima. La disfunción de glándulas de meibomio se puede asociar con enfermedades dermatológicas como el acné rosácea, la dermatitis seborréica y la dermatitis atópica. La disfunción de glándulas de meibomio incluye condiciones diversas entre las que se cuenta un número reducido de glándulas de meibomio (tanto adquirido como congénito), reemplazo de las glándulas por folículos pilosos (distiquiasis), hipersecreción meibomiana o hiposecreción meibomiana como ocurre en la obstrucción de las glándulas de meibomio. También se asocia a un desbalance en la flora comensal del borde palpebral formada por *Estafilococos coagulasa negativa*, *Propionobacterium acné* y *Estafilococos aureus* los que producen esterasa y lipasas que liberan ácidos grasos, mono y diglicéridos que son irritantes para la superficie ocular (42).

#### • Desórdenes de la Apertura Palpebral, Congruencia entre Párpados y Globo y Dinámica de Parpadeo

Aquellas situaciones que aumentan la superficie ocular expuesta al aire, determinan un ojo seco evaporativo. Esto puede verse en todas las formas de exoftalmos como el de origen endocrino, en alta miopía y las craneosinostosis. También se ha descrito en personas con hendiduras palpebrales grandes o al realizar tareas visuales que impliquen mantener la mirada hacia arriba por períodos prolongados (monitores de computación mal posicionados). Las alteraciones en la congruencia entre el globo ocular y el párpado pueden causar tanto un aumento de la superficie ocular expuesta como un mal esparcimiento de la lágrima sobre la superficie ocular. Esta condición se observa en deformidades palpebrales de distinto origen (ectropión, lagooftalmo) o como complicación frecuente de la cirugía plástica palpebral.

#### • Baja Frecuencia de Parpadeo

La superficie ocular se puede secar por una baja frecuencia de parpadeo, ya que existe un aumento del tiempo en que la superficie está expuesta a la pérdida de agua entre parpadeos (43). Esto puede ocurrir como un fenómeno fisiológico en personas que realizan tareas visuales

de alta concentración como trabajar frente a un monitor o un microscopio. También ocurre en enfermedades del sistema motor extrapiramidal como la enfermedad de Parkinson y es proporcional a la severidad del cuadro (44), sin embargo en la enfermedad de Parkinson la baja frecuencia de parpadeo es sólo uno de los mecanismos de ojo seco, tan frecuente en estos pacientes.

### b) Causas Extrínsecas

#### • Desórdenes en la superficie ocular

El déficit de vitamina A causa xeroftalmia por la pérdida de células caliciformes (productoras de mucus) y del glicocalix por parte del epitelio corneal, dependientes de la presencia de vitamina A. La película lagrimal se torna inestable en ausencia de mucinas y se evapora con mayor facilidad. Además la falta de vitamina A lleva a daño de los acinos de las glándulas lagrimales con la consecuente hipolacrimia.

Los medicamentos tópicos oculares pueden tener un efecto tóxico sobre la superficie ocular. Entre los más dañinos están los que usan como conservante el cloruro de benzalconio, que al dañar las células epiteliales superficiales impiden la adecuada humectación de la superficie ocular. Los anestésicos tópicos muy usados en el examen oftalmológico y cirugía ocular, causan ojo seco por reducción en la secreción lagrimal al bloquear la innervación sensitiva de la superficie ocular y reduciendo la frecuencia de parpadeo (45).

#### • Uso de lentes de contacto

Aproximadamente el 50% de los usuarios de lentes de contacto tienen síntomas de ojo seco (46). El uso de lentes de contacto cambia la composición del componente lipídico de la lágrima sobre la superficie del lente de contacto. Está bien documentado con todos los tipos de lentes de contacto que hay un aumento en la evaporación de la lágrima.

#### • Conjuntivitis alérgica

Las distintas formas clínicas de conjuntivitis alérgica causan irregularidades de la córnea y conjuntiva que llevan a una inestabilidad de la película lagrimal. Los factores locales y sistémicos que contribuyen al ojo seco en las conjuntivitis alérgicas son múltiples.

## DISCUSIÓN

La clasificación que hemos revisado es una manera de aproximarse a la comprensión del proceso patológico detrás de la sintomatología del ojo seco y demuestra la complejidad de este frecuente problema de salud visual. Más que en ninguna otra área de la oftalmología es en esta patología donde se hace crítico una detallada anamnesis, un examen físico completo y un detallado examen oftalmológico, para la correcta interpretación de los síntomas y signos clínicos.

Habitualmente se superponen los mecanismos y etiologías causantes de ojo seco las que debemos identificar para poder plantear un tratamiento que de cuenta de cada uno de los componentes que están involucrados en los síntomas. A esto debemos agregar un análisis de los fenómenos intercurrentes transitorios que actúan como gatillantes o agravantes de los síntomas. Estos incluyen la humedad y contaminación ambiental,

medio ambiente laboral, tarea visual en ejecución, estado psicológico como nivel de ansiedad, medicamentos en uso, estado hormonal en el caso de las mujeres, lactancia o estado de hidratación por nombrar situaciones que debemos considerar a la hora de tratar pacientes.

El tratamiento debe apuntar a corregir el mecanismo subyacente y los factores intercurrentes mencionados. Las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad superan con creces el simple suplemento de

lubricantes oculares y debieran ser motivo de una revisión separada. Se pretende con esta revisión erradicar el concepto simplista tan ampliamente difundido que de ojo seco es igual a Síndrome de Sjögren cuyo tratamiento es tan sencillo como suplementar lubricantes oculares con el pretencioso título de "lágrimas artificiales". No existe ninguna lágrima artificial que tenga similitud con la secreción lagrimal normal, lo más cercano a ellas es la preparación de un colirio hecho con suero autólogo del paciente, que se usa como lubricante en casos de ojos secos severos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jester. In Dartt, Sullivan. Ch. 73 In Albert, Jakobiec (Eds). Principles and Practices of Ophthalmology 2002.
2. Tomlison et al, Tear Film Osmolarity: Determination of a Referent for Dry Eye Diagnosis, *Inv Opht and Vis Sci*, Oct 2006, Vol 47 N 10, pág 4309-4316.
3. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med* 1999;159:1359-63.
4. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-8.
5. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8.
6. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26.
7. Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:229-32.
8. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9.
9. Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:1096-101.
10. Lee AJ, Lee J, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1347-51.
11. Miljanovic B, Dana MR, Sullivan DA, Schaumberg DA. Prevalence and risk factors for dry eye syndrome among older men in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 (AR VO abstract).
12. Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Tear osmolarity variation in the dry eye. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:250-68.
13. Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994 Winter;34:27-36.
14. Murube J. Tear osmolarity. *Ocul Surf* 2006;1;62-73.
15. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15.
16. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201-11.
17. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAP K activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83:526-35.
18. Tsubota K, Fujihara T, Saito K, Takeuchi T. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica* 1999;213:16-9.
19. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye; the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-9.
20. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review. *Cornea* 2000;19:644-9.
21. Beuerman RW, Mircheff A, Pflugfelder SC, Stern ME. The lacrimal functional unit, in Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME (eds). *Dry eye and ocular surface disorders*. New York, Marcel Dekker, 2004.
22. Stern ME, Gao J, Siemanko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-6.
23. Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology* 1980;87:920.
24. Lemp A M et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop, *The Ocular Surface* 2007;5(2):75-92.
25. Mishima S, Gasset A, Klyce S, Baum J. Determination of tear volume and tear flow. *Investigative Ophthalmology* 1966; 5: 264-76.
26. Nakamura H, Kawakamu A, Eguchi K. Mechanisms of autoantibody production and the relationship between autoantibodies and the clinical manifestations in Sjogren's syndrome. *Trans Res* 2006;148(6):281-8.
27. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006;82:885-98. [Epub 2005 Nov 23].
28. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-7.
29. Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Immunopathogenesis of Sjogren syndrome, "facts and fancy." *Autoimmunity* 1989;5:17-24.
30. Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen deficient? *J Rheumatology* 2003;30:2413-9.
31. Cermak JM, Papas AS, Sullivan RM, et al. Nutrient intake in women with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:328-34.
32. Damato BE, Allan D, Murray SB, Lee WR. Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1984;68:674-80.
33. Axelrod FB, Chelimsky GG, Weese-Mayer DE. Pediatric autonomic disorders. *Pediatrics* 2006;118: 309-21.

34. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA -DR5. *Ann Intern Med* 1990;112:3-10.

35. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1125-30.

36. Power WJ, Ghoraihi M, Merayo-Lloves J, et al. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995;102:1669-76.

37. Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001;108:1230-5.

38. Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 1990;97:308-12.

39. Nishida T, Nakamura M, Konma T, et al. [Neurotrophic keratopathy--studies on substance P and the clinical significance of corneal sensation]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1997;101: 948-74.

40. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 369-7339. Nishida T, Nakamura M, Konma T, et al. [Neurotrophic keratopathy--studies on substance P and the clinical

significance of corneal sensation].

*Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1997;101: 948-74.

41. Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003:107-26.

42. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:486-91.

43. Abelson MB, Ousler GW III, Nally LA, et al. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):121-5.

44. Karson CN, Burns RS, LeWitt PA, et al. Blink rates and disorders of movement. *Neurology* 1984;34:677-8.

45. Pharmakakis NM, Katsimpris JM, Melachrinou MP, Koliopoulos JX. Corneal complications following abuse of topical anesthetics. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:373-8.

46. 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.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

# Systeme<sup>®</sup> ULTRA

EN EL SÍNDROME DE OJO SECO  
llegó la hora de dar vuelta la página.

Una nueva sensación de alivio

Alcon<sup>®</sup>

