

Definición y clasificación de la Enfermedad del ojo seco: *Informe del Subcomité de definición y clasificación del Taller internacional sobre ojo seco (2007)*

RESUMEN El objetivo del Subcomité de definición y clasificación de DEWS fue dar una definición actualizada de la enfermedad del ojo seco, respaldada por un marco amplio de clasificación. Se desarrolló una nueva definición del ojo seco que reflejara el entendimiento actual de esta enfermedad y el comité recomendó un sistema de clasificación de tres partes. La primera parte es etiopatogénica e ilustra las múltiples causas del ojo seco. La segunda es mecanicista y muestra cómo cada causa del ojo seco puede actuar a través de una vía común. Se enfatiza que cualquier forma del ojo seco puede interactuar con otras formas del ojo seco y exacerbarlas, como parte de un círculo vicioso. Finalmente, se presenta un esquema basado en la gravedad del ojo seco, que se espera constituya una base racional para la terapia. Estas pautas no buscan reemplazar las evaluaciones y el juicio clínico de los expertos clínicos en los casos individuales, pero sí deben ser de ayuda para la práctica y la investigación clínica.

DEFINICIÓN de palabras clave, DEWS (Taller sobre ojo seco), enfermedad del ojo seco, Taller sobre ojo seco, etiopatogenia, mecanismo, clasificación de la gravedad

Aprobado para publicación Enero 2007.

Subcomité de Epidemiología de DEWS (Taller sobre ojo seco): Michael A. Lemp, MD (Chair); Christophe Baudouin, MD, PhD; Jules Baum, MD; Murat Dogru, MD; Gary N. Foulks, MD; Shigeru Kinoshita, MD; Peter Laibson, MD; James McCulley, MD; Juan Murube, MD, PhD; Stephen C. Pflugfelder, MD; Maurizio Rolando, MD; Ikuko Toda, MD.

El Subcomité expresa su agradecimiento a los profesores A.J. Bron y G.N. Foulks por sus valiosas contribuciones en la redacción de este informe.

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

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

La correspondencia con relación a este capítulo debe dirigirse a Michael A. Lemp, MD, 4000 Cathedral Avenue NW, Apt 828B, Washington, DC 20016. EE.UU. (Correo electrónico: malemp@lempdc.com. Tel: 202-338-6424)

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (No se indican autores). La definición y clasificación de la enfermedad de ojo seco: informe del Subcomité para Definición y Clasificación del Taller Internacional sobre Ojo Seco (2007). 2007;5(2):75-92.

I. INTRODUCCIÓN

El Subcomité de definición y clasificación revisó las definiciones y los esquemas anteriores de clasificación del ojo seco, así como la literatura científica clínica y básica actual, que ayudó a incrementar y a aclarar el conocimiento de los factores que caracterizan y contribuyen al ojo seco. Con base en estos resultados, el Subcomité presenta una definición actualizada de las clasificaciones del ojo seco basada en su etiología, sus mecanismos y su gravedad.

II. OBJETIVOS DEL SUBCOMITÉ DE DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Los objetivos del Subcomité de Definición y Clasificación de DEWS (Taller sobre ojo seco) fueron desarrollar una definición actualizada de la enfermedad del ojo seco y una clasificación tripartita del mismo, con base en su etiología, sus mecanismos y sus etapas.

En la introducción de este número de *The Ocular Surface* se describe la manera de trabajar del comité. El sitio web de TFOS-DEWS (www.tearfilm.org) presenta mayores detalles.

III. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD DEL OJO SECO

El comité revisó la definición y la clasificación que se presentaron en el Taller nacional del Instituto nacional del ojo (NEI)/Industria de 1995, que dice: *El ojo seco es un trastorno de la película lagrimal debido a una deficiencia lagrimal o una evaporación excesiva, que daña la superficie ocular interpalpebral y que está asociado con síntomas de malestar ocular.*¹

El comité acordó que se podría mejorar esta definición bajo la luz de la nueva información sobre el papel de la hiperosmolaridad y la inflamación de la superficie ocular en el ojo seco y los efectos del ojo seco sobre la función visual. Inicialmente, se desarrollaron dos definiciones, que se presentaron a los miembros del taller. Estas definiciones, “general” y “operativa”, se solapan en cierto grado, por lo tanto, se combinaron en el informe final para producir la siguiente definición:

El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar,²⁻⁴ trastornos visuales⁵⁻⁷ e inestabilidad de la película lagrimal⁸⁻¹⁰ con daño potencial en la superficie ocular. Va

GENERALIDADES

- I. Introducción
- II. Objetivos del Subcomité de definición y clasificación
- III. Definición de la Enfermedad del ojo seco
- IV. Clasificación de la Enfermedad del ojo seco
 - A. Antecedentes
 - B. Etiopatogenia de la Enfermedad del ojo seco
 1. Ojo seco por falta de secreción acuosa
 - a. Ojo seco asociado al síndrome de Sjögren
 - b. Ojo seco no asociado al síndrome de Sjögren
 - 1) Deficiencias primarias de la glándula lagrimal
 - 2) Deficiencias secundarias de la glándula lagrimal
 - 3) Obstrucción de los conductos de la glándula lagrimal
 - 4) Hiposecreción refleja
 - a) Bloqueo sensorial reflejo
 - b) Bloqueo motor reflejo
 2. Ojo seco evaporativo
 - a. Causas intrínsecas
 - 1) Disfunción de la glándula de meibomio
 - 2) Trastornos de la Apertura del párpado y Congruencia o dinámica del párpado/globo
 - 3) Baja frecuencia de parpadeo
 - b. Causas extrínsecas
 - 1) Trastornos de la superficie ocular
 - 2) Uso de lentes de contacto
 - 3) Enfermedad de la superficie ocular
 - 4) Conjuntivitis alérgica
 - C. Los mecanismos causantes del ojo seco
 1. Hiperosmolaridad lagrimal
 2. Inestabilidad de la película lagrimal
 - D. La base de los síntomas del ojo seco
 - E. Clasificación de la Enfermedad del ojo seco

acompañada por un incremento en la osmolaridad de la película lagrimal¹¹⁻¹⁴ e inflamación de la superficie ocular.^{15,16}

El ojo seco se reconoce como un trastorno de la *Unidad funcional lagrimal (LFU)*, un sistema integrado formado por las glándulas lagrimales, la superficie ocular (córnea, conjuntiva y glándulas de meibomio) y los párpados, así como los nervios sensoriales y motores que los conectan.¹⁷ Las fibras sensitivas del trigémino corren de la superficie ocular hasta el núcleo salival superior en el puente de Varolio, desde donde pasan las fibras eferentes, del *nervio intermedio*, hasta el ganglio pterigopalatino. Aquí, surgen las fibras postganglionares, que terminan en la glándula lagrimal, la nasofaringe y los vasos de la órbita. Otra vía neural controla el reflejo del parpadeo, la vía aferente trigeminal y las fibras eferentes somáticas del séptimo par craneal. Otros centros más altos alimentan los núcleos del tronco encefálico, y hay un rico suministro simpático a los epitelios y los vasos de las

glándulas y la superficie ocular.

Esta unidad funcional controla los principales componentes de la película lagrimal de una forma regulada y responde a las influencias ambientales, endocrinológicas y corticales. Su función general es conservar la integridad de la película lagrimal, la transparencia de la córnea y la calidad de la imagen que se proyecta en la retina.¹⁷⁻²⁰ En el Taller sobre el ojo seco, 2007, se observó que los epitelios de la córnea y la conjuntiva son continuos, a través del epitelio de los conductos, pasando por los epitelios acinares de las glándulas lagrimales principales y accesorias, así como las glándulas de meibomio, que surgen como invaginaciones especializadas desde la superficie ocular. Además, estos epitelios tienen la misma derivación embriológica. Este concepto más amplio, que tiene características adicionales, se ha llamado el *Sistema de superficie ocular* y se analiza con mayor detalle en el capítulo de "Investigación" de este número.²¹

Un aspecto importante de la unidad es el papel de los impulsos sensoriales provenientes de la superficie ocular en el mantenimiento del flujo lagrimal en reposo. Actualmente, se considera que el flujo lagrimal en vigilia es un reflejo en respuesta a los impulsos aferentes que se derivan, particular, pero no completamente, de la superficie ocular.²² La información sensorial de la mucosa nasal también contribuye.²³ Una enfermedad o un daño en cualquiera de los componentes de la LFU (Unidad funcional lagrimal) (los nervios sensoriales aferentes, los nervios autónomos y motores eferentes y las glándulas secretoras de lágrimas) puede desestabilizar la película lagrimal y causar una enfermedad de la superficie ocular que se expresa como ojo seco. La estabilidad de la película lagrimal es uno de los sellos distintivos de un ojo normal, que se ve amenazada cuando las interacciones entre las partes estabilizadoras de la película lagrimal están afectadas por una disminución en la secreción lagrimal, un aclaramiento retardado y una composición alterada de las lágrimas. La inflamación de la superficie ocular es una consecuencia secundaria. El reflejo de la secreción de las lágrimas, que es una respuesta a la irritación ocular, se considera el mecanismo compensatorio inicial, pero con el tiempo, la inflamación que acompaña la disfunción secretora crónica y la disminución en la sensación corneal finalmente afectan la respuesta refleja, causando a su vez una mayor inestabilidad de la película lagrimal. Se considera que la perturbación de la LFU es muy importante en la evolución de las diferentes formas de ojo seco.

Se eliminaron las distinciones del ojo seco, *ojo seco por falta de secreción acuosa* y *ojo seco evaporativo* de la definición, pero se conservan en la clasificación etiopatogénica.

IV. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DEL OJO SECO

A. Antecedentes

Cuando escribió la clasificación armonizada del síndrome de Sjögren (SS) Vitali enfatizó que los criterios de clasificación no necesariamente son adecuados para su uso en el diagnóstico y pueden llevar a un diagnóstico erróneo de la enfermedad, en particular durante las etapas tempranas.²⁴ En un paciente dado, el esquema de clasificación puede servir como guía, pero se requiere un médico clínico experto que aplique criterios



Figura 1. Principales causas etiológicas del ojo seco.

El cuadro izquierdo de la Figura 1 ilustra la influencia del ambiente sobre el riesgo que tiene un individuo de desarrollar ojo seco. El término “ambiente” se usa en un sentido amplio, para incluir los estados corporales que habitualmente experimenta un individuo, ya sea que refleje su “ambiente interior” o sea el resultado de la exposición a condiciones que representan el “ambiente exterior”. Estos antecedentes pueden influir sobre el inicio y el tipo de ojo seco en un individuo, pudiendo ser por falta de secreción acuosa o evaporativo.

El ojo seco por falta de secreción acuosa tiene dos grupos principales, el ojo seco asociado al síndrome de Sjögren y el no asociado con el síndrome de Sjögren.

El ojo seco evaporativo puede ser intrínseco, en donde la regulación de la pérdida evaporativa de la película lagrimal se ve directamente afectada, por ejemplo, por deficiencia de lípidos meibomianos, por una deficiente congruencia y dinámica de los párpados, por una baja frecuencia de parpadeo, así como los efectos de la acción de los medicamentos, como los retinoides sistémicos. El ojo seco evaporativo extrínseco incluye las etiologías que incrementan la evaporación por su efecto patológico en la superficie ocular. Las causas incluyen la deficiencia en vitamina A, la acción de agentes tópicos tóxicos como conservantes, el uso de lentes de contacto y una variedad de enfermedades de la superficie ocular, incluyendo la enfermedad alérgica del ojo. Para mayores detalles, consulte el texto.

adecuados de diagnóstico para establecer el diagnóstico.

Aunque la clasificación del Taller NEI/Industria¹ ha sido un esquema útil y duradero por más de una década, no refleja la información más reciente sobre los mecanismos patofisiológicos, los efectos sobre la visión y la utilidad de la evaluación de la gravedad de la enfermedad. Recientemente, se publicaron dos clasificaciones nuevas, que le sirvieron como documento fuente al comité. Éstas incluyen: la Clasificación triple^{25,26} y el informe del panel Delphi.²⁷

La Clasificación triple surgió de los informes presentados en el 14º Congreso de la Sociedad Europea de Oftalmología.²⁵ Después de obtener una experiencia clínica mayor, se publicó la versión actualizada en 2005, que presentó tres esquemas separados: uno basado en la etiopatogenia, otro en las glándulas y tejidos blanco en el ojo seco, y uno basado en la gravedad de la enfermedad.²⁶

El comité consideró que el concepto de tres esquemas diferentes para tres objetivos distintos era atractivo, pero

también se observó que las referencias basadas en evidencia eran limitadas. Por ello, no se adoptó el esquema como un todo, más bien se incorporaron muchos aspectos conceptuales en los esquemas finales del comité.

El Panel Delphi fue un grupo de consenso que se reunió para revisar la clasificación del ojo seco.²⁷ El panel propuso cambiar el nombre de *enfermedad del ojo seco* por el de *síndrome de disfunción lagrimal*, sugiriendo que este nombre refleja de manera más precisa los eventos patofisiológicos del ojo seco. Sin embargo, aunque el comité sintió que este término incluye las características esenciales de la enfermedad, llegaron a la conclusión de que conservar el nombre *ojo seco* era mucho más recomendable y que su uso era parte de la literatura. El comité también rechazó una subdivisión basada en la presencia o ausencia de enfermedad en el párpado, porque con frecuencia resulta difícil identificar la contribución relativa de una enfermedad palpebral a un caso específico de ojo seco.

La mayoría del Subcomité de definición y clasificación

estaba a favor de adoptar una clasificación de gravedad basada en el informe del Panel Delphi, reconociéndolo como un enfoque completo que podría ser la base de la terapia, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. Como se indicó arriba, la Clasificación triple también incluía una clasificación por gravedad.

B. Clasificación etiopatogénica de la enfermedad del ojo seco

La clasificación etiopatogénica que desarrolló el Subcomité es una versión actualizada de la que se presentó en el Informe del taller NEI/Industria y refleja un entendimiento más actualizado de la enfermedad del ojo seco (Figura 1). Al igual que en el informe de 1995, el término *ojo seco* se considera sinónimo del término queratoconjuntivitis seca (**KCS**).

La clasificación tiene las siguientes características:

El cuadro izquierdo de la Figura 1 ilustra la influencia del ambiente sobre el riesgo que tiene un individuo de desarrollar ojo seco. El término *ambiente* se utiliza en un sentido amplio para incluir la variación fisiológica entre los individuos (su *ambiente interno*), así como las condiciones ambientales que enfrenta (su *ambiente externo*).

El *ambiente interno* implica las condiciones fisiológicas particulares de un individuo que pueden influir sobre su riesgo de desarrollar ojo seco. Por ejemplo, un sujeto normal puede tener una frecuencia de parpadeo baja natural, o tal vez la frecuencia del parpadeo sea más baja debido a razones conductuales o psicológicas.²⁸ Cuando disminuye la frecuencia del parpadeo, incrementan el intervalo entre el parpadeo y el periodo de pérdida evaporativa entre cada parpadeo.²⁹

De manera similar, la altura natural de la apertura palpebral en la posición primaria varía de un individuo a otro y de un grupo étnico a otro.³⁰ La apertura también es mayor cuando miramos hacia arriba que cuando miramos hacia abajo.³¹ La pérdida evaporativa por ojo se incrementa al aumentar la apertura palpebral, por lo que se incrementa al mirar hacia arriba.³²

Hay una gran cantidad de evidencias que respaldan el papel de las hormonas sexuales en la etiología del ojo seco³³ con la generalización de que los bajos niveles de andrógenos y los altos niveles de estrógenos constituyen factores de riesgo para el ojo seco. Los andrógenos, biológicamente activos, favorecen la función lagrimal y de la glándula de meibomio.³³ La deficiencia de andrógenos se asocia con el ojo seco³⁴ y se puede prevenir con terapia androgénica tópica o sistémica.³⁵⁻³⁸ El ojo seco se presenta en pacientes expuestos a anti-andrógenos para el tratamiento del cáncer de próstata,^{39,40} y las mujeres que padecen síndrome de insensibilidad total a los andrógenos muestran un aumento en los signos y los síntomas del ojo seco, que están asociados con la disfunción de la glándula meibomio y de las células caliciformes.⁴¹⁻⁴³ Se ha encontrado una agrupación con una disminución importante de andrógenos en el ojo seco “no autoinmune” que está asociada con la disfunción de la glándula de meibomio (**MGD**).⁴⁴ Además, como ya se ha indicado en otras secciones de este número,⁴⁵ el sexo femenino y la terapia estrogénica posmenopáusica son factores de riesgo importantes en el ojo seco,^{46,47} también las mujeres con insuficiencia ovárica temprana presentan los síntomas y signos del ojo seco, aunque su producción de lágrimas no esté afectada.⁴⁸

Diversos medicamentos sistémicos reducen la secreción lagrimal y estos efectos se pueden considerar como trastornos del *ambiente interior*. Esto se analizará con detalle más adelante. El envejecimiento está asociado con cambios fisiológicos que predisponen a padecer ojo seco, incluyendo menor volumen y flujo lagrimal, mayor osmolaridad,⁴⁹ disminución en la estabilidad de la película lagrimal,⁵⁰ y alteraciones en la composición de los lípidos meibomianos.⁵¹

El *ambiente exterior* incluye a los ambientes ocupacional y externo, que pueden representar factores de riesgo para el desarrollo del ojo seco. La pérdida evaporativa de agua del ojo aumenta bajo condiciones de baja humedad relativa, que puede ser parte de la variación natural en diferentes ubicaciones geográficas, o circunstancias especiales como las creadas por el aire acondicionado, los viajes en avión u otros ambientes artificiales.⁵² De manera similar, la evaporación de las lágrimas aumenta por la exposición a vientos de alta velocidad y los modelos experimentales más recientes del ojo seco han incorporado este mecanismo.

Algunos factores ocupacionales pueden causar una disminución en la frecuencia del parpadeo, lo que representa un riesgo de ojo seco para quienes trabajan con terminales de video.⁵³ Se ha informado que otras actividades que están asociadas con un menor parpadeo y un incremento en la apertura palpebral, incluyendo aquéllas que están asociadas con mirar hacia arriba, conllevan un riesgo de desarrollo de los síntomas del ojo seco.

Las principales clases de ojo seco, como se observó en el taller de 1995,¹ siguen siendo ojo seco por falta de secreción acuosa (**ADDE**) y ojo seco evaporativo (**EDE**). La categoría de ADDE se refiere principalmente a una disminución en la secreción lagrimal y se conserva esta perspectiva. Sin embargo, debemos reconocer que una deficiencia en la secreción acuosa de la conjuntiva también puede contribuir a la deficiencia lagrimal acuosa. La clase EDE se subdividió para distinguir entre las causas dependientes de las condiciones intrínsecas de los párpados y la superficie ocular de las que surgen por las influencias extrínsecas.

El ojo seco se puede presentar en cualquiera de estas clases, pero no se excluyen mutuamente. Se reconoce que una enfermedad que se inicia dentro de un subgrupo principal puede coexistir con otra o incluso llevar a eventos que causan ojo seco a través de otro mecanismo. Esto es parte del círculo vicioso de interacciones que puede amplificar la gravedad del ojo seco. Un ejemplo sería que todas las formas de ojo seco causan una pérdida de células caliciformes, lo que a su vez contribuye a la pérdida de la estabilidad de la película lagrimal, a los daños superficiales y la pérdida evaporativa de agua, así como a los síntomas que son resultado de la pérdida de lubricación y eventos inflamatorios superficiales.

A continuación, se describen las principales clases y subclases de ojo seco.

1. Ojo seco por falta de secreción acuosa (Ojo seco por deficiencia lagrimal; Deficiencia lagrimal)

El ojo seco por falta de secreción acuosa implica que el ojo seco se debe a una falta de la secreción lagrimal. En cualquiera de las formas del ojo seco debidas a la destrucción o disfunción de los acinos lagrimales, hay sequedad debida a una menor

Tabla 1. Criterios revisados para la clasificación internacional de las manifestaciones oculares del síndrome de Sjögren

<p>I. Síntomas oculares: una respuesta positiva al menos a una de las siguientes preguntas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Ha tenido ojos secos diarios, persistentes, problemáticos por más de 3 meses? 2. ¿Tiene una sensación recurrente como de arena o grava en los ojos? 3. ¿Usa sustitutos de lágrimas más de 3 veces al día?
<p>II. Síntomas orales: una respuesta positiva al menos a una de las siguientes preguntas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Ha tenido una sensación diaria de boca seca por más de 3 meses? 2. Como adulto, ¿ha tenido las glándulas salivales inflamadas en forma recurrente o persistente? 3. ¿Bebe líquidos con frecuencia para ayudarse a deglutir los alimentos secos?
<p>III. Signos oculares: es decir, evidencia objetiva de participación ocular, definido como un resultado positivo para al menos una de las dos pruebas siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prueba de Schirmer I, sin anestesia (≤ 5 mm en 5 minutos) 2. Puntuación de rosa de bengala u otra puntuación ocular por tinción (≥ 4 según el sistema de puntuación de Van Bijsterveld)
<p>IV. Histopatología: Sialoadenitis linfocítica focal en las glándulas salivales menores (obtenida a través de mucosa de apariencia normal), evaluada por un histopatólogo experto, con una puntuación focal ≥ 1, definida como el número de focos linfocíticos (adyacentes a los ácinos mucosos de apariencia normal que contienen más de 50 linfocitos) por 4 mm² de tejido glandular¹⁸</p>
<p>V. Participación de las glándulas salivales: evidencia objetiva de participación de las glándulas salivales, definida como un resultado positivo para al menos una de las siguientes pruebas de diagnóstico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Flujo salival entero no estimulado ($\leq 1,5$ ml en 15 minutos) 2. Sialografía parotídea que muestre la presencia de sialectasia difusa (patrón punteado, cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción en los principales conductos¹⁹ 3. Escintigrafía salival que muestre una captura retardada, una concentración reducida y/o una excreción retardada del marcador²⁰
<p>VI. Autoanticuerpos: presencia en el suero de los siguientes autoanticuerpos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anticuerpos a los antígenos Ro(SSA) o La(SSB), o ambos

Reimpreso con permiso de: Vitali C, Bombardieri S, Jonsson 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.

secreción lagrimal y a un menor volumen lagrimal.^{54,55} Esto causa hiperosmolaridad, porque aunque el agua se evapora de la superficie ocular a una velocidad normal, la reserva lagrimal está reducida. La hiperosmolaridad de la película lagrimal causa hiperosmolaridad de las células epiteliales de la superficie ocular, estimulando una cascada de eventos inflamatorios, incluyendo las vías de señalización de MAP (quinasa de la proteína activada por mitógenos) y NF κ B^{56,57} así como la generación de citocinas (interleucina (IL)-1 α ; -1 β ; factor de necrosis tumoral (TNF)- α) y metaloproteinasas de la matriz (MMP-9).⁵⁸ Cuando la disfunción lagrimal se debe a una infiltración e inflamación en la glándula lagrimal, se supone que los mediadores inflamatorios generados en la glándula encontrarán el camino hasta las lágrimas y llegarán a la superficie ocular. Sin embargo, cuando se detectan estos mediadores en las lágrimas, generalmente no es posible saber si se derivan de la glándula lagrimal misma o de la superficie ocular (conjuntiva y córnea).

No se sabe con certeza si la evaporación se reduce⁵⁹ o si aumenta⁵⁹⁻⁶⁴ en el ADDE. Es posible que esto esté determinado por la etapa de la enfermedad. Algunos estudios sugieren que el reservorio de grasa del párpado es mayor en el ojo seco no asociado al síndrome de Sjögren (NSSDE)⁶⁵ y que la

capa lipídica de la película lagrimal es más gruesa,⁶⁶ pero los estudios dinámicos de la capa lipídica de la película acuosa en el ADDE han demostrado que la dispersión de la capa lipídica se retrasa entre parpadeos.^{67,68} Además, en el ADDE grave, esta dispersión puede ser indetectable para la interferometría, lo que sugiere un defecto mayor en la capa lipídica de la película lagrimal. El retraso o la ausencia de la dispersión de la película lagrimal puede causar un incremento en la pérdida de agua del ojo.

El ADDE tiene dos subclases principales, Ojo seco asociado al síndrome de Sjögren (SSDE) y Ojo seco no asociado al síndrome de Sjögren.

a. Ojo seco asociado al síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una exocrinopatía en donde las glándulas lagrimales y salivales son el blanco de un proceso autoinmune; también afecta a otros órganos. Los linfocitos T infiltran las glándulas

lagrimales y salivales, causando muerte celular en los ácinos y los conductos, así como hiposecreción de lágrimas o saliva. La activación inflamatoria dentro de las glándulas lleva a la expresión de autoantígenos en la superficie de las células epiteliales (por ejemplo, fodrin, Ro y La)⁶⁹ y a la retención de linfocitos T CD4 y CD8 específicos de los tejidos.⁷⁰ Un bloqueo neurosecretor potencialmente reversible amplifica la hiposecreción, debido a los efectos de las citocinas inflamatorias liberadas localmente o la presencia de anticuerpos circulantes (por ejemplo, anticuerpos anti-M3) dirigidos contra los receptores muscarínicos dentro de las glándulas.⁷¹⁻⁷³

Existen dos formas de SS (síndrome de Sjögren) y recientemente se armonizaron los criterios de clasificación gracias a la colaboración entre Europa y América.⁷⁴ *SS primario*, que consiste en la presencia de ADDE combinado con síntomas de boca seca, en presencia de anticuerpos, evidencia de reducción en la secreción salival y una biopsia de la glándula salival con puntuación focal positiva.^{75,76} La Tabla 1 presenta detalles de los criterios. *SS secundario*, que consiste en las características del SS primario y las características de una enfermedad conectiva autoinmune, como artritis reumatoide, que es la más común, o lupus eritematoso sistémico,

panarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, esclerosis sistémica, esclerosis biliar primaria o una enfermedad mixta del tejido conectivo. Los criterios para el diagnóstico de estos trastornos del tejido conectivo ya han sido publicados.⁷⁷

Los iniciadores precisos del daño acinar autoinmune no se conocen del todo, pero los factores de riesgo incluyen el perfil genético,⁷⁸ el estatus de los andrógenos⁷⁹ (una baja reserva de andrógenos favorece un ambiente inflamatorio dentro de los tejidos objetivo) y la exposición a agentes ambientales, que van desde infecciones virales que afectan la glándula lagrimal, hasta ambientes contaminados. Se ha informado también que existe una deficiencia nutricional en omega-3 y otros ácidos grasos insaturados, así como una falta de vitamina C en pacientes con SS.⁸⁰ Está generalmente aceptado que los factores ambientales que causan el incremento en la pérdida evaporativa de agua en el ojo (por ejemplo, baja humedad, vientos de alta velocidad y mayor exposición de la superficie ocular) pueden actuar como iniciadores al invocar los eventos inflamatorios en la superficie ocular por el mecanismo de hiperosmolaridad (ver Sección V).

La sequedad ocular en el SSDE (Ojo seco asociado al síndrome de Sjögren) se debe a la hiposecreción lagrimal y los cambios inflamatorios característicos en la glándula lagrimal que lo acompañan, además de la presencia de mediadores inflamatorios en las lágrimas y dentro de la conjuntiva.⁸¹ Se desconoce si los cambios en la conjuntiva se deben a una focalización autoinmune sobre este tejido, o si se deben al efecto de los mediadores inflamatorios liberados por las glándulas lagrimales en las lágrimas.

La frecuencia de MGD (Disfunción de la glándula meibomio) es más alta en pacientes con SS que entre la población normal; por lo tanto, una capa lipídica de la película lagrimal dañada puede contribuir al ojo seco debido a la evaporación excesiva.⁸²

b. Ojo seco no asociado al síndrome de Sjögren

El Ojo seco no asociado al síndrome de Sjögren es una forma de ADDE (Ojo seco por falta de secreción acuosa) causada por una disfunción lagrimal, en donde se excluyen las características sistémicas autoinmunes del SSDE. La forma más común es el ojo seco relacionado con la edad, al que en el pasado se le llegó a aplicar el término KCS (Queratoconjuntivitis seca). Sin embargo, como ya indicamos, el término KCS se usa ahora para describir cualquier forma del ojo seco. En el informe del Taller sobre ojo seco de 1995, se le llamaba *enfermedad lagrimal primaria*,¹ pero el término no tuvo una adopción general. Abajo se analizan las diferentes formas de NSSDE (Ojo seco no asociado al síndrome de Sjögren) (Tabla 2).

1) Deficiencias primarias de la glándula lagrimal

Ojo seco relacionado con la edad (ARDE): Hay una cierta incertidumbre sobre si la edad afecta la dinámica de las lágrimas en la población normal.⁸³ Mathers y col. demostraron que hay importantes correlaciones relacionadas con la edad para la evaporación, el volumen, el flujo y la osmolaridad de las lágrimas,⁴⁹ pero Craig y Tomlinson no observaron tal relación⁸⁴, así como tampoco se menciona en otros informes sobre la producción lagrimal,⁸⁵ la evaporación

Tabla 2. Enfermedades asociadas con el ojo seco no asociado al síndrome de Sjögren

Deficiencias primarias de la glándula lagrimal

Ojo seco relacionado con la edad
Alacrimia congénita
Disautonomía familiar

Deficiencias secundarias de la glándula lagrimal

Infiltración en la glándula lagrimal
Sarcoidosis
Linfoma
SIDA
Enfermedad de injerto contra huésped
Ablación de la glándula lagrimal
Denervación de la glándula lagrimal

Obstrucción de los conductos de la glándula lagrimal

Tracoma
Penfigoide cicatricial y penfigoide de la membrana mucosa
Eritema multiforme
Quemaduras químicas y térmicas

Hiposecreción refleja

Bloqueo sensorial reflejo
Uso de lentes de contacto
Diabetes
Queratitis neurotrófica
Bloqueo motor reflejo
Daño en el VII nervio craneal
Neuromatosis múltiple
Exposición a medicamentos sistémicos

de las lágrimas^{86,87} y la capa lipídica.⁸⁸ El ARDE es una enfermedad primaria.

Con el aumento en la edad de la población humana normal, hay un incremento en la patología de los conductos que puede llegar a provocar la disfunción de las glándulas lagrimales debido a su efecto obstructivo.^{89,89a} Estas alteraciones incluyen la fibrosis periductal, la fibrosis interacinar, la pérdida de vasos sanguíneos pareductales y la atrofia de células acinares.^{89,89a} Damato y col. encontraron infiltrados linfocíticos glandulares en el 70% de las glándulas lagrimales estudiadas y consideraron que esto era la base de la fibrosis. Las apariencias se compararon con los grados menos graves del síndrome de Sjögren. Ellos postularon una secuencia de fibrosis periductal, fibrosis interacinar y, finalmente, atrofia acinar. Se ha sugerido que la dacrioadenitis de bajo grado puede ser resultado de una infección sistémica o una conjuntivitis⁸⁹ o, alternativamente, que la conjuntivitis subclínica puede ser responsable de la estenosis de los conductos excretores.^{89a}

Alacrimia congénita: La alacrimia congénita es una causa rara del ojo seco en los jóvenes.⁹⁰ También es parte de ciertos síndromes,⁹¹ incluyendo el síndrome autosómico recesivo triple A de Allgrove, en donde la alacrimia congénita está asociada con la acalasia del cardias, la enfermedad de Addison, la neurodegeneración central y la disfunción autónoma. Es causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína

ALADIN (ácido alfa lipóico en la neuropatía diabética) de las proteínas, que desempeña un papel en el transporte del ARN y/o las proteínas entre el núcleo y el citoplasma.^{92,93}

Disautonomía familiar: La disfunción lagrimal es una característica mayor del trastorno autosómico recesivo de la disautonomía familiar (Síndrome de Riley Day), en donde se presenta una insensibilidad generalizada al dolor, acompañada por una marcada falta de lagrimeo emocional y reflejo, dentro de un trastorno multisistémico. Existe una anomalía neuronal del desarrollo y progresiva en las innervaciones simpática y parasimpática cervicales de la glándula lagrimal, así como una innervación sensorial defectuosa de la superficie ocular, que afectan las neuronas trigeminales pequeñas tanto mielinizadas (A δ) como no mielinizadas (C).^{94,95} La mutación principal afecta al gen que codifica la proteína asociada con la quinasa I κ B.

2) Deficiencias secundarias de la glándula lagrimal

Infiltración de la glándula lagrimal: La secreción lagrimal puede fallar por causa de una infiltración inflamatoria de la glándula, por ejemplo en caso de:

Sarcoidosis: La infiltración de la glándula lagrimal por granuloma sarcoides puede causar ojo seco.⁹⁶

Linfoma: La infiltración de la glándula lagrimal por células linfomatosas puede causar ojo seco.⁹⁷

SIDA: La infiltración lagrimal por linfocitos T también puede causar ojo seco. Sin embargo, a diferencia del SSDE, en el ojo seco relacionado con el SIDA predominan los linfocitos supresores CD8 y no los linfocitos colaboradores CD4.⁹⁸

Injerto contra huésped (GVHD): El ojo seco es una complicación común de la enfermedad GVHD, que usualmente se presenta 6 meses después del trasplante de células madre hematopoyéticas. En parte, es causada por la fibrosis de las glándulas lagrimales debido a la co-localización de los linfocitos T periductales (CD4 y CD8) con fibroblastos presentadores de antígenos.^{99,100}

Ablación de la glándula lagrimal: Los conductos de la glándula lagrimal principal pasan a través de su parte palpebral, de manera que es de esperar que la escisión de la parte palpebral tenga el mismo efecto que la escisión de la parte principal. La ablación parcial o completa de la glándula lagrimal, a cualquier edad, puede ser causa del ojo seco, pero no es una consecuencia obligada, supuestamente porque la glándula accesoria y la secreción conjuntival pueden actuar como compensadores en algunos casos.⁵⁵ Por lo tanto, resulta interesante que aunque la ablación de la glándula lagrimal principal en los monos ardilla causa una reducción en la secreción lagrimal basal y refleja, no causa por sí misma el ojo seco en dicha especie.¹⁰¹

Denervación de la glándula lagrimal: La denervación parasimpática de la glándula lagrimal humana puede causar ojo seco¹⁰² y, en experimentos en ratas, causa una reducción en el flujo lagrimal y en la secreción de proteínas lagrimales, además de activar cambios inflamatorios en la glándula.¹⁰³ La innervación de las glándulas accesorias es similar a la de las glándulas lagrimales principal y palpebral¹⁰⁴ y se supone que están bajo un control reflejo similar; sin embargo, falta evidencia al respecto.

Tabla 3. Causas de la pérdida de sensibilidad ocular

Infeciosa	Queratitis por herpes simplex
	Oftalmicus por herpes zoster oftálmico
Cirugía corneal	Incisión en el limbo (extracción extracapsular de cataratas)
	Queratoplastia
Cirugía refractiva	PRK (queratotomía fotorefractiva)
	LASIK
	RK (queratotomía radial)
Queratitis neurotrófica	Corte/Inyección/Compresión en el V par/ganglio
Agentes tópicos	Anestesia tópica
Medicamentos sistémicos	Beta bloqueantes
	Medicamentos similares a la atropina
Otras causas	Uso crónico de lentes de contacto
	Diabetes mellitus
	Envejecimiento
	Toxicidad al tricloroetileno

3) Obstrucción de los conductos de la glándula lagrimal

La obstrucción de los conductos de las glándulas lagrimales palpebral principal y accesoria causan ojo seco por falta de secreción acuosa y puede ser causada por alguna forma de cicatrización. En estos trastornos, no es inusual que la cicatrización conjuntival cause MGD (Disfunción de la glándula meibomio) obstructiva cicatricial. Además, la deformidad del párpado influye sobre la dispersión de la película lagrimal, ya que afecta la aposición y la dinámica del párpado. Abajo se analizan las afecciones específicas.

Tracoma: El tracoma es una causa de ceguera a nivel mundial, en donde una combinación de cicatrización tarsal y conjuntival, triquiasis y una obstrucción cicatricial de la glándula de meibomio causan opacidad de la cornea y ceguera. El ojo seco es una parte del panorama general y es resultado de la obstrucción del conducto lagrimal, de una deficiente aposición del párpado y de una capa lipídica de la película lagrimal deficiente.¹⁰⁵

Penfigoide cicatricial y penfigoide de la membrana mucosa: El penfigoide cicatricial y de la membrana mucosa son trastornos mucocutáneos que se caracterizan por la formación de ampollas en la piel y las membranas mucosas, que causan una cicatrización conjuntival progresiva y grave. El ojo seco puede ser causado por la obstrucción lagrimal, la MGD (disfunción de la glándula meibomio) cicatricial y/o una mala aposición del párpado.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Eritema multiforme: Se trata de un trastorno mucocutáneo agudo y autolimitado, generalmente precipitado por los medicamentos, una infección o un tumor maligno. La cicatrización conjuntival puede causar ojo seco, como ya se describió.¹⁰⁹

Quemaduras químicas y térmicas: Las quemaduras difusas pueden causar una cicatrización suficiente como para causar ojo seco.¹¹⁰

4) Hiposecreción refleja

a) Bloqueo sensorial reflejo (Tablas 2 y 3)

La secreción lagrimal durante la vigilia se debe en gran parte a la información sensorial del trigémino, que viene principalmente de los conductos nasolagrimales y el ojo. Cuando los ojos se abren, el impulso sensorial reflejo que proviene de la superficie ocular expuesta se incrementa. Se piensa que la reducción en el impulso sensorial de la superficie ocular favorece la aparición del ojo seco de dos maneras, primero, al disminuir la secreción lagrimal inducida por el reflejo, en segundo lugar, al reducir la frecuencia del parpadeo y, por ende, al incrementar la pérdida evaporativa.¹¹¹ La evidencia de los experimentos ha demostrado que la denervación del trigémino en conejos modifica la regulación de la secreción de proteínas lagrimales.¹¹²

La pérdida sensorial bilateral reduce tanto la secreción lagrimal como la frecuencia del parpadeo. La proparacaína tópica bilateral disminuye la frecuencia del parpadeo aproximadamente en un 30% y la secreción lagrimal en 60-75%.²² Se debe recordar que parte de la reducción en la secreción se puede deber a la anestesia local de las terminales nerviosas secretoras que suministran las glándulas lagrimales palpebral y accesoria (Belmonte C: comunicación personal).

Uso de lentes de contacto: Los portadores de lentes de contacto (CL) rígidas y de uso extendido presentan una reducción en la sensibilidad corneal, lo que posiblemente contribuye^{11,113} a los síntomas del ojo seco en este grupo de pacientes. En algunos estudios se ha registrado un incremento en la osmolaridad de las lágrimas asociado con el uso de CL.^{113,114} En un modelo de conejos, la denervación trigeminal incrementa la osmolaridad de la película lagrimal y causa los cambios morfológicos característicos del ojo seco.¹¹⁵ Se han aportado argumentos similares para establecer el concepto del ojo seco asociado a la cirugía LASIK (Queratomileusis in situ asistida con láser)^{116,117}; aunque existe evidencia que respalda este concepto, se han aportado otros argumentos en contra que sugieren que al menos algunos de los pacientes sintomáticos después de la cirugía LASIK pueden tener una deficiencia neuropática¹¹⁸ o un trastorno neurálgico.¹¹⁹

Tabla 4. Enfermedad de la glándula de meibomio causante de ojo seco evaporativo

Categoría	Enfermedad	Referencias
Número reducido	Deficiencia congénita	Bron y col. ¹³⁷
	MGD adquirida	
Reemplazo	Distiquiasis	Bron y col. ¹³⁷
	Síndrome de linfedema por distiquiasis	Brooks y col. ¹³⁸ Kiederman y col. ¹³⁹
	Metaplasia	
Disfunción de la glándula de meibomio		
Hipersecretora	Seborrea de meibomio	Gifford ¹⁴⁰ Cowper ¹⁴¹
MGD hiposecretora	Terapia retinoide	Mathers y col. ¹⁴²
MGD obstructiva	Primaria o secundaria	Bron y col. ¹⁴³
	Focal o difusa	Bron y col. ¹⁴³
	Simple o cicatricial	Foulks y Bron ¹³⁴
	Atrófica o inflamatoria— observar asociación con dermatosis	Pflugfelder y col. ¹⁴⁴
MGD simple: Primaria o secundaria a:		
Enfermedad local	Blefaritis anterior	
Enfermedad sistémica	Acné rosácea; dermatitis seborrética; atopia; ictiosis; psoriasis;	McCulley Dougherty ¹⁴⁵ McCulley ¹⁴⁶
Síndromes	Displasia ectodérmica anhidrótica; síndrome de ectrodactilia; síndrome de Turner	Baum y col. ¹⁴⁷ Mondino y col. ¹⁴⁸
Toxicidad sistémica	ácido 13-cis retinóico	Mathers y col. ¹⁴² Lambert y Smith ^{149,150}
	Bifenilos policlorados	Ikui ¹⁵¹ Ohnishi y col. ^{152,153}
	Epinefrina (conejo)	Jester y col. ¹⁵⁴
MGD cicatricial: Primaria o secundaria a:		
Enfermedad local	Quemaduras químicas; tracoma; penfigoide; eritema multiforme; acné rosácea; VKC y AKC	

Diabetes: Varios estudios han identificado a la diabetes mellitus como un factor de riesgo de ojo seco, incluyendo estudios en poblaciones grandes.¹²⁰⁻¹²³ En el estudio Beaver Dam, la prevalencia entre pacientes diabéticos fue de 18,1%, comparada con una prevalencia de 14,1% en pacientes no diabéticos;^{121,122} en este estudio, el diagnóstico de ojo seco fue reportado por los pacientes mismos. Un estudio basado en la frecuencia de uso de lubricantes oculares reportó una prevalencia similar (20,6% entre pacientes diabéticos, 13,8% entre pacientes no diabéticos).¹²³ Este estudio también hizo notar que hay una asociación entre el control glucémico deficiente (indicado por la HbA1C sérica) y la frecuencia de uso de gotas para los ojos. Goebels¹²⁴ encontró una reducción en el lagrimeo reflejo (prueba de Schirmer) en pacientes diabéticos insulidependientes, pero no encontró ninguna diferencia en el tiempo de ruptura de la película lagrimal o el flujo lagrimal basal por fluorofotometría.

Se ha sugerido que esta asociación puede ser debida a la neuropatía sensorial o autónoma diabética, o la aparición de cambios microvasculares en la glándula lagrimal.¹²³

Queratitis neurotrófica: La denervación sensorial extensa

del segmento anterior, que incluye a la córnea y la conjuntiva bulbar y palpebral, como componente del herpes zoster oftálmico inducido por un corte, inyección o compresión, o toxicidad del nervio trigémino, puede causar queratitis neurotrófica. Esta afección se caracteriza por signos de ojo seco como inestabilidad lagrimal, queratitis punteada difusa y pérdida de células caliciformes y, lo más importante, la aparición de queratitis indolente o ulcerativa, que puede causar una perforación.^{115,125}

La pérdida sensorial causa una reducción en la secreción lagrimal¹²⁶ y una reducción en la frecuencia del parpadeo. Además, se considera que después de la denervación sensorial hay una pérdida de soporte trófico en la superficie ocular¹²⁵ debida a la secreción insuficiente de sustancia P o expresión del factor de crecimiento nervioso.¹²⁷⁻¹³¹

b) Bloqueo motor reflejo

El daño central en el nervio craneal VII que involucra al nervio intermedio causa ojo seco debido a la pérdida de la función secretomotora lagrimal. El nervio intermedio transporta las fibras parasimpáticas postgangliónicas (originadas en el ganglio pterigopalatino) a la glándula lagrimal. El ojo seco se debe a la hiposecreción lagrimal, además de un cierre incompleto del párpado (lagofthalmos). También se ha informado que otras neuromatosis son causa del ojo seco.¹³²

Varios estudios han notado una asociación entre el uso de medicamentos sistémicos y el ojo seco, donde el mecanismo más probable es la disminución en la secreción lagrimal. Los agentes responsables incluyen: antihistamínicos, beta bloqueantes, antiespasmódicos y diuréticos y, con menor certidumbre, los antidepressivos tricíclicos, los inhibidores selectivos la recaptación de serotonina y otros psicotrópicos.¹²² Schein y col. informaron sobre otras asociaciones con medicamentos desecativos que no están relacionados con la enfermedad para la que se utilizaron.¹³³ El uso de inhibidores de la ACE (enzima convertidora de la angiotensina) se asoció con una menor incidencia de ojo seco y no se encontró ninguna relación con los bloqueadores de los canales del calcio ni con los medicamentos para disminuir el colesterol.¹²²

2. Ojo seco evaporativo

El ojo seco evaporativo se debe a una pérdida excesiva de agua de la superficie ocular expuesta, en presencia de una función secretora lagrimal normal. Las causas se han descrito como *intrínsecas*, debidas a una enfermedad intrínseca que afecta las estructuras o la dinámica del párpado, o *extrínsecas*, donde la enfermedad de la superficie ocular se debe a alguna exposición extrínseca. El límite entre estas dos categorías es inevitablemente difuso.

a. Causas intrínsecas

1) Disfunción de la glándula de meibomio

La disfunción de la glándula de meibomio, o blefaritis posterior, es una obstrucción de la glándula de meibomio y la causa más común del ojo seco evaporativo.¹³⁴⁻¹³⁶ La Tabla 4 indica sus múltiples causas y asociaciones, e incluye dermatosis como el acné rosácea, dermatitis seborrética y dermatitis atópica. Otras asociaciones, menos comunes, pero importantes, incluyen el tratamiento de acné vulgar con isotretinoína, que causa una atrofia reversible de la glándula

meibomio, pérdida de la densidad acinar en la meibografía, así como una reducción en el volumen y un incremento en la viscosidad de la excreción expresada.¹⁴² Además, la exposición a los bifenilos policlorados por la ingestión de aceites comestibles contaminados causa un trastorno crónico con cambios acneiformes marcados y extensos en la piel, seborrea meibomiana con excreción viscosa y formación de quistes glandulares. También afecta a otros órganos.^{152,153,155} En modelos experimentales hay una queratinización meibomiana.^{149,150}

La MGD (Disfunción de la glándula meibomio) puede ser primaria o secundaria, simple o cicatricial. En la MGD simple, los orificios de las glándulas permanecen ubicados en la piel del párpado, siendo anteriores al límite mucocutáneo. En la MGD cicatricial, los orificios de los conductos quedan en la parte posterior del párpado y la mucosa tarsal, por lo que son incapaces de llevar la grasa a la superficie de la película lagrimal. El diagnóstico se basa en las características morfológicas de los ácinos de la glándula y los orificios de los conductos, la presencia de obstrucciones y el engrosamiento o ausencia de la excreción expresada. Existen diversos métodos para determinar el grado de MGD,¹⁴³ medir el grado de pérdida de la glándula (meibografía),^{156,157} y la cantidad de grasa del reservorio en el borde del párpado (meibometría).^{65,158} Diversas fuentes han evidenciado que una MGD de grado o extensión suficientes está asociada con una capa lipídica de la película lagrimal deficiente, un incremento en la evaporación de las lágrimas, así como la aparición del ojo seco evaporativo.

Es importante reconocer el efecto de los microorganismos en el párpado o la composición lipídica meibomiana y su efecto potencial sobre la estabilidad de la capa lipídica de la película lagrimal. Shine y McCulley han demostrado la existencia de diferencias constitutivas en la composición lipídica meibomiana en diferentes individuos.^{159,160} Ellos identificaron un grupo de sujetos con bajos niveles de ésteres de colesterol y ésteres de ácidos grasos insaturados (es decir, el grupo de "normal-colesterol ausente": N[CA]), y otro grupo con mayores niveles de estas fracciones (grupo de "normal-colesterol presente": N[CP]). En el último grupo, las esterasas y lipasas producidas por los microorganismos normales del párpado (estafilococo coagulasa negativo [CoNS], *Propionibacterium acnes* y *S. aureus*) pueden liberar ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos a la película lagrimal, que puede ser fuente de irritación o formación de jabón, que se considera responsable de la producción de la "espuma meibomiana".¹⁶¹ Debemos recordar que la presencia de colesterol puede estimular el crecimiento del *S. aureus* y que en un estudio de Shine y McCulley, había dos veces más cepas de estafilococos en los bordes del párpado de los sujetos normales cuyos lípidos meibomianos eran ricos en colesterol, que el grupo con menos colesterol.¹⁶⁰ Son factores como éste los que pueden influir sobre la carga y tipo microbianos en los márgenes de los párpados normales y el desarrollo de la blefaritis.

2) Trastornos de la Apertura del párpado y Congruencia o dinámica del párpado/globo

En la craneostenosis, la proptosis endocrina y de otros tipos y la miopía alta, hay un incremento en la superficie

evaporativa del ojo expuesta. El exoftalmos endocrino y, específicamente, el incremento en la fisura palpebral, están asociados con la sequedad ocular y la hiperosmolaridad de las lágrimas.¹⁶² El incremento en la amplitud de la hendidura palpebral se correlaciona con una mayor evaporación de la película lagrimal.⁶¹ También hay un incremento en la exposición de la superficie ocular en ciertas posiciones de la mirada, como mirar hacia arriba,¹⁶³ así como actividades que provocan mirar hacia arriba, como en el billar, pues al estar apuntando, la cabeza se inclina hacia abajo mientras que los ojos miran hacia arriba en extremo.

La sequedad de la superficie ocular debida a una deficiente aposición del párpado o deformidad del mismo, lo que causa una exposición o revestimiento deficientes de la película lagrimal, son causas aceptadas de la sequedad de la superficie ocular, pero no se han realizado muchos estudios formales al respecto.¹⁶⁴ Los problemas del ojo seco pueden estar causados por problemas de congruencia de los párpados después de una cirugía plástica de los mismos.¹⁶⁵

3) Baja frecuencia de parpadeo

La sequedad de la superficie ocular puede ser causada por una reducción en la frecuencia de parpadeo, lo que incrementa el periodo durante el cual la superficie ocular queda expuesta a la pérdida de agua antes del siguiente parpadeo.¹⁶⁶ Se han desarrollado métodos para registrar la frecuencia de parpadeo y relacionarla con el desarrollo del ojo seco.¹⁶³ Esto puede ocurrir como un fenómeno fisiológico al ejecutar ciertas tareas de concentración, como por ejemplo, trabajar en terminales de video¹⁶⁷ o con microscopios, o puede ser una característica de un trastorno extrapiramidal, como la enfermedad de Parkinson (PD).

La menor frecuencia de parpadeo en el PD se debe a una disminución en las reservas de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y es proporcional a la gravedad de la enfermedad.¹⁶⁸ Algunos autores consideran que la menor frecuencia de parpadeo es la base del ojo seco en el PD.¹⁶⁹ Biousse y col. encontraron que la frecuencia de parpadeo y el tiempo de ruptura lagrimal (TFBUT) se reducen significativamente en pacientes de PD de inicio temprano no tratados con una frecuencia significativamente mayor de síntomas de ojo seco, mientras que las mediciones de la prueba de Schirmer y las tinciones de rosa de bengala no presentaron diferencias entre los pacientes de PD y los controles.¹⁷⁰ Sin embargo, otros autores reportan una menor secreción lagrimal en el PD,¹⁷¹⁻¹⁷³ y anomalías en la estabilidad de la película lagrimal, las tinciones con fluoresceína y rosa de bengala, la altura del menisco lagrimal y la función de la glándula de meibomio.¹⁷³

Tamer y col. reportaron síntomas de ojo seco en 87,5% de los pacientes de PD, comparado con 20,6% de los controles de edad similar, con un número total medio de resultados anormales en las pruebas de ojo seco en las pruebas de 3,10 ± 1,8 en PD, vs. 0,35 ± 0,9 en los controles. ($P < 0,001$). Cada prueba fue significativamente anormal en los pacientes de PD, comparado con los controles, y todas pruebas lagrimales (excepto la función de la glándula de meibomio y la altura del menisco) mostraron una correlación importante con el índice de severidad del PD. El número total de pruebas anormales

en los pacientes de PD estuvo inversamente relacionado con la frecuencia de parpadeo.

Con base en estos resultados, Tamer y col. postularon varios mecanismos mediante los cuales el PD puede inducir el ojo seco. 1) La menor frecuencia de parpadeo y el transporte deficiente de grasa meibomiana a la película lagrimal pueden incrementar la pérdida evaporativa. También sugieren que una menor frecuencia de parpadeo puede disminuir el índice de aclaramiento de mucinas contaminadas con lípidos.¹⁷⁴ 2) Experimentalmente, se requieren andrógenos para tener un funcionamiento normal de las glándulas lagrimal^{175,176} y de meibomio,^{177,178} y existe evidencia clínica de que el bloqueo de los receptores de andrógenos promueve los síntomas del ojo seco.⁴³ Los niveles de andrógenos circulantes son bajos en una gran proporción de pacientes de PD,¹⁷⁹ y se ha sugerido que esto puede contribuir a la disfunción lagrimal y meibomiana. 3) Además, la disminución en el lagrimeo reflejo en el PD se ha atribuido a la disfunción autónoma, que refleja la presencia de cuerpos de Lewy en la sustancia negra, así como los ganglios simpáticos y parasimpáticos periféricos.¹⁸⁰ Magalhaes y col. encontraron evidencia de un disfunción autónoma aproximadamente en un tercio de los pacientes con PD.

En conclusión, es posible que el ojo seco en el PD tenga múltiples causas.

b. Causas extrínsecas

1) Trastornos de la superficie ocular

La enfermedad de la superficie ocular expuesta puede causar una humectación imperfecta, ruptura temprana de la película lagrimal, hiperosmolaridad de las lágrimas y ojo seco. Las causas incluyen deficiencia de vitamina A y los efectos de la aplicación crónica de anestésicos y conservantes tópicos.

Deficiencia de vitamina A: La deficiencia de vitamina A puede causar ojo seco (xeroftalmia) mediante dos mecanismos distintos. La vitamina A es esencial para el desarrollo de las células caliciformes en las membranas mucosas y la expresión de las mucinas del glucocálix.^{181,182} Éstas son deficientes en la xeroftalmia, lo que causa una película lagrimal inestable, caracterizada por una ruptura temprana de la película lagrimal. La deficiencia de vitamina A puede causar daño acinar lagrimal y, por lo tanto, algunos pacientes con xeroftalmia pueden tener ojo seco por deficiencia lagrimal acuosa.¹⁸³

Medicamentos y conservantes tópicos: Muchos componentes de colirios para los ojos pueden inducir una respuesta tóxica en la superficie ocular. De ellos, los que más comúnmente causan problemas son los conservantes, como el cloruro de benzalconio (BAC), que causa daño en las células epiteliales superficiales y queratitis epitelial punteada, que interfiere con la capacidad de humectación de la superficie. El uso de gotas con conservantes es una importante causa de los signos y síntomas del ojo seco en los pacientes de glaucoma y suele ser reversible al cambiar a preparaciones sin conservantes.¹⁸⁴ Por lo tanto, se debe evitar la aplicación frecuente de preparaciones de lágrimas artificiales con conservantes.

La anestesia tópica causa sequedad de dos maneras. Reduce la secreción lagrimal al reducir el impulso sensorial a la glándula lagrimal, además de que reduce la frecuencia

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEWS

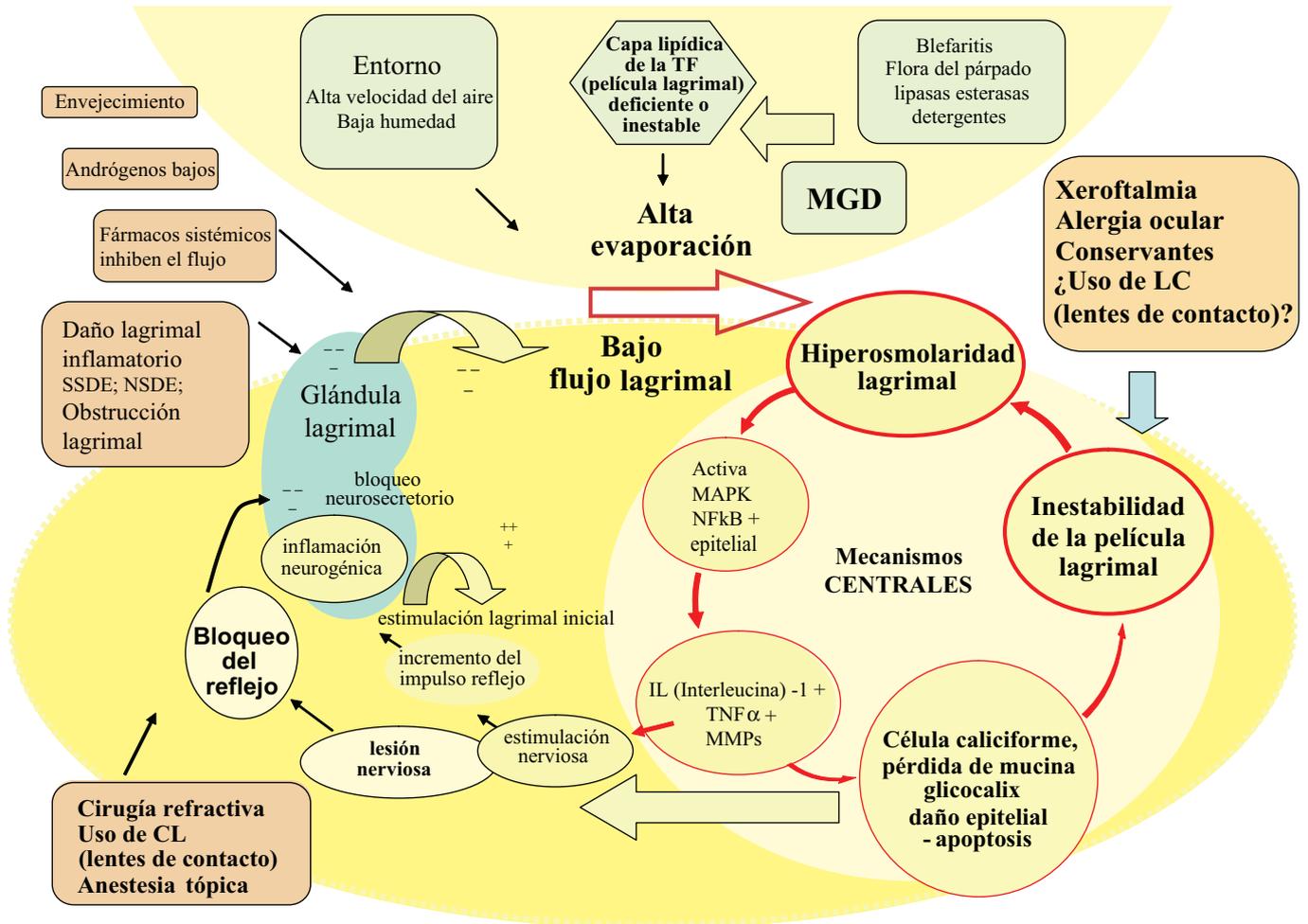


Figura 2. Mecanismos del ojo seco.

Los mecanismos centrales del ojo seco están gobernados por la hiperosmolaridad de las lágrimas y la inestabilidad de la película lagrimal. El ciclo de eventos aparece en el lado derecho de la figura. La hiperosmolaridad de las lágrimas causa daños en el epitelio superficial al activar una cascada de eventos inflamatorios en la superficie ocular y la liberación de los mediadores inflamatorios en las lágrimas. El daño epitelial involucra la apoptosis celular, una pérdida de células caliciformes y el trastorno de la expresión de la mucina, que lleva a la inestabilidad de la película lagrimal. Esta inestabilidad exagera la hiperosmolaridad de la superficie ocular y cierra el círculo vicioso. Diversas etiologías pueden iniciar la inestabilidad de la película lagrimal, sin la aparición previa de la hiperosmolaridad de las lágrimas, incluyendo la xeroftalmia, la alergia ocular, el uso de conservantes tópicos y el uso de lentes de contacto.

La lesión epitelial causada por el ojo seco estimula las terminaciones nerviosas corneales, causando síntomas de incomodidad, mayor parpadeo y, potencialmente, secreción lagrimal refleja compensatoria. La pérdida de las mucinas normales en la superficie ocular contribuye a los síntomas, ya que incrementa la resistencia friccional entre los párpados y el globo. Se ha sugerido que durante este periodo, la alta contribución refleja es la base de la inflamación neurogénica en la glándula.

Las principales causas de la hiperosmolaridad de las lágrimas son una reducción en el flujo lagrimal acuoso, resultado de la falta de lágrima, y/o un incremento en la evaporación de la película lagrimal. Esto está indicado por la flecha en la parte superior de la figura. La mayor pérdida evaporativa está favorecida por las condiciones ambientales de baja humedad y alto flujo de aire y puede ser causada clínicamente, en particular, por la disfunción de la glándula meibomiana (MGD), que causa una capa lipídica de la película lagrimal inestable. La calidad de la grasa del párpado está modificada por la acción de las esterasas y lipasas liberadas por los comensales normales del párpado, cuyo número incrementa en la blefaritis. El menor flujo lagrimal acuoso se debe a un problema en la secreción del líquido lagrimal hacia el saco conjuntival. No está claro si se trata de una característica normal del envejecimiento, pero puede ser inducida por ciertos medicamentos sistémicos, como los antihistamínicos y los anti-muscarínicos. La causa más común es la lesión lagrimal inflamatoria, que se observa en trastornos autoinmunes como el síndrome de Sjögren y el ojo seco no asociado con el síndrome de Sjögren (NSSDE). La inflamación causa destrucción de los tejidos y un bloqueo neurosecretor potencialmente reversible. El bloqueo receptor también puede ser causado por los anticuerpos circulantes contra el receptor M3. La inflamación está favorecida por los bajos niveles tisulares de andrógenos.

La secreción de las lágrimas se puede ver obstruida por tejido cicatricial conjuntival o se puede ver reducida por una pérdida del impulso reflejo sensorial a la glándula lagrimal desde la superficie ocular. Finalmente, el daño crónico superficial del ojo seco lleva a una falta de la sensibilidad corneal y una reducción en la secreción refleja de las lágrimas. Diversas etiologías pueden causar esta acción de ojo seco, al menos en parte, por el mecanismo del bloqueo secretor refleja, incluyendo: cirugía refractiva (ojo seco asociado al LASIK), uso de lentes de contacto y abuso crónico de anestésicos locales.

Otras patologías también causan ojo seco mediante diversos factores que entran en interacción. Para mayores detalles, consulte el texto.

de parpadeo. También se ha sugerido que la anestesia de las terminales nerviosas secretoras lagrimales que se encuentran cerca de la superficie del fornix superior (que inerva las porciones palpebral y accesoria de la glándula lagrimal) también pueden estar bloqueadas por anestésicos tópicos (Belmonte C: comunicación personal).

El uso crónico de anestésicos tópicos puede causar queratitis neurotrófica, que puede causar perforación corneal.^{185,186}

2) Uso de lentes de contacto:

El uso de lentes de contacto es muy importante en el mundo desarrollado, con 35 millones de usuarios en EUA en el año 2000.¹⁸⁷ Por lo tanto, las causas de los síntomas relacionados con el uso de CL (lentes de contacto) y de intolerancia a la lente tienen una importancia económica tanto personal como general. Las principales razones de la intolerancia a los CL son la incomodidad y la sequedad.^{188,189} En años recientes, se han desarrollado diversos cuestionarios para identificar los síntomas de ojo seco en usuarios de CL.^{45,190-192} El uso de estos cuestionarios ha indicado que aproximadamente el 50% de los usuarios de CL padecen síntomas de ojo seco.¹⁹¹⁻¹⁹⁴ Los usuarios de CL son 12 veces más propensos que los emétopes y cinco veces más propensos que los usuarios de gafas a padecer síntomas de ojo seco.¹⁹⁵

En un amplio estudio transversal de usuarios de CL (91% hidrogel y 9% gas permeable), se encontraron varios factores asociados con el ojo seco diagnosticado con el Cuestionario de ojo seco relacionado al uso de lentes de contacto (CLDEQ). En general, el tiempo de adelgazamiento de la película lagrimal antes del uso de lentes de contacto (PLTF) estuvo fuertemente asociado con el ojo seco (ojo seco: $8,23 \pm 5,67$ segundos; ojo no seco: $11,03 \pm 8,63$ segundos. [$P = 0,0006$]), seguido por el contenido nominal de agua y el índice refractivo del CL.¹¹⁴

El grosor de la capa lipídica prelental fue menor en los sujetos con ojo seco y se correlacionó bien con el tiempo de adelgazamiento de la película lagrimal prelental. Esto, junto con la deficiente humectabilidad de la lente, puede ser la base de una pérdida evaporativa mayor durante el uso de las lentes y se atribuyó a cambios potenciales en la composición lipídica de la película lagrimal, y no a una pérdida de la secreción de grasa de la glándula de meibomio.

Los pacientes que usaban lentes de hidrogel con alto contenido de agua tenían más probabilidades de padecer ojo seco. Éste es un tema controvertido de la literatura. En un estudio sobre los efectos de cinco lentes de hidrogel sobre la fisiología de la película lagrimal, Thai y col. encontraron que todos los materiales de las CL blandas examinadas incrementaban el índice de evaporación y disminuían el tiempo de adelgazamiento de la película lagrimal.¹⁹⁶ La humectabilidad superficial de los materiales de las CL era la misma, sin importar si tenían tratamientos especiales en la superficie. Efron y col. encontraron que los pacientes que usaban CL con bajo contenido de agua, que mantienen la hidratación, no presentaban síntomas.¹⁹⁷ Sin embargo, otros estudios no encuentran ninguna correlación entre la hidratación de las CL y los síntomas de ojo seco¹⁸⁹ y tampoco encuentran relación entre la hidratación de la lente. y el tiempo de adelgazamiento de la película con los síntomas del ojo seco¹⁹⁸ o la pérdida evaporativa de agua.¹⁹⁹ El ojo seco se asoció con

una mayor osmolaridad de las lágrimas, pero no en el rango normalmente asociado con la hiperosmolaridad de las lágrimas. Los autores comentaron que este valor más bajo puede haber sido causado por el lagrimeo reflejo al momento del muestreo.¹¹⁴

Se vio que las mujeres reportan ojo seco con más frecuencia que los hombres, 40% de los hombres y 62% de las mujeres se clasificaron con ojo seco ($P < 0,0001$).¹¹⁴ Las razones no se analizaron, pero se consideraron algunos factores contribuyentes potenciales, como la fluctuación hormonal durante el ciclo menstrual o después de la menopausia, así como el uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal. También se observó que, en general, las mujeres tienden a reportar más síntomas que los hombres.²⁰⁰ Algunos estudios no muestran efectos de los anticonceptivos orales ni los niveles hormonales en un rango de parámetros lagrimales.²⁰¹

Glasson y col.²⁰² mostraron que la intolerancia a las lentes de hidrogel en sujetos normales se correlaciona con un intervalo menor entre parpadeo, el TFBUT (tiempo de ruptura lagrimal) no invasivo y la longitud de la prueba de hilo rojo fenol, así como la menor altura y área del menisco lagrimal; esto fue de valor predictivo en sujetos que se presentaron para la adaptación de CL. Una fórmula que asoció los síntomas (con el Cuestionario de ojo seco de McMonnies), el (NITFBUT) tiempo de ruptura lagrimal no invasivo y la altura del menisco lagrimal pudo predecir a los sujetos potencialmente intolerantes con una sensibilidad del 100%, una especificidad del 57% y una precisión del 78%. La intolerancia también se asoció con un incremento en los productos lipídicos degradados, la fosfolipasa A2 y la lipocalina en muestras de lágrimas.²⁰³ Estos estudios sugieren que las características compatibles con un estado de ojo seco pueden predisponer a un individuo a la intolerancia a las CL.

Las variaciones en la función visual con CL suaves se puede deber a la dispersión de la luz causada por cambios en los niveles de hidratación del lente, o cambios en la película lagrimal sobre el lente.^{204,205} Se han inferido disminuciones en la calidad de la imagen retiniana a partir de la función de modulación de transferencia inducida por la película lagrimal que se seca y también se han observado con el aberrómetro de Schack-Harman.²⁰⁶ La sensibilidad al contraste en los usuarios de CL blandas se reduce en gran manera a las frecuencias espaciales de media a alta, cuando la película lagrimal precorneal de la lente se seca y causa la ruptura. Esto podría ser la causa de las quejas de visión borrosa intermitente en algunos usuarios de CL y puede ser un estímulo para el parpadeo.²⁰⁷

3) Enfermedad de la superficie ocular

Hay evidencia de que algunas formas de enfermedad crónica de la superficie ocular pueden causar una desestabilización de la película lagrimal y añadir un componente de ojo seco a la enfermedad de la superficie ocular. Un ejemplo bien estudiado es la enfermedad alérgica.²⁰⁸ Además, cualquier forma de ojo seco, sin importar su origen, puede causar al menos una pérdida en el número de células caliciformes, por lo tanto, se añade un elemento de la superficie ocular.²⁰⁹

4) Conjuntivitis alérgica

La conjuntivitis alérgica toma varias formas, que incluyen conjuntivitis alérgica estacional, queratoconjuntivitis vernal y queratoconjuntivitis atópica. El mecanismo general que lleva

a la enfermedad es que la exposición a los antígenos lleva a la degranulación de los mastocitos IgE, lo que conlleva la liberación de citocinas inflamatorias. Se activa una respuesta Th2 en la superficie ocular, inicialmente en la conjuntiva, más tarde en el epitelio corneal, llevando subsecuentemente a cambios en la submucosa. Hay una estimulación de secreción de las células caliciformes y una pérdida de mucinas en la membrana superficial.²¹⁰ Hay muerte de las células epiteliales superficiales, que afecta al epitelio conjuntival y corneal (queratoconjuntivitis punteada). El daño superficial y la liberación de mediadores inflamatorios causa síntomas alérgicos y la estimulación refleja de la glándula lagrimal normal.

Las irregularidades superficiales en la córnea (queratitis epitelial punteada y úlcera en escudo) y la conjuntiva pueden causar una inestabilidad de la película lagrimal y, por lo tanto, un componente secante local en la enfermedad ocular alérgica. En una enfermedad crónica, puede haber una disfunción de la glándula de meibomio, que puede exacerbar la sequedad de la superficie al interferir con la capa lipídica de la película lagrimal. La inflamación del párpado, como en el catarro primaveral y la queratoconjuntivitis atópica, pueden interferir con la aposición del párpado y la dispersión de la película lagrimal, exacerbando así el ojo seco.

En el estudio de Beaver Dam, se observó que la alergia ocular es un factor de riesgo de ojo seco, aunque se reconoció que el uso concomitante de medicamentos sistémicos, como los antihistamínicos, es un potencial contribuidor.¹²² Fujishima y col. analizan los factores que llevan al ojo seco en la enfermedad alérgica del ojo.²¹¹

C. Los mecanismos causantes del ojo seco

A partir de la discusión anterior, podemos ver que se considera que ciertos mecanismos clave están en el centro del proceso del ojo seco y que pueden iniciarlo, amplificarlo y, potencialmente, cambiar su carácter con el tiempo. Estos mecanismos son la *hiperosmolaridad de las lágrimas* y la *inestabilidad de la película lagrimal*. Esta sección busca mostrar cómo es que las diversas subclases de ojo seco activan estos mecanismos clave y explicar las características de las diversas formas de ojo seco. La Figura 2 resume las interacciones de las diversas etiologías con estos mecanismos clave.

Debemos recordar que Baudouin presentó un esquema mecanicista del ojo seco que es atractivo.²¹² En este concepto, se identifican dos niveles de acción. El primer nivel incluye los factores de riesgo conocidos o causas conocidas de ojo seco que llevan a una serie de cascadas biológicas secundarias, que causan la ruptura de la película lagrimal y la superficie ocular. Este avanzado enfoque conceptual describe la relación de los eventos dispares tempranos con las respuestas biológicas comunes a todas las formas de ojo seco, muchas de las cuales se refuerzan mutuamente. Esto causa un círculo vicioso. Se piensa que una intervención terapéutica temprana puede romper el ciclo. El esquema de la Figura 2, que se desarrolló a partir de los análisis de nuestro Subcomité, enfatiza los mecanismos biológicos centrales que se describen en este texto.

1. Hiperosmolaridad lagrimal

La hiperosmolaridad lagrimal se considera el mecanismo central causante de inflamación, daño y síntomas de la superficie ocular, así como el inicio de los eventos compensadores en el ojo seco. La hiperosmolaridad de las lágrimas es resultado de la evaporación del agua de la superficie ocular expuesta, una situación de bajo flujo lagrimal, una evaporación excesiva o una combinación de estos eventos. Nichols y col. han demostrado la gran variedad de tasas de adelgazamiento de la película lagrimal en sujetos normales, por lo que es razonable concluir que, para un grosor inicial dado de la película, los sujetos con las velocidades más altas de adelgazamiento experimentarán una mayor osmolaridad de la película lagrimal que los sujetos con las velocidades más bajas.¹¹⁴ Se puede expresar la hipótesis de que el adelgazamiento rápido es un factor de riesgo de hiperosmolaridad de las lágrimas.

Dado que el fluido lagrimal se secreta como fluido ligeramente hipotónico, siempre se espera una osmolaridad lagrimal más alta en la película lagrimal que en otros compartimentos de las lágrimas. También existen razones para creer que la osmolaridad es más alta en la película lagrimal misma, que en los meniscos adyacentes. Una razón, es que la relación entre el área y el volumen (que determina el efecto concentrador relativo de la evaporación) es más alto en la película que en los meniscos.²¹³

La hiperosmolaridad estimula una cascada de eventos inflamatorios en las células de la superficie epitelial, con la participación de las vías de señalización de las quinasas MAP y NFκB⁵⁶ así como la generación de citocinas inflamatorias (IL-1α; -1β; TNF-α) y MMP (MMP9),⁵⁸ que surgen de o activan las células inflamatorias en la superficie ocular.²¹⁴ Estos conceptos están respaldados por estudios de estrés desecante en el modelo experimental,²¹⁵ que han demostrado la evolución de la liberación de citocinas inflamatorias y la activación de la MMP.⁵⁷ Existe evidencia de que estos eventos inflamatorios llevan a la apoptosis de las células epiteliales superficiales, incluyendo las células caliciformes²¹⁶; así, se puede considerar que la muerte de las células caliciformes está directamente relacionada con los efectos de la inflamación crónica.^{217,218} La pérdida de células caliciformes es una característica de todas las formas de ojo seco y, congruentemente, también los niveles reducidos de mucina formadora de gel MUC5AC en el ojo seco.^{219,220} Con la evolución del ojo seco, hay otros factores que probablemente amplifiquen estos eventos inflamatorios iniciales, y no se puede excluir la contribución de la lesión autoinmune directa de la superficie ocular.

En las etapas iniciales del ojo seco, se considera que el daño a la superficie ocular causado por el estrés osmótico, inflamatorio o mecánico (pérdida de la lubricación en la superficie) causan la estimulación refleja de la glándula lagrimal. Se piensa que la actividad trigeminal refleja es responsable del incremento en la frecuencia del parpadeo y de una respuesta compensatoria, la mayor secreción lagrimal. En el caso de la insuficiencia de la glándula lagrimal (SSDE o NSSDE), la respuesta secretora refleja no será suficiente para compensar por completo la hiperosmolaridad de la película lagrimal y, en estado estable, esta forma del ojo seco se caracterizará por un estado de hiperosmolaridad con bajo volumen y bajo flujo lagrimal. En el ojo seco evaporativo (por ejemplo, el causado por la MGD),

podemos pensar que como la glándula inicialmente está sana en esta enfermedad, la compensación secretora lagrimal puede compensar al principio la hiperosmolaridad de la película lagrimal. Finalmente, sería de esperar que en el estado estable, el ojo seco fuera una patología de hiperosmolaridad con un volumen y un flujo lagrimal mayores de lo normal. Esta posibilidad de un ojo seco de alto volumen está respaldada por el incremento en la secreción lagrimal (con base en la prueba de Schirmer I) en pacientes con MGD, comparado con pacientes normales,²²¹ aunque esta evidencia requiere ser respaldada por estudios que utilicen pruebas más sofisticadas del flujo lagrimal. En el estudio de Shimazake y col., a pesar del incremento en el flujo lagrimal, en particular en el grupo de afectación glandular, el TFBUT (tiempo de ruptura lagrimal) fue más corto, con un mayor grado de tinción en los casos de MGD que en los casos que no la tenían.

La estimulación refleja excesiva de la glándula lagrimal en experimentos puede inducir una *respuesta neurogénica de las citocinas inflamatorias* dentro de la glándula, llevando a la secuencia de expresión del autoantígeno glandular, focalización de los linfocitos T y liberación de los mediadores inflamatorios a las lágrimas.^{20,222} También se ha considerado que esto induce un estado de “agotamiento lagrimal” por la estimulación refleja excesiva de la glándula lagrimal.^{223,224} Sin embargo, estas provocativas hipótesis esperan respaldo experimental.

El conocimiento del curso natural de las diferentes formas del ojo seco en relación con la sensibilidad de la superficie ocular no es suficiente. La mayoría de los informes,^{144,225,226} aunque no todos,¹¹⁹ sugieren que la sensibilidad corneal se reduce en el ojo seco, lo que sugiere que un periodo inicial de mayor actividad sensorial refleja va seguido por un periodo crónico de menor contribución sensorial. Esto es probablemente resultado de los efectos a largo plazo de los mediadores inflamatorios sobre las terminales nerviosas sensitivas que suministran a la superficie ocular y existe evidencia de los cambios morfológicos en el plexo nervioso sub-basal.²²⁷ En esta etapa del ojo seco, el impulso sensorial reflejo de la secreción lagrimal se reduce, lo que podría revertir cualquier impulso compensador en la secreción lagrimal postulado para la etapa temprana de la enfermedad. Se esperaría que esto redujera la respuesta secretora lagrimal, sin importar la etiología del ojo seco, por lo que exacerbaría tanto el ADDE como el EDE al reforzar este estado de bajo volumen en el ADDE y convirtiendo un estado de volumen alto potencial en el EDE por MGD en un estado de volumen normal o bajo por una mayor deficiencia lagrimal. Sería de esperar que hubiera una afección similar en el impulso sensorial del reflejo del parpadeo, aunque no hay tal evidencia y se trata de un área que requiere mayor estudio.

Lo anterior podría explicar por qué a veces es difícil respaldar una separación clínica clara entre el ADDE y el EDE, basada en pruebas objetivas. Así, aunque hay estudios que indican que, como es de esperar, *incrementa el índice de evaporación de las lágrimas* en la MGD,^{62,63,82,83,221,228} o en caso de una capa lipídica de la película lagrimal incompleta o ausente²²⁹ en algunos grupos de MGD, el índice de evaporación puede ser normal.²²¹ De manera similar, algunos autores han reportado un mayor índice de evaporación en el ADDE,⁵⁹⁻⁶³ mientras que otros reportan un menor índice.⁵⁹

Pero una vez más, mientras que una *reducción en el flujo de las lágrimas* es el sello distintivo del ADDE,^{63,83,124} también se ha reportado una reducción en el flujo con la MGD.^{63,83}

Estos resultados parecen ser contradictorios, pero pueden simplemente resaltar nuestra ignorancia del curso natural de los trastornos primarios. Así, hay evidencia de que la dispersión de la película lagrimal está retardada en el ADDE grave, lo que se ha atribuido al efecto del adelgazamiento de la fase acuosa de la película lagrimal. Por el contrario, como ya indicamos, se podría pensar que una pérdida de la sensibilidad corneal en el EDE podría reducir el impulso reflejo de la secreción lagrimal y, por lo tanto, causar una forma combinada de ojo seco. Estas interacciones postuladas, que ocurren con el tiempo, pueden explicar la razón de que los resultados se solapan para estos dos trastornos y caigan dentro del concepto general de un círculo vicioso en el que diversas influencias ampliamente variables causan ojo seco con un perfil complejo.

2. Inestabilidad de la película lagrimal

En algunas formas de ojo seco, la inestabilidad de la película lagrimal puede ser el evento desencadenante, no relacionado con la hiperosmolaridad anterior de las lágrimas.

1) Aunque se podría aceptar de inmediato que la franca inestabilidad de la película lagrimal es un componente del ojo seco, hay otros grados más sutiles de inestabilidad de la película lagrimal que también pueden predisponer a las complicaciones del ojo seco en respuesta al estrés de la superficie ocular. Así, Goto y col. reportan que en un grupo de pacientes sometidos a cirugía LASIK que no mostraban características de ojo seco bajo las pruebas estándar, los que mostraban inestabilidad de la película lagrimal según el sistema de análisis de la película lagrimal (TMS) mostraban una disminución en la estabilidad de esta película, así como síntomas más severos y signos de ojo seco, incluyendo queratitis punteada, después de la operación.¹⁰

2) En los casos en que el TFBUT (tiempo de ruptura lagrimal) es menor que el intervalo de parpadeo, implica dicha ruptura durante el estado de vigilia. (Este estado se expresa según el índice de protección ocular, que es la relación del TFBUT dividido por el intervalo de parpadeo.²³⁰ (Ver plantilla en el sitio correspondiente [www.tearfilm.org])). Cuando este valor es menor a 1, entonces la ruptura de la película lagrimal ocurre en la vigilia, con el ojo abierto. Si el TFBUT es mayor que el intervalo de parpadeo, pero menor de 10 segundos, entonces este valor de TFBUT se considera como un índice de inestabilidad de la película lagrimal. Donde la inestabilidad de la película lagrimal representa una ruptura de la misma en el intervalo del parpadeo, se da por hecho que da lugar a la sequedad local y la hiperosmolaridad de la superficie expuesta, al daño epitelial superficial, así como al trastorno de las mucinas del glucocálix y las células caliciformes. En consecuencia, esto último exacerba la inestabilidad de la película lagrimal como parte de un círculo vicioso de eventos.

Dos ejemplos de esta secuencia clínica, donde la inestabilidad de la película lagrimal se debe al trastorno de las mucinas de la superficie ocular, son la xerofthalmia²³¹ y la enfermedad alérgica del ojo.²¹¹ La pérdida inicial de la estabilidad lagrimal en la deficiencia de vitamina A es resultado de una expresión reducida de las mucinas en la superficie

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEWS

Tabla 5. Esquema para la calificación de la gravedad del ojo seco

Nivel de gravedad del ojo seco	1	2	3	4*
Incomodidad, gravedad y frecuencia	Leve y/o episódico; ocurre bajo estrés ambiental	Episódico o crónico moderado, con o sin estrés	Frecuente o constante grave sin estrés	Severo y/o discapacitante y constante
Síntomas visuales	Ninguno o fatiga episódica leve	Episódico molesto y/o limitante	Molesto, crónico y/o constante, limitante	Constante y/o posiblemente discapacitante
Inyección conjuntival	Ninguno a leve	Ninguno a leve	+/-	+ / ++
Tinción conjuntival	Ninguno a leve	Variable	Moderado a marcado	Markado
Tinción corneal (severidad/ubicación)	Ninguno a leve	Variable	Central marcado	Erosiones punteadas severas
Signos corneales/lagrimal	Ninguno a leve	Desechos leves, ↓ menisco	Queratitis filamentosa, agregación de moco, ↑ desechos en las lágrimas	Queratitis filamentosa, agregación de moco, ↑ desechos en las lágrimas, ulceración
Párpado/Glándulas de meibomio	MGD variablemente presente	MGD variablemente presente	Frecuente	Triquiasis, queratinización, simbléfaron
TFBUT (seg)	Variable	≤10	≤5	Inmediato
Puntuación de Schirmer (mm/5 min)	Variable	≤10	≤5	≤2

*Debe presentar signos y síntomas. TFBUT: tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína. MGD: disfunción de la glándula de meibomio

Reimpreso con permiso de Behrens A, Doyle JJ, Stern L y col. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:90-7

ocular y una pérdida de las células caliciformes.^{183,232} En la conjuntivitis alérgica estacional, o la queratoconjuntivitis vernal, el trastorno de la expresión de la mucina en el ojo se debe inicialmente a un mecanismo de hipersensibilidad tipo I mediado por la IgE, que lleva a la liberación de mediadores inflamatorios en respuesta a la provocación de los alérgenos.

Otros ejemplos incluyen las acciones de los agentes tópicos, en particular, los conservantes como el BAC (cloruro de benzalconio), que estimula la expresión de los marcadores de las células inflamatorias en la superficie ocular, causando daño celular epitelial, apoptosis celular y una disminución en la densidad de las células caliciformes.²³³ Existe evidencia tanto clínica como experimental que respalda estos eventos.²³⁴⁻²³⁸ En un estudio realizado entre pacientes bajo tratamiento para glaucoma durante al menos un año, la citometría de flujo demostró una mayor expresión de marcadores inflamatorios (HLA-DR e ICAM-1) en los que recibían gotas con conservantes (BAC), que en los sujetos normales o los que recibían gotas sin conservantes. El uso de conservantes estuvo asociado con una expresión menor de MUC5AC y los niveles más bajos de MUC5AC estuvieron asociados con los niveles más altos de ICAM-1 y HLA-DR.²³⁹ Esta correlación negativa sugirió que la inflamación era la posible base de la disminución en la expresión de la mucina, además de cualquier efecto directo del BAC sobre las células caliciformes mismas.

Considerando la posible relación entre estos resultados y el ojo seco, en un estudio abierto realizado por Pisella y col. en 4107 pacientes con glaucoma, la frecuencia de cambios en la superficie ocular fue dos veces más alta entre quienes

recibieron gotas con conservantes que lo que recibieron gotas sin conservantes, además, la frecuencia de signos y síntomas estuvo relacionada con la dosis.¹⁸⁴

El uso de CL (lentes de contacto) también puede ser una ruta de entrada para el mecanismo del ojo seco, una ruta adicional a la sensibilidad corneal. Durante mucho tiempo, se ha reconocido que el uso de CL causa cambios en el epitelio ocular superficial. Knop y Brewitt demostraron que el uso de lentes de hidrogel causa metaplasia epitelial y disminución en la densidad de las células caliciformes.^{240,241} Otros estudios han demostrado un incremento en la densidad de las células caliciformes desarrollado en un periodo de 6 meses, en sujetos que usaban lentes de polimacon, galyfilcon e hidrogel de silicona.^{242,243} En otro estudio, no se encontró ningún cambio en la densidad de las células caliciformes después de 6 meses de usar lentes diarias desechables en un periodo de uso de 2 semanas, mientras que otros estudios sugieren que las respuestas de las células caliciformes pueden diferir entre los CL rígidas y blandas.²⁴⁴

Un estudio reciente que combinó la citología de impresión con citometría de flujo, demostró un incremento en los marcadores inflamatorios (HLA-DR e ICAM-1) en la superficie ocular, así como una tendencia poco importante hacia la disminución en la expresión de los marcadores de mucina (MUC5AC) en pacientes con antecedentes de uso crónico de CL.²⁴⁵ Un estudio posterior no mostró ninguna diferencia en la expresión de las mucinas (MUC5AC y el epitopo de carbohidratos H185, un marcador de la mucina MUC 16) en las lágrimas y las muestras para la citología de impresión entre los usuarios de CL y los no usuarios.¹⁸²

En resumen, parece ser que el uso de CL puede activar los marcadores proinflamatorios y estimular el epitelio superficial ocular a un grado variable. Todavía no podemos decir si estos cambios por sí mismos predisponen a los individuos a desarrollar ojo seco con el uso de CL.

D. La base de los síntomas del ojo seco

La base de los síntomas del ojo seco no se conoce con certeza, pero podemos suponer cuál es a partir de la consideración de las etiologías, los mecanismos y las respuestas del ojo seco a la terapia.²⁴⁶ La ocurrencia de los síntomas implica la activación de la nocicepción auxiliar de los nervios sensitivos en la superficie ocular.^{247,248} Los candidatos incluyen la hiperosmolaridad de las lágrimas y la superficie ocular, incluyendo la ruptura de la película lagrimal en el intervalo entre parpadeo, la fricción entre los párpados y el globo en respuesta a un menor volumen lagrimal y/o la reducción en la expresión de las mucinas en la superficie ocular, la presencia de mediadores inflamatorios en la superficie del ojo y, finalmente, la hipersensibilidad de los nervios sensitivos nociceptivos.

E. Clasificación del ojo seco con base en su gravedad

El Subcomité consideró que la utilidad clínica de adoptar una clasificación de la enfermedad con base en su gravedad era importante. Se adoptó el esquema básico del Informe del panel Delphi, que se modificó para producir el tercer componente de la recomendación (Tabla 5).

REFERENCIAS

- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. *CLAO J* 1995;21:221-32
- Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753-61
- Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, et al. Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjogren's syndrome. *Can J Ophthalmol* 2004;39:767-71
- Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjogren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Outcomes* 2004;1:2-44
- Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992;76:157-8
- Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface irregularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999;106:936-43
- Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133:181-6
- Holly F, Lemp MA. Formation and rupture of the tear film. *Exp Eye Res* 1973;15:515-25
- Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2:S221-6
- Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. A new method for tear film stability using videokeratography. *Am J Ophthalmol* 2003;135:607-12
- Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Tear osmolarity variation in the dry eye. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:250-68
- Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994 Winter;34:27-36
- Murube J. Tear osmolarity. *Ocul Surf* 2006;1:62-73
- 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
- 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
- Tsubota K, Fujihara T, Saito K, Takeuchi T. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica* 1999;213:16-9
- 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
- Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review. *Cornea* 2000;19:644-9
- 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
- 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
- (No authors listed). Research in dry eye: Report of the Research Subcommittee of the 2007 Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:179-193
- Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology* 1980;87:920.
- Gupta A, Heigle T, Pflugfelder SC. Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Cornea* 1997;16:645-8
- Vitali C. Classification criteria for Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:94-5
- Murube J, Benitez del Castillo JM, Chenghou L, et al. The Madrid triple classification system. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2003;78:587-93
- Murube J, Nemeth J, Hoh H, et al. The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:660-7
- Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7
- Doughty MJ, Naase T. Further analysis of the human spontaneous eye blink rate by a cluster analysis-based approach to categorize individuals with 'normal' versus 'frequent' eye blink activity. *Eye Contact Lens* 2006;32:294-9
- Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-30
- Mangubat L, Luague S. Normal measurements of the palpebral fissure and the interpalpebral distance among Filipinos. *Philipp J Surg Surg Spec* 1966;21:304-6
- Stoller SH, Meyer DR. Quantitating the change in upper lid position during downgaze. *Ophthalmology* 1994;101:1604-7
- Cho P, Sheng C, Chan C, et al. Baseline blink rates and the effect of visual task difficulty and position of gaze. *Curr Eye Res* 2000;20: 64-70
- Sullivan DA. Sex and sex steroid influences on the dry eye syndrome, in Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME (eds). *Dry eye and ocular surface disorders*. New York, Marcel Dekker, 2004
- Sullivan DA. Androgen deficiency and dry eye syndromes. *Arch Soc Espanola Oftalmologia* 2004;79:49-50
- Sullivan DA. Tearful relationships? Sex, hormones and aqueous-deficient dry eye. *Ocul Surf* 2004;2:92-123
- Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001;37: 209-12
- Zeligs MA. Dehydroepiandrosterone therapy for the treatment of dry eye disorders. *Int Patent Application*. WO 94/04155, 1994
- Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, et al. A multi-center, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. ARVO e-abstract #5608, 2006 (www.arvo.org)
- Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocr Metab* 2000;85:4874-82
- Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, et al. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocr Metab* 2000;85:4866-73
- Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: Effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1689-99
- Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003;22:516-21
- Mantelli F, Moretti C, Micera A, Bonini S. Conjunctival mucin deficiency in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006 Nov 2; [Epub ahead of print]
- Tamer C, Oksuz H, Sogut S. Androgen status of the nonautoimmune dry eye subtypes. *Ophthalmic Res* 2006;38:280-6
- (No authors listed). Epidemiology of dry eye: Report of the Epidemiology Subcommittee of the 2007 Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:93-107
- Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114-9
- Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26
- Smith JA, Vitale S, Reed GF, et al. Dry eye signs and symptoms in women

- with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004;122:151-6
49. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996;15: 229-34
 50. Patel S, Farrell JC. Age-related changes in precorneal tear film stability. *Optom Vis Sci* 1989;66:175-8
 51. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2006;124: 286-92
 52. Paschides CA, Stefanidou M, Papageorgiou J, et al. Ocular surface and environmental changes. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;87:74-7
 53. Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals *N Engl J Med* 1993;328:584
 54. Mishima S, Gasset A, Klyce S, Baum J. Determination of tear volume and tear flow. *Investigative Ophthalmology* 1966; 5: 264-76
 55. Scherz W, Dohlman CH. Is the lacrimal gland dispensable? Keratoconjunctivitis sicca after lacrimal gland removal. *Arch Ophthalmol* 1975;93: 81-3
 56. Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4302-11
 57. Luo L, Li DQ, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 2005;31:186-93
 58. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83:526-35
 59. Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2942-50
 60. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1983;101:557-8
 61. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Tear water evaporation and eye surface diseases. *Ophthalmologica* 1985;190:147-9
 62. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 1993;100:347-51
 63. Mathers WD, Lane JA, Sutphin JE, Zimmerman MB. Model for ocular tear film function. *Cornea* 1996;15:110-9
 64. Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996;103:664-9
 65. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron A J. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-9
 66. 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
 67. Owens H, Phillips JR. Tear spreading rates: post-blink. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1201-4
 68. Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80
 69. 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
 70. Hayashi Y, Arakaki R, Ishimaru N. The role of caspase cascade on the development of primary Sjogren's syndrome. *J Med Invest* 2003;50:32-8
 71. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006;82:885-98. [Epub 2005 Nov 23]
 72. Dawson L, Tobin A, Smith P, Gordon T. Antimuscarinic antibodies in Sjogren's syndrome: where are we, and where are we going? *Arthritis Rheum* 2005;52:2984-95
 73. Dawson LJ, Stanbury J, Venn N, et al. Antimuscarinic antibodies in primary Sjogren's syndrome reversibly inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. *Arthritis Rheum* 2006;54:1165-73
 74. 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;61:554-8
 75. 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
 76. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, et al. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986;29:477-585
 77. Wiik A, Cervera R, Haass M, et al. European attempts to set guidelines for improving diagnostics of autoimmune rheumatic disorders. *Lupus* 2006;15:391-6
 78. Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Immunopathogenesis of Sjogren syndrome, "facts and fancy." *Autoimmunity* 1989;5:17-24
 79. Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen deficient? *J Rheumatology* 2003;30:2413-9
 80. 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
 81. Jones DT, Monroy D, Ji Z, et al. Sjogren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3493-504
 82. Shimazaki J, Goto E, Ono M, et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:1485-8
 83. Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *Ocul Surf* 2005;3:81-95
 84. Craig JP, Tomlinson A. Age and gender effects on the normal tear film. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438:411-5.
 85. Sahlin S, Chen E. Evaluation of the lacrimal drainage function by the drop test. *Am J Ophthalmol* 1996;122:701-8
 86. Rolando M, Refojo MF. Tear evaporimeter for measuring water evaporation rate from the tear film under controlled conditions in humans. *Exp Eye Res* 1983;36:25-33
 87. Tomlinson A, Geisbrecht J. The aging tear film. *Br J Contact Lens Assoc* 1993;16:67-9
 88. Nom MS. Semiquantitative interference study of the fatty layer of the precorneal film. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1979;57:766-74
 89. 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
 - 89a. Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology* 1995;102:678-86
 90. Davidoff E, Friedman AH. Congenital alacrima. *Surv Ophthalmol* 1977;22:113-9
 91. Arya SK, Chaudhuri Z, Jain R, et al. Congenital alacrima in Pierre Robin sequence. *Cornea*. 2004; 23:632-4
 92. Brooks BP, Kleta R, Stuart C, et al. Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: a review of the NIH experience 2000-2005. *Clin Genet* 2005;68:215-21
 93. Krumbholz M, Koehler K, Huebner A. Cellular localization of 17 natural mutant variants of ALADIN protein in triple A syndrome—shedding light on an unexpected splice mutation. *Biochem Cell Biol* 2006;84:243-9
 94. Axelrod FB, Chelimsky GG, Weese-Mayer DE. Pediatric autonomic disorders. *Pediatrics* 2006;118: 309-21
 95. Gold-von Simson G, Axelrod FB. Familial dysautonomia: update and recent advances. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006;36:218-37
 96. James DG, Anderson R, Langley D, Ainslie D. Ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1964;48:461-70
 97. Heath P. Ocular lymphomas. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1948;46:385-98
 98. 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
 99. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1125-30
 100. Ogawa Y, Kuwana M, Yamazaki K, et al. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1888-96
 101. Maitchouk DY, Beuerman RW, Ohta T, et al. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000;118:246-52
 102. Whitwell J. Denervation of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol* 1958;42:518-25
 103. Maitchouk DY, Beuerman RW, Ohta T, et al. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000;118:246-52
 103. Nguyen DH, Vadlamudi V, Toshida H, Beuerman RW. Loss of parasympathetic innervation leads to sustained expression of pro-inflammatory genes in the rat lacrimal gland. *Auton Neurosci* 2006;124:81-9
 104. Seifert P, Stuppi S, Spitznas M. Distribution pattern of nervous tissue and peptidergic nerve fibers in accessory lacrimal glands. *Curr Eye Res* 1997;16: 298-302
 105. Guzey M, Ozardali I, Basar E, et al. A survey of trachoma: the histopathology and the mechanism of progressive cicatrization of eyelid tissues. *Ophthalmologica* 2000;214: 277-84
 106. Dart J. Cicatricial pemphigoid and dry eye. *Semin Ophthalmol* 2005;20: 95-100
 107. Eschle-Meniconi ME, Ahmad SR, Foster CS. Mucous membrane

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEWS

- pemphigoid: an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:303-7
108. Hingorani M, Lightman S. Ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6: 373-8
 109. Power WJ, Ghoraiishi M, Merayo-Llodes 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
 110. Lemp MA. Basic principles and classification of dry eye disorders, in Lemp MA, Marquandt R (eds). *The dry eye: a comprehensive guide*. New York, Springer, 1992, pp 101-31
 111. 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.
 112. Nguyen DH, Beuerman RW, Toshida H. The effects of sensory and parasympathetic denervation on the kinetics and initiation factors controlling protein synthesis in the lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(PtA):65-70
 113. Gilbard JP, Gray KL, Rossi SR. A proposed mechanism for increased tear-film osmolarity in contact lens wearers. *Am J Ophthalmology* 1986;102:505-7
 114. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1319-28
 115. Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 1990;97:308-12
 116. Albiets JM, Lenton LM, McLennan SG. Chronic dry eye and regression after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:675-84
 117. Albiets JM, Lenton LM, McLennan SG. Dry eye after LASIK: comparison of outcomes for Asian and Caucasian eyes. *Clin Exp Optom* 2005;88:89-96
 118. Wilson SE, Ambrosio R Jr. Laser in-situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132:405
 119. De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol* 2004;137: 109-15
 120. Seifart U, Stempel I. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmologie* 1994;91:235-9
 121. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8
 122. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 369-73
 123. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139: 498-503
 124. Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;84:19-21
 125. Cavanagh HD, Colley AM. *The molecular basis of neurotrophic keratitis. Acta Ophthalmol Suppl* 1989;192:115-34
 126. Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea* 1996;15:135-8
 127. 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
 128. Lambiase A, Rama P, Bonini S, et al. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Engl J Med* 1998;338:1174-80
 129. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye* 2003;17:989-95
 130. Yamada N, Yanai R, Inui M, Nishida T. Sensitizing effect of substance P on corneal epithelial migration induced by IGF-1, fibronectin, or interleukin-6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:833-9
 131. Yamada N, Yanai R, Kawamoto K, et al. Promotion of corneal epithelial wound healing by a tetrapeptide (SSSR) derived from IGF-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3286-92
 132. Baum JL, Adler ME. Pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, multiple mucosal neuroma. A variant of the syndrome. *Arch Ophthalmol* 1972;87: 74-84
 133. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Int Med* 1999;159: 1359-63
 134. Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003;107-26
 135. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of Meibomian disease to dry eye. *Cornea* 2004;2:149-64
 136. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004;78 347-60
 137. Bron AJ, Mengher LS. Congenital deficiency of meibomian glands. *Br J Ophthalmol* 1987;71:312-4
 138. Kriederman BM, Myloyde TL, Witte MH, et al. FOXC2 haploinsufficient mice are a model for human autosomal dominant lymphedema-distichiasis syndrome. *Hum Mol Genet* 2003;12:1179-85
 139. Gifford SR. The etiology of chronic meibomitis. *Am J Ophthalmol* 1921;4: 566-70
 140. Brooks BP, Dagenais SI, Nelson CC, et al. Mutation of the FOXC2 gene in familial distichiasis. *J AAPOS* 2003;7:354-7
 141. Cowper HW. Meibomian seborrhoea. *Am J Ophthalmol* 1922;5:25-30
 142. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland morphology and tear osmolarity changes with Acutane therapy. *Cornea* 1991;10:286-90
 143. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye* 1991;5:395-411
 144. 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
 145. McCulley JP, Dougherty JM. Blepharitis associated with acne rosacea and seborrheic dermatitis. *Int Ophthalmol Clin* 1985;25:159-72
 146. McCulley JP: Meibomitis, in Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, et al (eds). *The cornea*. New York, London and Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988, pp125-37
 147. Baum JL, Bull MJ. Ocular manifestations of the ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip-palate syndrome. *Am J Ophthalmol* 1974;78:211-6
 148. Mondino BJ, Bath PE, Foos RY, et al. Ocular manifestations of the ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip-palate syndrome. *Am J Ophthalmol* 1984;97:496-500
 149. Lambert R, Smith RE. Hyperkeratinization in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1988;105:703-5
 150. Lambert RW, Smith RE. Effects of 13-cis-retinoic acid on the hamster meibomian gland. *J Invest Dermatol* 1989;92:321-5
 151. Ikui H, Sugi K, Uga S. Ocular signs of chronic chlorobiphenyl poisoning (Yusho). *Fukuoka Igaku Zasshi. Fukuoka Acta Medica* 1969;60:432
 152. Ohnishi Y, Ikui S, Kurimoto S, Kawashima K. Further ophthalmic studies of patients with chronic chlorobiphenyls poisoning. *Fukuoka Igaku Zasshi. Fukuoka Acta Medica* 1975;66:640
 153. Ohnishi Y, Kohno T. Polychlorinated biphenyls poisoning in monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:981-4
 154. Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989b;30:936-45
 155. Fu YA. Ocular manifestation of polychlorinated biphenyls intoxication. *Am J Ind Med* 1984;5:127-32
 156. Robin JB, Jester JV, Nobe J, et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology* 1985;92:1423-6
 157. Mathers W, Shields W, Sachdev M, et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10: 277-85
 158. Chew CKS, Hykin PG, Jansweijer C, et al. The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res* 1993;12:255-9
 159. Shine WE, McCulley JP. The role of cholesterol in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32: 2272-80
 160. Shine WE, Silvany R, McCulley JP. Relation of cholesterol-stimulated Staphylococcus aureus growth to chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2291-6
 161. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:486-91
 162. Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol* 1983;61:108-16
 163. Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113:155-8
 164. Lemp MA. Surfacing abnormalities in the preclear tear film and dry eye syndromes. *Int Ophthalmol Clin* 1973;13:191-9
 165. Rees TD, Jelks GW. Blepharoplasty and the dry eye syndrome: guidelines for surgery? *Plast Reconstr. Surg* 1981;68:249-52
 166. 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
 167. Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-30
 168. Lawrence MS, Redmond DE Jr, Elsworth JD, et al. The D1 receptor antagonist, SCH23390, induces signs of Parkinsonism in African green monkeys. *Life Sci* 1991;49:PL229-34
 169. Karson CN, Burns RS, LeWitt PA, et al. Blink rates and disorders of movement. *Neurology* 1984;34:677-8
 170. Biousse V, Skibell BC, Watts RL, et al. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62:177-80

171. Kwon OY, Kim SH, Kim JH, et al. Schirmer test in Parkinson's disease. *J Korean Med Sci* 1994;9:239-42
172. Bagheri H, Berlan M, Senard JM, et al. Lacrimation in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:89-91.
173. Tamer C, Melek IM, Duman T, Okuz H. Tear film tests in Parkinson's disease patients. *Ophthalmology* 2005;112:1795
174. Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996;40: 43-67
175. Sullivan DA, Krenzer KL, Sullivan BD, et al. Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1261-5
176. Sullivan DA, Wickham LA, Rocha EM, et al. Androgens and dry eye in Sjogren's syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1999;876:312-24
177. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:211-22
178. Sullivan DA, Schaumberg DA, Suzuki T, et al. Sex steroids, meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye in Sjogren's syndrome. *Lupus* 2002;11:667
179. Okun MS, Walter BL, McDonald WM, et al. Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002;59:1750-3
180. Magalhaes M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease—a retrospective comparison. *Acta Neurol Scand* 1995;91:98-102
181. Tei M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Vitamin A deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:82-8
182. Hori Y, Spurr-Michaud S, Russo CL, et al. Differential regulation of membrane-associated mucins in the human ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:114-22
183. Sommer A, Emran N. Tear production in a vitamin A responsive xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;93:84-7
184. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86:418-23
185. Pharmakakis NM, Katsimpris JM, Melachrinou MP, Koliopoulos JX. Corneal complications following abuse of topical anesthetics. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:373-8
186. Chen HT, Chen KH, Hsu WM. Toxic keratopathy associated with abuse of low-dose anesthetic: a case report. *Cornea* 2004;23:527-9
187. McMahon TT, Zadnik K. Twenty-five years of contact lenses: the impact on the cornea and ophthalmic practice. *Cornea* 2000;19:730-40
188. Schlanger JL. A study of contact lens failures. *J Am Optom Assoc* 1993;64:220-4
189. Pritchard N, Fonn D. Dehydration, lens movement and dryness ratings of hydrogel contact lenses. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15:281-6
190. (No authors cited). Methodologies to diagnose and monitor dry eye. Report of the Diagnostic Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:108-152
191. 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
192. Nichols JJ, Mitchell GL, Nichols KK, et al. The performance of the Contact Lens Dry Eye Questionnaire as a screening survey for contact lens-related dry eye. *Cornea* 2002;21:469-75
193. Begley CG, Caffery B, Nichols KK, Chalmers R. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey. *Optom Vis Sci* 2000;77:40-6
194. Begley CG, Chalmers RL, Mitchell GL, et al. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* 2001;20:610-8
195. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1911-4
196. Thai LC, Tomlinson A, Doane MG. Effect of refractive contact lens materials on tear physiology. *Optom Vis Sci* 2004;81:194-204
197. Efron N, Brennan NA. A survey of wearers of low water content hydrogel contact lenses. *Clin Exp Optom* 1988;71:86-90
198. Fonn D, Situ P, Simpson T. Hydrogel lens dehydration and subjective comfort and dryness ratings in symptomatic and asymptomatic contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 1999;76:700-4
199. Cedarstaff TH, Tomlinson A. A comparative study of tear evaporation rates and water content on soft contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt* 1983;60:167-74
200. Ladwig KH, Marten-Mittag B, Formanek B, Dammann G. Gender differences of symptom reporting and medical health care utilization in the German population. *Eur J Epidemiol* 2000;16:511-8
201. Tomlinson A, Pearce EI, Simmons PA, Blades K. Effect of oral contraceptives on tear physiology. *Ophthalmic Physiol Opt* 2001;21:9-6
202. Glasson MJ, Keay L, Sweeney DF, et al. Tolerant and intolerant contact lens wearers show differences in clinical parameters and tear film volume. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5116-24
203. Glasson MJ, Stapleton F, Willcox MD. Lipid, lipase and lipocalin differences between tolerant and intolerant contact lens wearers. *Curr Eye Res* 2002;25:227-35
204. Timberlake GT, Doane MG, Bertera GH. Short term, low contrast visual acuity reduction associated with in vivo contact lens dry eye. *Optom Vis Sci* 1992;69:755-60
205. Lohmann CT, Fitzke F, O'Brart D, et al. Corneal light scattering and visual performance in myopic individuals with spectacles, contact lens or excimer laser filter refractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 1993;115:444-53
206. Thibos LN, Cheng X, Bradley A. Design principles and limitations of wavefront guided contact lenses. *Eye Contact Lens* 2003;29(1 Suppl):S167-70
207. Thai LC, Tomlinson A, Ridder WH. Contact lens drying and visual performance: the vision cycle for contact lenses. *Optom Vis Sci* 2002;79: 81-8
208. Abelson MB, Smith L, Chapin M. Ocular allergic disease: Mechanisms, disease subtypes, treatment. *Ocul Surf* 2003;1:127-49
209. Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol* 1975;14:299-302
210. Kunert KS, Keane-Myers AM, Spurr-Michaud S, et al. Alteration in goblet cell numbers and mucin gene expression in a mouse model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2483-9
211. Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Allergic conjunctivitis and dry eye. *Br J Ophthalmol* 1996;80:994-7
212. Baudouin C. [The vicious circle in dry eye syndrome: a mechanistic approach.] *J Fr Ophthalmol* 2007;30:239-46
213. Bron AJ, Tiffany JM, Yokoi N, Gouveia SM. Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumptions. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(PtB):1087-95
214. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2: S211-20
215. Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Dessicating stress induces T-cell mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis sicca. *J Immunol* 2006;176:3950-7
216. Yeh S, Song XJ, Farley W, et al. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:124-9
217. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7
218. Brignole F, Pisella PJ, Goldchild M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1356-63
219. Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea* 2001;20:873-7
220. Argueso P, Balaran M, Spurr-Michaud S, et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of Sjogren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1004-1011
221. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1266-70
222. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:565-96
223. Qian L, Xie J, Rose CM, et al. Altered traffic to the lysozyme in an ex vivo lacrimal acinar cell model for chronic muscarinic receptor stimulation. *Exp Eye Res* 2004;79:665-75
224. Tang NE, Zuure PL, Pardo RD, et al. Reflex lacrimation in patients with glaucoma and healthy control subjects by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:709-14
225. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1995;15:235-9
226. Bourcier. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2341-5
227. Benitez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:173-81
228. Goto E, Endo K, Suzuki A, et al. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:533-9
229. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEWS

- stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74:8-13
230. 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
231. Sommer A: Nutritional blindness. *Xerophthalmia and keratomalacia*. Oxford, Oxford University Press, 1982
232. Sommer A, Green WR. Goblet cell response to vitamin A treatment for corneal xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;94:213-5
233. Rolando M, Brezzo G, Giordano P, et al, in Van Bijsterweld OP, Lemp MA, Spinelli D (eds). The effect of different benzalkonium chloride concentrations on human normal ocular surface. A controlled prospective impression cytology study. *The lacrimal system*. Amsterdam, Kugler & Ghedini, 1991:89-91
234. Becquet F, Goldschild M, Moldovan MS, et al. Histopathological effects of topical ophthalmic preservatives on rat corneconjunctival surface. *Curr Eye Res* 1998;17:419-25
235. De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:619-30
236. Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma* 2003;12:486-90
237. Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1360-8
238. De Saint Jean M, Debbasch C, Brignole F, et al. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res* 2000;20:85-94
239. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;106:556-3
240. Knop E, Brewitt H. Conjunctival cytology in asymptomatic wearers of soft contact lenses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:340-7
241. Knop E, Brewitt H. Induction of conjunctival epithelial alterations by contact lens wearing. A prospective study. *Ger J Ophthalmol* 1992;1:125-34
242. Connor CG, Campbell JB, Steel SA, Burke JH. The effects of daily wear contact lenses on goblet cell density. *J Am Optom Assoc* 1994;65:792-4
243. Lievens CW, Connor CG, Murphy H. Comparing goblet cell densities in patients wearing disposable hydrogel contact lenses versus silicone hydrogel contact lenses in an extended-wear modality. *Eye Contact Lens* 2003;29:241-4
244. Aragona P, Ferreri G, Micali A, Puzzolo D. Morphological changes of the conjunctival epithelium in contact lens wearers evaluated by impression cytometry. *Eye* 1998;12:461-6
245. Pisella PJ, Malet F, Lejeune S, et al. Ocular surface changes induced by contact lens wear. *Cornea* 2001;20:820-5
246. Afonso A, Monroy D, Stern M, et al. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999;106:803-10
247. Belmonte C, Tervo T. Pain in and around the eye, in McMahon S, Koltzenburg M (eds). *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, 5th Edition. London, Elsevier Science, 2005
248. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res* 2004;78:513-25