

**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
ÁREA DE OFTALMOLOGÍA**

**PREVALENCIA DEL OJO SECO
EN EL ÁREA SANITARIA DE
O SALNÉS**

**Eloy Viso Outeiriño
Santiago de Compostela, 2008**

**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
ÁREA DE OFTALMOLOGÍA**

**PREVALENCIA DEL OJO SECO
EN EL ÁREA SANITARIA DE
O SALNÉS**

**MEMORIA PARA ACCEDER AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:
ELOY VISO OUTEIRIÑO**

**DIRECTORES: PROF.^a MARÍA TERESA RODRÍGUEZ ARES Y
DR. FRANCISCO GUDE SAMPEDRO**

Santiago de Compostela, 2008

Dña. M. Teresa Rodríguez Ares, profesora titular de Oftalmología de la Universidad de Santiago de Compostela y **D. Francisco Gude Sampedro**, doctor en Medicina por la Universidad de Santiago de Compostela,

CERTIFICAN:

Que D. Eloy Viso Outeiriño, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección su trabajo de tesis doctoral "Prevalencia del ojo seco en el área sanitaria de O Salnés".

Que dicho trabajo reúne las condiciones necesarias para ser defendido como tesis doctoral para poder optar al grado de doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Santiago de Compostela a 14 de febrero de 2008.

Fdo.: Prof.^a M. Teresa Rodríguez Ares

Fdo.: Dr. Francisco Gude Sampedro

A Ana y a Álvaro

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

A la Prof.^a M^a Teresa Rodríguez Ares y al Dr. Francisco Gude Sampedro, directores de esta tesis, no sólo por su enriquecedora tutela, impregnada de conocimiento y experiencia, sino también por su constante estímulo y disponibilidad.

A mi querido amigo el Dr. Héctor Fraga García, cuyo ejemplo en lo profesional y también en otros ámbitos constituye para mí un referente, por su apoyo incondicional y su inestimable ayuda en la preparación de este trabajo.

A mis compañeros del Hospital do Salnés por su colaboración en la recogida de datos y por su ánimo y buen hacer.

A la Dra. Begoña Arca Naveiro por animarme a emprender esta empresa y por su ayuda en los momentos en los que la recogida de datos parecía una tarea inabarcable.

A la dirección del Hospital do Salnés y, en general, a todo el personal por las facilidades brindadas para la consecución de este proyecto.

A los médicos de cabecera del área por su colaboración en el reclutamiento de la muestra.

A Pablo Viso por el asesoramiento en el apartado de análisis demográfico y a Chus López Valladares por el asesoramiento informático.

A mis padres, no sólo porque sus ilusiones giran siempre en torno a nosotros, sus hijos, sino también por su importante colaboración en el trabajo de campo.

A Ana y a Álvaro por su comprensión y cariño, por el tiempo y atenciones de los que se vieron privados y porque todo cobra un sentido especial a su lado.

Muy especialmente a todas las personas que participaron desinteresadamente en el estudio.

El trabajo de investigación aquí presentado ha sido financiado a través de una beca concedida conjuntamente por la Consellería de Innovación, Industria y Comercio y la Consellería de Sanidad (PGIDITO05SAN52PR) en el del marco del Programa de ayudas para la realización de proyectos de investigación en establecimientos sanitarios públicos de la Comunidad Autónoma de Galicia.

ÍNDICE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

JUSTIFICACIÓN	9
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	15
INTRODUCCIÓN	19
1. Evolución conceptual	21
2. Fundamentos fisiopatológicos	25
2.1 Hiperosmolaridad lagrimal	27
2.2 Inestabilidad de la película lagrimal	28
3. Criterios nosográficos	29
4. Aspectos diagnósticos y terapéuticos	33
4.1 Aspectos diagnósticos	33
4.1.1 Anamnesis. Cuestionarios	33
4.1.2 Exploración física	35
4.1.3 Pruebas complementarias	35
4.1.3.1 Tinciones vitales	36
4.1.3.2 Estudio de la película lagrimal	37
4.1.3.3 Estesiometría	39
4.1.3.3 Pruebas de laboratorio	40
4.2 Aspectos terapéuticos	42
5. Valoración de la prevalencia	47
5.1 Estudios de base poblacional	47
5.2 Estudios en poblaciones seleccionadas	51
5.3 Prevalencia según factores individuales	53
5.4 Evaluación de otros factores	57
POBLACIÓN Y MÉTODOS	61
1. Tipo de estudio	63
2. Población de referencia	63
2.1 Marco geográfico	63
2.2 Análisis demográfico	65
3. Selección y tamaño de la muestra	69
4. Variables analizadas	71
4.1 Datos demográficos	71
4.2 Uso de lentes de contacto	72
4.3 Uso de ordenadores	72

Índice

4.4 Hábitos higiénico-dietéticos	72
4.5 Menopausia	73
4.6 Antecedentes patológicos personales	73
4.7 Cuestionario	75
4.8 Pruebas diagnósticas	75
4.8.1 Test de Schirmer. Test de aclaramiento de fluoresceína. Índice de función lagrimal	75
4.8.2 Test de ruptura de la película lagrimal (Tear Break Up Time: TBUT)	77
4.8.3 Tinción con colorantes vitales: fluoresceína y rosa de bengala	77
4.9 Examen biomicroscópico	78
5. Criterios diagnósticos	80
6. Recogida de datos	80
7. Consideraciones éticas	82
8. Análisis estadístico	82
RESULTADOS	85
1. Características sociodemográficas	87
2. Sujetos con síntomas y signos	88
3. Prevalencia según criterios diagnósticos	89
4. Prevalencia de los síntomas	90
5. Prevalencia según la edad	91
6. Prevalencia según el sexo	93
7. Evaluación de otros factores	93
7.1 Prevalencia en relación con características sociodemográficas	93
7.2 Prevalencia en relación con patologías oculares	95
7.3 Prevalencia en relación con patologías generales	96
7.4 Prevalencia en relación con tratamientos farmacológicos	97
7.5 Prevalencia de los síntomas y signos de ojo seco en relación con distintas variables	99
8. Concordancia entre las distintas pruebas diagnósticas	101
DISCUSIÓN	103
1. Discusión del método	105
2. Discusión de los resultados	109
2.1 Características sociodemográficas	109
2.2 Prevalencia según criterios diagnósticos	109
2.3 Prevalencia de los síntomas	115
2.4 Prevalencia según la edad	115
2.5 Prevalencia según el sexo	116

Índice

2.6 Evaluación de otros factores	118
2.7 Concordancia entre las distintas pruebas diagnósticas	120
CONCLUSIONES	123
BIBLIOGRAFÍA	127

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1.1	Unidad funcional lagrimal integrada	25
Figura 1.2	Esquema fisiopatológico del ojo seco	26
Figura 1.3	Clasificación etiopatogénica del ojo seco	31
Figura 1.4	Prevalencia de síntomas de ojo seco en diferentes razas en estudios poblacionales	54
Figura 1.5	Prevalencia de síntomas de ojo seco según el sexo en estudios poblacionales	55
Figura 1.6	Prevalencia de síntomas de ojo seco según la edad en estudios poblacionales	56
Figura 2.1	Áreas sanitarias de Galicia	64
Figura 2.2	Área sanitaria de O Salnés	64
Figura 2.3	Distribución de la población por edades y sexo en el área sanitaria de O Salnés	66
Figura 2.4	Distribución geográfica de la población del área sanitaria de O Salnés	66
Figura 2.5	Escala de diluciones de fluoresceína	76
Figura 2.6	Puntuación de van Bijsterveld	78
Figura 3.1	Prevalencia del ojo seco según la edad	91
Figura 3.2	Prevalencia del ojo seco según el sexo	93

TABLAS

Tabla 1.1	Clasificación del ojo seco según el grado de severidad	32
Tabla 2.1	Tasas de crecimiento poblacional	67
Tabla 2.2	Distribución de la población ocupada del área sanitaria de O Salnés por sectores	68

Tabla 2.3	Datos de los individuos no elegibles	70
Tabla 2.4	Índices de participación por grupos de edad	70
Tabla 3.1	Características sociodemográficas	87
Tabla 3.2	Sujetos con síntomas y signos de ojo seco	88
Tabla 3.3	Prevalencia del ojo seco y de los síntomas y signos de ojo seco	89
Tabla 3.4	Prevalencia de los síntomas de ojo seco	90
Tabla 3.5	Prevalencia del ojo seco y de los síntomas y signos de ojo seco según la edad y el sexo	92
Tabla 3.6	Características sociodemográficas y su relación con la sintomatología expresada en porcentajes y en odds ratios con intervalos de confianza al 95%	94
Tabla 3.7	Patologías oculares y su relación con la sintomatología expresada en porcentajes y en odds ratios con intervalos de confianza al 95%	95
Tabla 3.8	Patologías generales y su relación con la sintomatología expresada en porcentajes y en odds ratios con intervalos de confianza al 95%	96
Tabla 3.9	Tratamientos farmacológicos y su relación con la sintomatología expresada en porcentajes y en odds ratios con intervalos de confianza al 95%	98
Tabla 3.10	Factores de riesgo asociados a ojo seco y a síntomas y signos de ojo seco	100
Tabla 3.11	Concordancia entre las distintas pruebas diagnósticas en el ojo seco	101
Tabla 4.1	Estudios de prevalencia del ojo seco de base poblacional ..	113
Tabla 4.2	Estudios de prevalencia del ojo seco en poblaciones seleccionadas	114

JUSTIFICACIÓN

El ojo seco aunque representa habitualmente un desorden leve o moderado que permanece inalterado o avanza lentamente, por lo que tradicionalmente ha sido considerado un trastorno menor sin apenas repercusiones para la salud salvo raras excepciones, presenta, tal y como reflejan distintos autores,¹⁻⁴ síntomas de intensidad variable que limitan considerablemente la realización de múltiples actividades relacionadas con la función visual.

Más aún, estudios recientes han puesto de manifiesto que el ojo seco, lejos de suponer un quebranto menor para el paciente, afecta en gran medida al desarrollo de muchas actividades cotidianas no necesariamente relacionadas con la visión, al comportamiento social y a la percepción que tiene el paciente de su propia salud.⁵ En un estudio de coste-utilidad, los pacientes entrevistados llegan a situar el impacto sobre la calidad de vida del ojo seco en grado moderado, por encima del de patologías como la psoriasis o la ceguera monocular, y el severo, en el mismo plano que el de la angina de pecho inestable o la insuficiencia renal tratada con diálisis.⁶

El esfuerzo investigador al que está siendo sometido el ojo seco, especialmente en los últimos 10 años, también ha propiciado un mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la enfermedad, la incorporación de métodos diagnósticos más precisos⁷ y de nuevas opciones terapéuticas.⁸

El mayor conocimiento de este trastorno ha supuesto en la práctica clínica un considerable aumento de casos cuyo diagnóstico, en muchas ocasiones de difícil reconocimiento, era catalogado en el pasado bajo muy diversas patologías. Este incremento de la carga asistencial, a su vez, ha traído consigo implicaciones económicas importantes como consecuencia de la necesidad de dedicar recursos a atender y manejar a los pacientes, y a sufragar los gastos indirectos derivados, entre otros, del absentismo laboral y de la disminución del rendimiento en el trabajo.⁹

Sin embargo, esta evidente progresión en tantos aspectos relacionados con la enfermedad no se ha visto reflejada en el campo de la epidemiología. La disparidad

Justificación

de los criterios diagnósticos adoptados en estos estudios probablemente sea una de las principales causas de que los datos de prevalencia de los que disponemos son muy variables y de que se identifican factores de riesgo de la enfermedad no siempre compatibles en los distintos estudios.

Pero además, la mayoría de estas investigaciones se centran en la sintomatología a la hora de realizar el diagnóstico sin considerar los signos, presentes en casi todas las definiciones de la enfermedad, lo que, si bien se ha mostrado como la forma más eficaz de detectar el síndrome,¹⁰ podría pasar por alto ciertas asociaciones debido a su carácter inespecífico.

Debemos añadir, por otra parte, que no existen suficientes estudios poblacionales, que son los que confieren un mayor grado de fiabilidad de acuerdo con los criterios de la Medicina basada en la evidencia, como para establecer la distribución geográfica del síndrome.

Esta escasez de estudios se manifiesta fundamentalmente en ciertas áreas geográficas como Europa, donde con la excepción de los países escandinavos, pioneros en este tipo de investigaciones, no tenemos conocimiento de otros estudios epidemiológicos poblacionales acerca de esta enfermedad.

Habida cuenta de la importancia sanitaria de este trastorno, no sólo en cuanto a su impacto sobre la calidad de vida sino también en términos económicos y dado el desconocimiento de los datos epidemiológicos referentes a nuestro entorno, se nos antoja preceptiva la necesidad de este tipo de estudios. Estos datos, imprescindibles en la programación de los recursos necesarios para el control y tratamiento de la enfermedad, podrían servir de fundamento en la promoción de campañas informativas dirigidas a la población general y al personal sanitario, cuyo fin consiste en paliar al máximo los efectos del síndrome, evitar en la medida de lo posible la aparición de complicaciones y también establecer la conveniencia de la creación, en su caso, de una unidad específica de superficie ocular dedicada al diagnóstico y tratamiento de este tipo de trastornos.

Justificación

Asimismo, confiamos en que nuestra modesta aportación al acervo epidemiológico del ojo seco pueda arrojar alguna luz sobre este aspecto, todavía controvertido, de la enfermedad.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis y objetivos

La experiencia clínica acumulada en los últimos años indica una elevada prevalencia del ojo seco en la población adulta de nuestra área geográfica si nos atenemos al elevado número de pacientes atendidos en consulta que refieren síntomas compatibles con la enfermedad.

Probablemente esta observación esté en relación con determinadas características de la población como su marcado envejecimiento, la mayor proporción de individuos del sexo femenino, la importante incidencia de patologías oculares como el glaucoma, y el elevado número de actividades relacionadas con el mar o el campo realizadas al aire libre.

Asimismo, pensamos que aunque a menudo no podemos corroborar el diagnóstico con pruebas objetivas en los pacientes sintomáticos, debe de existir algún tipo de correspondencia constatable con pruebas rutinarias entre los síntomas y los signos, en aparente discrepancia.

Son precisamente estos tres supuestos, que constituyen la base de nuestra hipótesis, los que pretendemos precisar con nuestro estudio, para lo cual hemos establecido los siguientes OBJETIVOS:

1. Determinar la prevalencia del ojo seco en la población adulta del área sanitaria de O Salnés a través tanto de una valoración subjetiva del síndrome como de pruebas clínicas.
2. Verificar la existencia de asociación entre el ojo seco y los factores sociodemográficos, trastornos oculares y generales más comunes.
3. Evaluar la concordancia entre los distintos procedimientos diagnósticos.

INTRODUCCIÓN

El ojo seco, según el comité de expertos auspiciado por la *Tear Film & ocular surface society* reunido en 2007, es una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y de la superficie ocular caracterizada por presentar hiperosmolaridad de la lágrima e inflamación de la superficie ocular, que causa síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal, con posible lesión de la superficie ocular.¹¹

1. Evolución conceptual

El ojo seco irrumpe en la bibliografía médica a partir de Hipócrates (siglo V a.C.) bajo el término de *xeroftalmia*, cuyo diagnóstico, que incluiría cuadros de etiología diversa como el pénfigo ocular, tracoma o deficiencias nutricionales, estaba basado en la simple observación de un ojo severamente seco. Este autor ya diferenciaba entre oftalmías húmedas y secas y consideraba estas últimas de mayor gravedad porque determinaban a menudo ulceraciones corneales que abocaban a perforaciones oculares. En la concepción humoral de la estructura orgánica del cuerpo humano, que clasificaba a los individuos en sanguíneos, flemáticos, biliosos y atrabiliarios, la xeroftalmia se relacionaba con el biotipo biliar, y a efectos de influjos ambientales, con la sequedad ambiental y el viento del norte.

Celso (siglo I) habla de *oftalmia seca* y la define como enfermedad ocular en la que no existe lagrimeo ni tumefacción, caracterizada por el picor, sensación de pesadez, enrojecimiento, adherencia palpebral nocturna y moco.

Un siglo más tarde, Galeno distingue dos entidades: la *escleroftalmía*, en la que se observa endurecimiento en las estructuras oculares, enrojecimiento y dificultad para mover los párpados, y la *xeroftalmia*, en la que predomina el picor, la sensación de aspereza y el enrojecimiento de los párpados, más que el aumento de su consistencia, con desarrollo ocasional de úlceras cantales. En esta última variedad describe, asimismo, la existencia de una lágrima salina, lo que podemos considerar como la primera alusión a la hiperosmolaridad lagrimal, constante en este síndrome.

En el aspecto conceptual no observamos innovaciones destacables hasta mediados del siglo XIX, propiciadas por un mejor conocimiento de la histología ocular, por el avance, lento al principio, de los medios diagnósticos y por los descubrimientos en el campo de la patología microbiana e inmunológica. Se inicia entonces, con la sucesiva descripción de cuadros relacionados con la enfermedad, la clasificación del ojo seco según su cuantía y presunta etiología.

Entre los pioneros de los cambios observados a partir de este periodo destacamos las aportaciones de Raymond, que habla de la *xerosis epitelial*, y de Leber, que describe en tres pacientes un cuadro, al que denominó *queratitis filamentosa*, asociado a sequedad en el que se detectan filamentos adheridos a la córnea. Este cuadro, atribuido en su descripción inicial a la infección por herpes, pronto se comprobó que era común a muchas otras etiologías. En 1930, Duke Elder describe con el nombre de *keratitis sicca* el cuadro clínico de un niño de 5 años, constituido por ausencia congénita de secreción lagrimal, fotofobia y lesiones del epitelio corneal.

En medio de esta profusión de relatos clínicos, Sjögren introduce en 1933 la denominación *keratoconjuntivitis sicca* para definir el cuadro clínico ocular del síndrome, cuya descripción, si bien de forma parcial, ya había sido precedida por la descripción de Gougerot y Houwer. Fue este autor, sin embargo, el que más datos clínicos e histológicos aportó al conocimiento de este síndrome y el que propuso su naturaleza generalizada, asociado a enfermedades del tejido conjuntivo.

La denominación *keratoconjuntivitis sicca* se extendió rápidamente para referirse a todo tipo de sequedad ocular, no específicamente relacionada con el síndrome de Sjögren. A mediados del siglo XX, Roeth comienza a utilizar ojo seco, denominación actual consagrada por el uso, independientemente de su etiología y presentación clínica. El término xeroftalmia fue relegado durante varios decenios del siglo XX a designar la deficiencia lagrimal producida exclusivamente por la avitaminosis A, terminología asumida incluso por la OMS y que todavía hoy, aunque minoritariamente, continúa utilizándose.

En la segunda mitad del siglo XX se produce un nuevo hito en la historia de esta enfermedad gracias a la descripción de la estructura trilaminar de la película

lagrimal constituida, según Wolf, por tres capas perfectamente diferenciadas: mucinosa, acuosa y lipídica, cada una de las cuales con una función específica.^{12,13}

Esta presunta estructuración estratigráfica que ha permanecido casi inalterada desde su descripción inicial, está siendo sometida actualmente a revisión en base a que, según diversos estudios, las capas mucinosa y acuosa no existirían con la pretendida independencia sino como una mezcla con la consistencia de un gel, más concentrado en la interfase epitelial.¹⁴ Por esta razón se prefiere actualmente la denominación componente o porción y no capa para referirse a estos constituyentes de la lágrima. La capa lipídica, por el contrario, no observa esta particularidad y por ello conserva la terminología original.

Los nuevos conocimientos acerca de la composición de la lágrima supusieron un gran adelanto en la comprensión del ojo seco lo que se tradujo en una nueva clasificación. Diversos autores comienzan a describir las distintas alteraciones lagrimales atendiendo al componente deficiente: Lemp¹⁵ habla de ojo seco mucodeficiente; Murube¹⁶ de acuodeficiente y otros autores de lipodeficiente,^{17,18} términos que exponen la variada patogenia del síndrome. Posteriormente, incluso se admite la posibilidad de la enfermedad con una producción lagrimal normal pero en la que media una deficiencia funcional condicionada por una epitelopatía hidrofóbica o incongruencia palpebroocular, acuñada por Murube bajo la denominación de ojo tantálico, en la que, como acabamos de indicar, siendo la lágrima normal cuantitativa y cualitativamente, el problema radica en un defecto de su captación.¹⁹

En 1995, a pesar de los avances experimentados y debido a la ausencia de una clasificación y de unos criterios diagnósticos aceptados internacionalmente, se convocó una reunión de expertos dirigidos por Lemp para discutir éstas y otras cuestiones relacionadas con el ojo seco.²⁰

La definición de la enfermedad consensuada en este taller de estudio fue la siguiente: “El ojo seco es una enfermedad motivada por una alteración de la película lagrimal debida a una deficiencia lagrimal o excesiva evaporación del fluido, que ocasiona una lesión de la superficie ocular y que se asocia a síntomas oculares inespecíficos”.

Sin embargo, los autores reconocen cuadros compatibles con el diagnóstico de ojo seco en los que no se cumplen todas estas condiciones. Se aceptaría en este sentido el diagnóstico en determinados casos en los que no es posible detectar lesiones pero sí se puede demostrar una alteración de la película lagrimal responsable de los síntomas, y en otros casos carentes de sintomatología a pesar de presentar lesiones objetivables.

Con posterioridad a la celebración de este taller se introducen nuevos conceptos que van cambiando la apreciación del síndrome. No se contempla ya la película lagrimal aisladamente sino como parte funcional y anatómica de la superficie ocular, denominación ésta que había sido introducida en 1977 por Thoft y Fiend²¹ para designar la estructura sin solución de continuidad constituida por los epitelios conjuntival, limbar y corneal y la película lagrimal que los tapiza.

En 1998, Stern et al.²² enfatizan la importancia de la *unidad funcional lagrimal*, conjunto insegregable formado por las glándulas lagrimales, la superficie ocular y sus interconexiones nerviosas, no sólo para explicar la fisiopatología lagrimal sino también para entender la etiopatogenia del síndrome.

Paralelamente diversos estudios ponen de manifiesto el papel clave de la reacción inflamatoria en la génesis y cronificación del proceso, descrita con anterioridad en el síndrome de Sjögren pero sin un protagonismo destacable hasta el momento en ojos secos no Sjögren, de insospechado origen autoinmune.

Ante la avalancha de información se convoca de nuevo en 2007 un comité de expertos patrocinado por la *Tear Film & Ocular Surface Society* para analizar los avances en esta patología.¹¹ En esta reunión científica se acuña el concepto *sistema ocular superficial*, terminología que alude al conjunto formado por la superficie ocular, las glándulas lagrimales, incluidas las de Meibomio, y el conducto nasolacrimal, de igual procedencia embriológica.

La definición de ojo seco propuesta por este grupo de trabajo, que da inicio a este capítulo, incorpora los conocimientos actuales más importantes que competen a esta enfermedad.

El concepto de ojo seco por lo tanto sufre variaciones importantes a lo largo de la historia hasta la actualidad, momento en el que se considera una enfermedad inflamatoria crónica motivada por cualquier factor, agente o proceso capaz de alterar la homeostasis lagrimal.

2. Fundamentos fisiopatológicos

Los avances más importantes en el campo de la fisiopatología derivan de la nueva concepción de la función lagrimal, representada por la unidad funcional lagrimal (Figura 1.1), y de la observación de la reacción inflamatoria, descrita inicialmente por Williamson y Damato,^{23,24} originada por las disfunciones de dicha estructura.

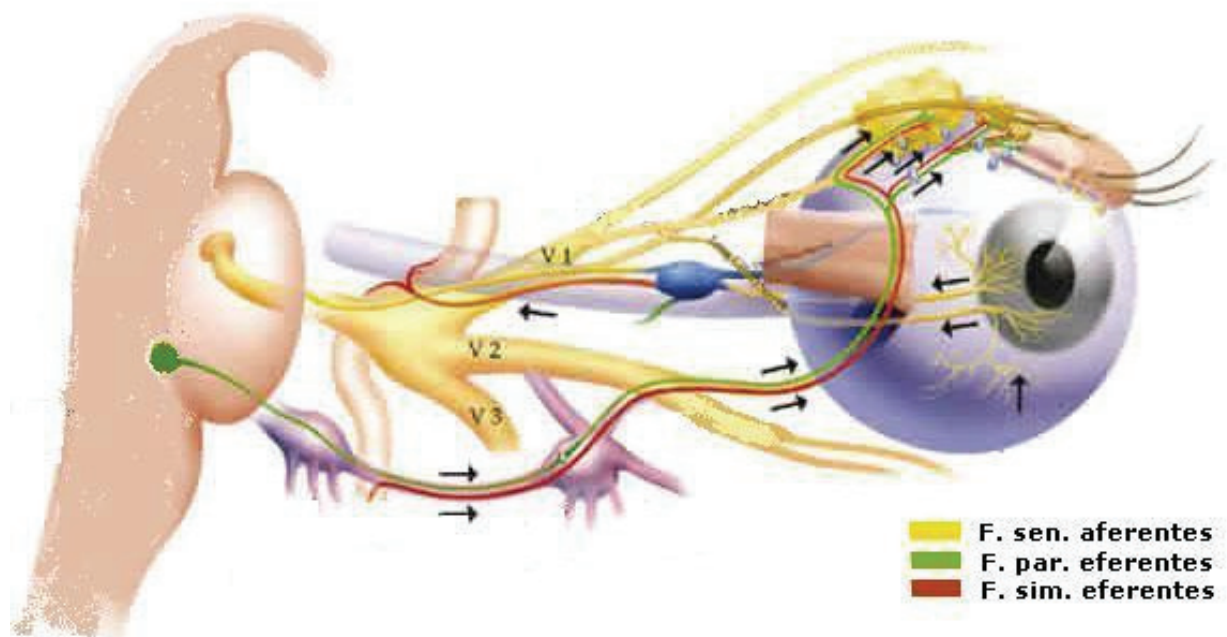


Figura 1.1 Unidad funcional lagrimal integrada

(Elaborado a partir de Stern M. Ojo seco: ¿enfermedad o consecuencia natural de la edad?. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2005; 80:129-131).

No disponemos de información suficiente para establecer con exactitud cómo llegan a producirse las alteraciones detectadas en el ojo seco, pero los datos aportados en los últimos estudios permiten teorizar acerca del posible mecanismo fisiopatológico.

Distintos factores como la edad, el estado hormonal, inmunológico o nutricional, o el estrés ambiental actuarían como desencadenantes de una cascada de acontecimientos conducentes a un círculo vicioso, señalado por Baudouin,²⁵ responsable de la cronificación del proceso.

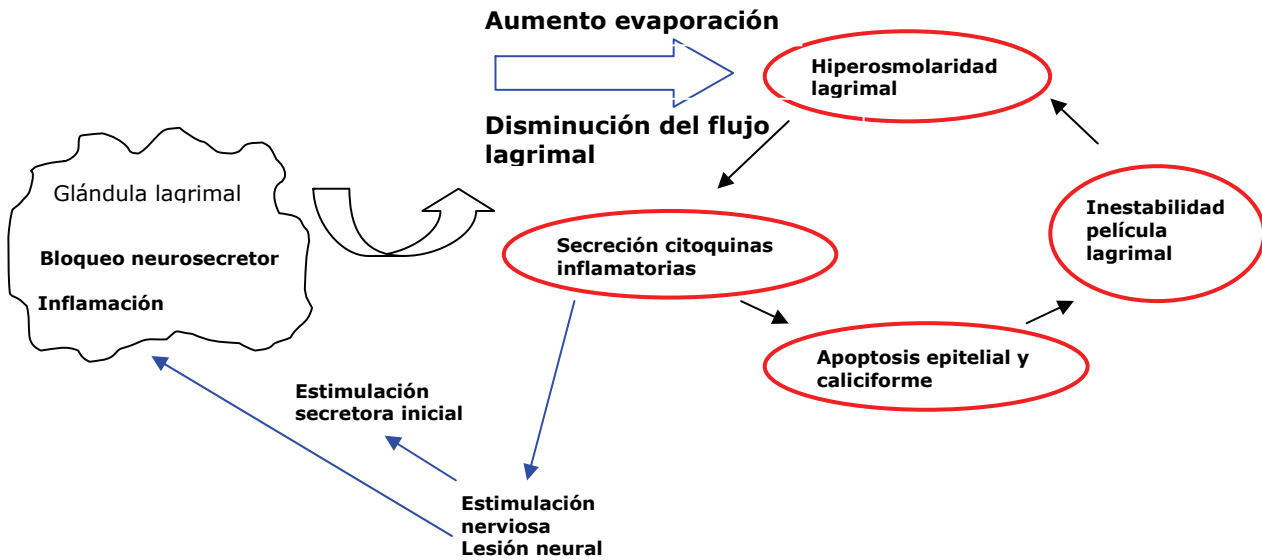


Figura 1.2 Esquema fisiopatológico del ojo seco

(Elaborado a partir de Lemp MA. Mechanisms of dry eye. *Ocul Surf.* 2007; 5: 85-88).

Entre todos ellos se ha desvelado como factor clave en el ojo seco senil y en otros tipos de ojo seco la deprivación androgénica. Estas hormonas ejercen un papel destacado en el proceso secretor. Azzarolo A et al.²⁶ en un trabajo llevado a cabo en modelos animales observaron que la pérdida de estímulo androgénico provocaba atrofia glandular. En un estudio posterior se encontraron receptores para estas hormonas en las glándulas de Meibomio, en las células mucosecretoras y en las glándulas lagrimales propiamente dichas.²⁷ La disminución de andrógenos, reguladores principales, pero no exclusivos, de la secreción lagrimal,²⁸ no sólo propiciarían un ambiente proinflamatorio en el sistema glandular al desaparecer la inmunodepresión ligada a esta secreción endocrina, sino que también privaría a las glándulas del influjo trófico necesario para responder a los requerimientos de la superficie ocular, de este modo más susceptible a sufrir daños externos, inductores por sí mismos de inflamación.

Independientemente del factor causal involucrado, hormonal o de otro tipo, el proceso patológico conduciría, en un plazo variable, a una reacción inflamatoria, en última instancia responsable de las alteraciones morfológicas encontradas en el síndrome. El epicentro del esquema fisiopatológico en el que se encuadra esta reacción inflamatoria estaría representado por la hiperosmolaridad lagrimal y por la inestabilidad de la película, condicionamientos obligados en todas las formas de ojo seco (Figura 1.2).

2.1 Hiperosmolaridad lagrimal

Se produce a causa de la secreción deficiente de lágrima, de su excesiva evaporación o de ambas circunstancias. En cualquiera de estas situaciones, la hiperosmolaridad estimula la secreción de citoquinas, metaloproteasas y factor de necrosis tumoral alfa que degradan las uniones intercelulares y la membrana basal del epitelio, y activan enzimas y citoquinas de la lágrima.²⁹

Estos mediadores, asimismo, amplifican la respuesta inflamatoria al inhibir la apoptosis de los linfocitos infiltrantes e inducir la expresión de moléculas de adhesión como las ICAM1 o los HLA DR en las células epiteliales.³⁰ Simultáneamente estimulan la apoptosis epitelial y la de las células caliciformes.³¹ Como consecuencia de ello se reduce el glicocálix y la capa de mucina, y aumenta la inestabilidad lagrimal y la evaporación, lo que a su vez potencia la reacción inflamatoria y sus efectos lesivos.

En condiciones normales, el mantenimiento de la estructura de la película lagrimal tiene lugar gracias a la red de interconexiones neuronales entre la superficie ocular y las glándulas lagrimales. El asa aferente de este arco neural recoge y conduce información sensitiva procedente de la superficie ocular a través del V par hasta núcleos troncoencefálicos donde se elabora, a partir de estas aferencias y de influjos provenientes de otras áreas cerebrales, una respuesta integrada mediada por el sistema vegetativo dirigida hacia los efectores glandulares. Estas eferencias inciden igualmente en la membrana conjuntival, que aumenta la secreción de agua, mucina y electrolitos en respuesta a la activación de este mecanismo reflejo.

La lesión tisular al principio del proceso patológico provoca una estimulación de este arco reflejo, suficiente en el ojo seco de tipo evaporativo pero no en el hiposecretor, para compensar la deficiencia lagrimal. Destaca en este sentido el trabajo de Shimazaki et al.³² en el que se constata esta diferente respuesta secretora.

Con el tiempo, la sobreestimulación refleja y la lesión del asa aferente, debida fundamentalmente a la reacción inflamatoria de la superficie ocular provoca un proceso inflamatorio adicional, denominado inflamación neurogénica, causado por la liberación de mediadores inflamatorios neuronales, neurotransmisores como la sustancia P, inductores de potentes efectos sobre el epitelio glandular, el endotelio vascular y el sistema linfocitario,³³ y responsables de la liberación de mediadores inflamatorios con la lágrima.^{34,35}

En estadios avanzados diversos autores han observado una disminución de la sensibilidad corneal probablemente secundaria a los cambios morfológicos en el plexo subepitelial. Merece mencionar en nuestro entorno las aportaciones realizadas en este sentido por Benítez del Castillo et al.³⁶

La hipoestesia crónica de la superficie ocular determinaría una pérdida más o menos acentuada del estímulo secretor y una disminución del flujo lagrimal que cerraría el círculo retroalimentado del esquema fisiopatológico.

2.2 Inestabilidad de la película

Precede a la hiperosmolaridad en circunstancias en las que el primer acontecimiento es una reducción o disfunción de las células caliciformes y, por tanto, de la porción mucínica de la película lagrimal. La xeroftalmia,³⁷ la conjuntivitis alérgica³⁸ o el pénfigo son ejemplos genuinos en los que concurre esta anatomía patológica.

La toxicidad de los conservantes hallados en la composición de muchos colirios, especialmente el cloruro de benzalconio, origina igualmente deficiencias mucínicas. En estos casos, además del efecto citotóxico directo del conservante, según los

datos aportados por Baudouin,³⁹ existe un efecto indirecto mediado inmunológicamente.

La disfunción mucínica, por otra parte, puede ser un trastorno asintomático que se manifiesta solamente cuando actúa algún factor predisponente. En este sentido, la determinación del grado de estabilidad de la película lagrimal puede prever el desarrollo del síndrome ante diversas circunstancias conocidas inductoras de ojo seco, como ponen de manifiesto Goto et al.⁴⁰ en un estudio realizado en pacientes intervenidos con el procedimiento LASIK.

A pesar de los avances experimentados se necesitan más estudios para dotar de una base científica sólida el teórico mecanismo fisiopatológico que acabamos de exponer, sobre todo en cuanto a las bases moleculares y genéticas a partir de las cuales se desarrolla el ojo seco.

3. Criterios nosográficos

En los últimos años se han propuesto diversas clasificaciones del ojo seco elaboradas bajo distintos criterios nosográficos, pero ninguna de ellas ha logrado una aceptación global.

Sabedores de este hecho, el Comité Internacional de Expertos en Ojo Seco, reunido en 2007, seleccionó un subcomité presidido por Lemp para que estudiase una clasificación dotada de evidencia científica, acorde con los conocimientos actuales.¹¹

A fin de consensuar los criterios nosográficos y subdivisiones apropiados, se analizaron previamente las clasificaciones más utilizadas.

El subcomité consideró que la clasificación mayoritariamente empleada hasta el momento, la promovida por el propio Lemp et al.²⁰ 12 años atrás, ya no era adecuada porque no reflejaba los nuevos conocimientos fisiopatológicos y no contemplaba el impacto visual ni los grados de severidad. Conservó, sin embargo,

la subdivisión del síndrome en evaporativo e hiposecretor, con algunas modificaciones.

También fueron discutidos extensamente los esquemas nosográficos publicados con posterioridad: la triple clasificación propuesta en el XIV Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología (2003) y el esquema elaborado en 2006 con el método Delphi.^{41,42} Del primero de ellos, aunque obtuvo el beneplácito casi unánime respecto a diversos aspectos conceptuales, se pensó que carecía del suficiente aval científico para ser aceptado en su totalidad. Con respecto al segundo esquema, el elaborado con el método Delphi, objetaron que no era válido subdividir el síndrome basándose en la existencia o no de blefaritis puesto que ésta acompañaba secundariamente a muchas formas de ojo seco. El subcomité, no obstante, consideró oportuno incluir, al igual que la triple clasificación y del mismo modo que este esquema nosográfico, la subdivisión según el grado de severidad, fundamentalmente como base para la realización de un protocolo razonable de tratamiento.

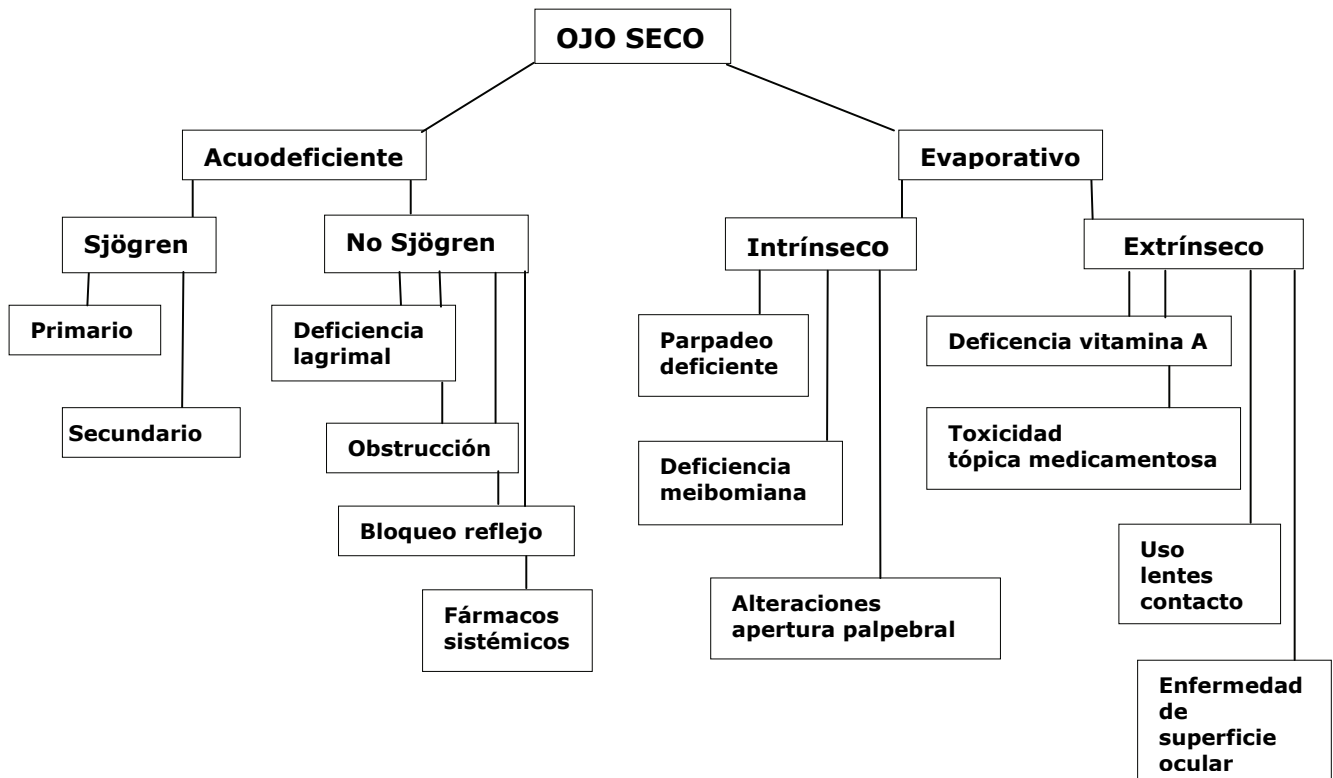
Los criterios nosográficos, tras una selección ecléctica de las anteriores clasificaciones y con aportaciones nuevas, fueron los siguientes: etiopatogenia, fisiopatología y grado de severidad.

1. Clasificación etiopatogénica:

Se distinguen en este apartado dos tipos de ojo seco: *hiposecretor* y *evaporativo*. El primero obedece a una disminución de la secreción de la porción acuosa de la lágrima, incluida la originada en la propia mucosa conjuntival. En el segundo tipo, el evaporativo, se diferencia entre el ojo seco causado por un trastorno intrínseco de los párpados o de la superficie ocular, y el originado por factores externos.

En este esquema nosográfico se incluyen también las posibles influencias ejercidas por los factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad, entendiendo por tales, por un lado, las relacionadas con el *medio interno* del propio individuo, y por el otro las debidas a cambios en el *medio exterior*.

En la figura 1.3 se exponen los diferentes tipos y subtipos de ojo seco, que no solo no son autoexcluyentes sino que incluso pueden potenciarse mutuamente, así como los efectos de los factores ambientales.



Efecto de los factores ambientales

Medio interno

Parpadeo deficiente (psicológico, pantalla visualización, microscopio)

Apertura palpebral ancha (posición de la mirada)

Envejecimiento

Disminución andrógenos

Fármacos (antihistamínicos, betabloqueantes, diuréticos, antiespasmódicos, psicotrópicos)

Medio externo

Humedad relativa del aire baja

Velocidad del viento elevada

Ocupacional

Medioambiental

Figura 1.3 Clasificación etiopatogénica del ojo seco

2. Clasificación fisiopatológica

Diferencia, como se ha dicho, entre las afecciones causantes de ojo seco cuyo mecanismo primario es la *hiperosmolaridad* como los trastornos glandulares, el descenso de andrógenos o las disfunciones meibomianas, y aquellas cuyo mecanismo primario es la *inestabilidad de la película lagrimal* como la xeroftalmia, la conjuntivitis alérgica o la toxicidad medicamentosa.

3. Clasificación según el grado de severidad

En este apartado se subdivide el síndrome en grados de severidad conforme a distintos criterios, subjetivos y objetivos, modificados a partir de las clasificaciones previas (Tabla 1.1).

Tabla 1.1 Clasificación del ojo seco según el grado de severidad

Grado de severidad	1	2	3	4
Síntomas no visuales	Leves y esporádicos. Desencadenados por factores ambientales	Moderados, esporádicos o crónicos. No necesariamente desencadenados por factores ambientales	Severos, constantes o frecuentes. No precisan desencadenante ambiental.	Severos, constantes e incapacitantes
Síntomas visuales	Ninguno o fatiga esporádica	Limitan esporádicamente actividades cotidianas	Crónicos. Limitan actividades cotidianas	Constantes y, en ocasiones, incapacitantes
Inyección conjuntival	Ausente o leve	Ausente o leve	+/-	+ / ++
Tinción conjuntival	Ausente o leve	Variable	Moderada o severa	Severa
Tinción corneal	Ausente o leve	Variable	Central severa	EPS severa
Signos corneales o en la lágrima	Ausente o leve	Detritus leves, disminución menisco	Queratitis filamentosa, acúmulos de moco, aumento de detritus.	Queratitis filamentosa, acúmulos de moco, aumento de detritus, ulceración.
Párpados/Glándulas de Meibomio	Disfunción meibomiana variable	Disfunción meibomiana variable	Disfunción meibomiana frecuente.	Triquiasis, queratinización, sinbléfaron.
TBUT (seg)	Variable	≤ 10	≤ 5	instantáneo
Test de Schirmer (mm/5 min)	Variable	≤ 10	≤ 5	≤ 2

La evolución de los cambios que está experimentando esta enfermedad hace pensar que quizás a corto plazo se amplíen, modifiquen o maticen algunos de los componentes de este esquema nosográfico. Asimismo, en el futuro previsiblemente se introducirán criterios distintos a los utilizados hasta la fecha que aportarán nuevas perspectivas en la comprensión del síndrome.

4. Aspectos diagnósticos y terapéuticos

4.1 Aspectos diagnósticos

A diferencia de otras enfermedades, y a pesar de algunos intentos aislados entre los que destaca el de Lemp et al.,²⁰ no existen hoy en día criterios diagnósticos establecidos para el ojo seco. Su reconocimiento, por el contrario, aunque casi siempre concede un valor especial a los síntomas, adopta distintas pautas no sólo en la práctica clínica sino también en los distintos estudios realizados acerca de la enfermedad.

4.1.1. Anamnesis. Cuestionarios

La sintomatología, base de la anamnesis, inespecífica, múltiple y repleta de matices en ocasiones difíciles de expresar, dificulta la valoración del síndrome. Por esta razón, a fin de poner en evidencia la precisión de las características y particularidades sintomáticas, se han elaborado diversos cuestionarios cuyo contenido varía en función de su objetivo:

- Diagnóstico/despistaje
- Seguimiento
- Valoración del impacto sobre la calidad de vida

El despistaje del ojo seco se lleva a cabo con cuestionarios sencillos y de rápida cumplimentación que incluyen un número reducido de preguntas, por lo general de una a ocho, acerca de la severidad (nula, leve, moderada, severa, muy severa) o la frecuencia (nunca, raramente, algunas veces, con frecuencia, todo el tiempo) de los síntomas más comunes.

Entre los cuestionarios validados elaborados con este fin se encuentra el confeccionado por Schein et al.,⁴³ el cual indaga la frecuencia de los síntomas: sensación de arenas, ardor, sequedad, enrojecimiento, legañas y secreciones pegajosas en los párpados, y el de McCarty et al.,⁴⁴ que analiza la severidad, no la frecuencia, de los síntomas: malestar, sequedad, sensación de arenas, picor, lagrimeo y fotofobia. El cuestionario de Schaumberg et al.⁴⁵ incluye solamente tres preguntas: existencia o no de diagnóstico previo de ojo seco, frecuencia de la sensación de sequedad y frecuencia de la sensación de ojos irritados.

Los citados son sólo un ejemplo, pero hay casi tantos como estudios de prevalencia. El motivo de la abundancia de este tipo de cuestionarios es que se elaboran específicamente para cada estudio, con la excepción del de Schein et al.,⁴³ asumido también por otros autores.

Es necesario señalar el hecho de que en casi ninguno de estos cuestionarios se indica el periodo de tiempo al cual han de referirse las respuestas.

El segundo tipo de cuestionarios se utiliza para efectuar un seguimiento de los pacientes no sólo en estudios de investigación sino también en el entorno asistencial. Contienen habitualmente múltiples preguntas sobre diferentes aspectos de la enfermedad. Un primer bloque generalmente se refiere a los síntomas, otro a los factores de riesgo y un tercero al impacto sobre la función visual. El test de Mc Monnies,⁴⁶ el OSDI (Ocular surface disease index),⁴⁷ el elaborado en España por Donate et al.⁴⁸ y el propuesto por Baudouin et al.⁴⁹ son ejemplos destacados en este apartado.

Un tercer grupo de cuestionarios se emplean para estimar el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida. El más utilizado es la versión abreviada del NEI/VFQ (National Eye Institute Visual Function Questionnaire), con 25 preguntas, frente a las 51 del original, sobre la frecuencia y severidad de los síntomas, y sus efectos en distintas actividades de la vida cotidiana.⁵⁰ El IDEEL (Impact of Dry Eye on Everyday Life), específico de ojo seco, elaborado recientemente, indaga el grado de satisfacción del paciente en función de sus requerimientos funcionales.⁵¹ Contiene 57 preguntas, referidas a las dos últimas semanas, divididas en tres

módulos independientes (actividades cotidianas, grado de satisfacción con el tratamiento prescrito y cuantía de la morbilidad sintomática).

Los cuestionarios, herramienta a través de la cual ponemos de manifiesto los síntomas de una manera reproducible, son fundamentales a la hora de realizar estudios de investigación porque el diagnóstico del ojo seco se realiza habitualmente en estos casos a partir de los síntomas.

4.1.2 Exploración física

Concretados los matices sintomáticos, la exploración debe comenzar por una inspección externa con especial atención al aspecto facial y a los párpados, ya que trastornos evidentes a la observación simple, como la rosácea, parálisis motoras, cicatrices retráctiles o deficiencias palpebrales funcionales, se acompañan a menudo de ojo seco.

Asimismo, debe realizarse un minucioso examen biomicroscópico de la superficie ocular. La exploración del borde palpebral, la altura del menisco lagrimal, el estudio de la conjuntiva (sin olvidar los fondos de saco y la eversión del párpado superior) y la evaluación corneal, habitualmente en este orden, forman parte esencial de la sistemática dirigida a la identificación de los signos de esta patología.

4.1.3 Pruebas complementarias

Las exploraciones específicas para valorar la integridad de la película lagrimal y de la superficie ocular abarcan un amplio espectro tecnológico, desde sencillas pruebas clínicas hasta complejos procedimientos de laboratorio. La anamnesis y el contexto en el que se desarrolle el proceso diagnóstico, en el entorno asistencial o en el ámbito de la investigación, determinan la elección del protocolo a seguir en cada caso.

Su principal inconveniente, a pesar de que son pruebas objetivas, es la baja reproducibilidad.¹⁰ Además, no presentan concordancia entre ellas ni con los síntomas y sus niveles de corte, a partir de los cuales se consideran patológicas, no han sido establecidos de forma definitiva.

4.1.3.1 Tinciones vitales

Los colorantes utilizados con mayor frecuencia para poner de manifiesto las características histopatológicas de la superficie ocular, fluoresceína, rosa de bengala y verde lisamina, tienen apetencias tisulares diferentes.

La fluoresceína se fija a las membranas basales y sirve para observar defectos epiteliales y áreas en las que las estructuras de unión intercelulares están dañadas. La valoración de esta tinción, que no debe demorarse porque el colorante difunde rápidamente a través de los tejidos y acaban desdibujándose las lesiones, se realiza con luz azul cobalto, la cual confiere a las zonas coloreadas la típica fluorescencia amarillo-verdosa.^{52,53}

El rosa de bengala, repelido por la mucina de la película lagrimal, tiñe las células degeneradas, al igual que el verde lisamina, y las células viables, no afectadas por esa tinción.⁵⁴ Se utilizan para visualizar defectos mucínicos indistintamente ya que ambas presentan el mismo patrón tintorial. En la práctica clínica, sin embargo, se prefiere el uso del verde lisamina porque es mejor tolerado y no requiere la instilación previa de colirio anestésico.

El rosa de bengala y el verde lisamina se encuentran disponibles comercialmente para uso clínico en forma de tiras impregnadas. La fluoresceína, a diferencia de estos colorantes, puede obtenerse, además, en forma de colirio al 1 ó 2%.

Para la evaluación de estas tinciones se dispone actualmente de cuatro métodos: el método de van Bijsterveld,⁵⁵ el de Oxford,⁵⁶ una versión estandarizada del método promovido por el taller de estudio de 1995²⁰ y el seguido en nuestro estudio, que se describe con detalle en la sección de metodología. Cada uno de ellos presenta ventajas e inconvenientes, pero no tenemos conocimiento de estudios comparativos que puedan ofrecer datos acerca de cuál sería el más fiable a la hora de valorar a estos pacientes.

4.1.3.2 Estudio de la película lagrimal

La película lagrimal se estudia a través de diversas pruebas que valoran la estabilidad, la producción o el aclaramiento lagrimal.

El tiempo de ruptura de la película lagrimal, comúnmente denominado TBUT (Tear Breakup Time), y originariamente descrito por Norm en 1969, evalúa la estabilidad y calidad de la lágrima.

El examen requiere la aplicación previa de fluoresceína en el fondo de saco inferior. La estandarización del volumen instilado es importante de cara a los resultados de la prueba. Johnson y Murphy⁵⁷ observaron un incremento del TBUT al aumentar dicho volumen de 1 a 2,7 µl, aunque no encontraron cambios en el rango comprendido entre 2,7 y 7,4 µl. Por ello algunos propugnan el uso preferente de tiras impregnadas o micropipetas con respecto a los colirios.

Tras la aplicación del colorante se pide al paciente que parpadee varias veces y a continuación se mide, bajo control biomicroscópico y con luz azul cobalto, el tiempo transcurrido en segundos desde la apertura de los párpados hasta la aparición de las primeras manchas negras en la película lagrimal.

Lecturas inferiores a 10 segundos se consideran anormales desde las primeras descripciones de la prueba,⁵⁸ pero en los últimos años también se han adoptado otras cifras, especialmente desde la publicación de Abelson et al.⁵⁹ en 2002, que aconsejaba una reducción del nivel de corte a igual o menor que 5 segundos. No obstante hoy en día no disponemos de suficientes datos para apoyar este cambio de criterio.

Existen otras formas no invasivas de analizar la estabilidad de la película lagrimal. La observación de la imagen reflejada por un queratoscopio es un método accesible y sencillo. La videoqueratoscopia computerizada ofrece resultados fiables que aumentan su sensibilidad con sistemas informáticos de análisis como el TSAS (tear stability analysis system), útiles por ejemplo para predecir el desarrollo postquirúrgico del síndrome en procedimientos quirúrgicos como el LASIK.^{60,61}

En cuanto a la valoración de la producción lagrimal, el método más utilizado es el test de Schirmer. Su objetivo es medir la secreción acuosa de la lágrima, para lo cual se introduce una tira estandarizada de papel de filtro en la unión de los dos tercios internos y el tercio externo del párpado inferior, emplazamiento en el que debe permanecer durante cinco minutos. El paciente puede estar con los ojos abiertos o cerrados, en un ambiente cómodo y con baja iluminación. Tras el periodo de tiempo señalado, se retira la tira y se mide en milímetros la porción humectada a partir del pliegue.

El nivel de corte defendido por Pflufelder et al.⁶² y anteriormente por van Bijsterveld,⁵⁵ a partir del cual el test se considera positivo fue establecido en igual o menor que 5 mm. Sin embargo, en numerosos estudios recientes se ha disminuido esta cifra a menos de 5 mm sin que se haya aclarado el fundamento de este cambio.

El test puede llevarse a cabo sin preparación ocular previa (Schirmer I), después de estimular la mucosa nasal (Schirmer II), o con el ojo anestesiado superficialmente (prueba de Jones), en cuyo caso mediría únicamente la secreción basal.

No obstante, se ha comprobado que la fragmentación clásica de la secreción lagrimal con las glándulas accesorias encargadas de la llamada secreción basal y la glándula principal de la refleja no se corresponde con la realidad por lo que no sería factible asignar a ninguna prueba una función en relación a esta división. En efecto, se ha visto que ambos tipos glandulares responden al unísono frente a cualquier estímulo secretor mediante un mecanismo reflejo regulador común²² de cuyo umbral de excitación rebajado tras la aplicación de anestésico dependería en gran medida el resultado del test.

El test de Schirmer con anestesia, pese a todo, es el más comúnmente efectuado en el ámbito epidemiológico debido principalmente a que esta forma de efectuar el test reduce al máximo las molestias ocasionadas.

La prueba del hilo del rojo fenol produce menos molestias y menor lagrimeo que el test de Schirmer, pero no representa una alternativa válida a este test ya que

solamente mide el volumen de la lágrima mientras que aquel mide, además la secreción.⁶³

La meniscografía capilar es un método no invasivo con el que se valora el volumen de lágrima indirectamente a través de la medición del radio de curvatura con la ayuda de un sistema de proyección y análisis de imágenes. Dicho radio disminuye en pacientes con ojo seco y se asocia a una mayor tasa de tinción con fluoresceína.^{64,65} El menisco lagrimal también puede medirse directamente con la lámpara de hendidura, sin soporte informático. Alturas meniscales entre 0,1 y 0,3 mm se consideran normales.⁶⁶

Para valorar la renovación de la lágrima se utiliza el test de aclaramiento, que consiste en la observación de la desaparición progresiva de fluoresceína tras su aplicación en el fondo de saco inferior. Existen técnicas relativamente sencillas para la realización de esta prueba^{67,68} y algunos autores han señalado su mayor correlación con los síntomas que el test de Schirmer, pero todavía no han sido estandarizadas por lo que no ofrecen la fiabilidad suficiente para establecer comparaciones entre distintos estudios.

El índice de función lagrimal, introducido por Xu et al.,⁶⁹ del cual existen diversas variantes metodológicas,^{70,71} representa el cociente entre el valor del test de Schirmer y el test de aclaramiento. Este índice permite obtener, por la combinación de los componentes secreción y drenaje, una evaluación de la dinámica lagrimal. En la descripción inicial se observó que la sensibilidad y especificidad de esta prueba superaban la del test de Schirmer y la de aclaramiento por separado.

4.1.3.3 Estesiometría

La sensibilidad corneal se puede valorar al pasar una hebra de algodón sobre la córnea. Para mediciones más exactas se utilizan los estesiómetros, entre los que destaca, por su mayor difusión, el de Cochet Bonet, cuyo mecanismo de actuación consiste en la aplicación de un hilo de nylon, a distintas presiones, perpendicularmente sobre diferentes zonas de la superficie ocular. Otros aparatos evitan el contacto directo con la córnea al utilizar aire o gas para realizar estas mediciones.⁷²

4.1.3.4 Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio no son de uso habitual y se reservan para casos dudosos en los que se requiere un diagnóstico diferencial con otras enfermedades de la superficie ocular y para el estudio de cuadros severos de etiopatogenia incierta como conjuntivitis cicatriciales así como estudios de investigación de orientación diversa.

Estas pruebas conllevan cierta complejidad en la toma y examen de las muestras por lo que es recomendable una colaboración multidisciplinar (servicios de Oftalmología, Microbiología y Anatomía Patológica) para conseguir su mayor efectividad.

Las pruebas actualmente disponibles se dividen en:

1- Pruebas histológicas

Dentro de este apartado destaca por la gran cantidad de información que puede aportarnos y por su facilidad de realización la citología de impresión.

Con esta técnica se obtienen las células más externas de la superficie ocular para su análisis morfológico, cuantitativo y topográfico. Los pacientes con ojo seco muestran una disminución en el número de células caliciformes y metaplasia escamosa.^{73,74} A fin de clasificar estas alteraciones, se han propuesto diversas escalas en orden a la severidad.⁷⁵⁻⁷⁷

La adición de métodos inmunohistoquímicos y de técnicas de biología molecular como el PCR,⁷⁸⁻⁸⁰ utilizados en el campo de la investigación, pueden ayudar en la clínica a establecer el origen del trastorno en cuadros de difícil catalogación con métodos convencionales.

La biopsia se emplea en los casos en los que se precisa una muestra más amplia de la superficie ocular o una muestra de tejidos de órganos anexos. Al igual que la citología de impresión, tampoco supone un menoscabo importante para el paciente,

ya que se trata de una intervención de muy corta duración en la que se extraen con anestesia local pequeñas cantidades de tejido que no precisan puntos de sutura.

2- Pruebas bioquímicas

Aparte de las determinaciones de anticuerpos, hormonas o de ciertos nutrientes en la sangre de estos pacientes, que pueden aportarnos información en relación a trastornos autoinmunitarios, endocrinos o hiponutricionales, podemos obtener información bioquímica adicional a través del análisis de la propia lágrima.

La ventaja que supone investigar el sustrato mismo de la enfermedad se enfrenta al inconveniente de que estas pruebas todavía no están validadas en su gran mayoría. Además, presentan numerosas dificultades técnicas, por ejemplo a la hora de recoger la cantidad mínima de lágrima necesaria para realizarlas, ya que por debajo de cierto volumen (0,2 μ l) los resultados no son fiables.

Los componentes de la lágrima susceptibles de ser analizados aumentan rápidamente y son cada vez más específicos. La disminución de la concentración de lactoferrina y lisozima indican disminución de la secreción acuosa.⁸¹ Los niveles de eoxantina y, en menor medida, de inmunoglobulina E, mediadores de la alergia, están elevados en este tipo de reacciones. Otras proteínas y lípidos como las lipocalinas y la fosfolipasa A⁸² o los ácidos grasos insaturados,⁸³ así como mediadores de la inflamación,⁸⁴ están siendo sometidos a estudio y muy probablemente aporten nuevos datos y perfiles bioquímicos de gran utilidad de cara al diagnóstico de esta enfermedad.

La osmolaridad de la lágrima es uno de los parámetros más importantes en el análisis de este fluido. Diversos autores han defendido distintos niveles de corte a partir de los cuales se consideraría que el paciente sufre ojo seco.^{85,86} Entre estos valores el más ampliamente validado es el correspondiente a mayor que 316 mOsm/l.⁸⁵

Existen otras pruebas y tecnologías, además de las descritas, en la actualidad prácticamente restringidas al campo de la investigación, como el análisis del ritmo de evaporación lagrimal, la termografía o la microscopía confocal las cuales están

contribuyendo en gran medida al progreso en el conocimiento de las enfermedades de la superficie ocular en general y del ojo seco en particular.

4.2 Aspectos terapéuticos

El tratamiento del ojo seco se atiende fundamentalmente a métodos conservadores aunque en casos específicos pueden contemplarse actuaciones semiinvasivas o incluso la cirugía.

En todo caso deben identificarse previamente los factores ambientales, enfermedades concurrentes o medicaciones asociados al síndrome a fin de adoptar, si procede, medidas generales destinadas a disminuir las manifestaciones clínicas ⁸⁷ de la enfermedad.

Dentro del tratamiento conservador, el empleo de lágrimas artificiales continúa siendo el más recurrido. La enorme variedad de estas preparaciones disponible en el mercado, sin que a día de hoy puedan demostrarse las ventajas de ninguna de ellas, probablemente esté en relación con el hecho de que no se haya encontrado hasta el momento un auténtico sustituto lagrimal, puesto que ni su composición química ni sus efectos fisiológicos se asemejan a los de la lágrima natural.

La mayoría de estas soluciones incluyen potasio y bicarbonato aunque también es frecuente encontrar en su composición calcio y magnesio, ya que diversos estudios han demostrado la importancia de estos iones en el mantenimiento de la superficie ocular. ^{88,89}

El conocimiento de los efectos nocivos de la hiperosmolaridad ha motivado el desarrollo de fórmulas hipoosmolares en las cuales además se ha aumentado la fracción coloidosmótica a base de macromoléculas como la glucosa, sorbitol, glicerina o levocarnitina que consienten mantener un equilibrio osmótico aceptable sin dañar el epitelio.

Para aumentar el tiempo de permanencia en la superficie ocular de estas soluciones se añaden agentes viscosizantes entre los cuales existe una gran variedad de compuestos naturales, sintéticos y semisintéticos. Los de mayor peso

molecular, como los ésteres de celulosa o los carbómeros, tienen un tiempo de retención en la superficie ocular más prolongado y también se utilizan como vehículo de medicaciones diversas al objeto de incrementar la absorción del principio activo. Sin embargo, como contrapartida, provocan borrosidad en la visión y sensación pegajosa en las pestañas. Las formulaciones más sencillas, como el alcohol polivinílico, obvian este efecto secundario y son por ello las más utilizadas en las formas menos severas de la enfermedad.

Diversos estudios añaden un papel protector de estos compuestos sobre el epitelio de superficie. La carboximetilcelulosa y el hidroxipropil-guar se fijan a esta estructura, con una clara predilección por las porciones hidrofóbicas, desprovistas de mucina, en el caso del segundo compuesto.^{90,91} Se ha observado una disminución de la tinción patológica con rosa de bengala en pacientes tratados con hidroximetilcelulosa.⁹²

Los efectos del ácido hialurónico han sido estudiados extensamente en este sentido y, aunque se han demostrado diversas propiedades beneficiosas como su mayor retención en el ojo y su papel en el trofismo⁹³ y control de la respuesta inflamatoria²² de la superficie ocular, estas observaciones no parecen tener respuestas clínicas positivas relevantes.^{94,95}

El componente macromolecular también puede ser lipídico para reducir la evaporación, en cuyo caso las preparaciones suelen presentarse en forma de ungüentos o pomadas. Actualmente existen en el mercado preparados mixtos, en los que se combinan lípidos y polímeros, con los que se pretende aunar los efectos de ambos compuestos.

Con respecto a los conservantes, los utilizados antiguamente, especialmente el cloranbutol y el cloruro de benzalconio,⁹⁶ provocaban una importante toxicidad epitelial. Los actuales, como el perborato o el clorato de sodio, se descomponen rápidamente tras su instilación y son mucho menos tóxicos. No obstante, estos conservantes de última generación no han conseguido gran difusión debido a la irrupción de las presentaciones unidosis y de envases multidosis con filtros de poliamida, carentes de estos aditivos, que garantizan la esterilidad debido a su forma de presentación.

También se han utilizado fluidos biológicos como sustitutos lagrimales para proporcionar inmunoglobulinas, factores de crecimiento, vitaminas y otras moléculas a la superficie ocular. Estas soluciones suelen tolerarse bien pero se contaminan con facilidad y exigen una preparación relativamente compleja. El suero autólogo (20%) es el de uso más extendido sobre todo desde la publicación de los trabajos de Tsubota et al.,⁹⁷ en los que se indicaba su mayor efectividad clínica en comparación con otros sustitutos lagrimales sintéticos.

Un mejor conocimiento de la fisiopatología lagrimal ha permitido el acceso a otros fármacos más específicos, entre los que destacamos los corticoides y los inmunosupresores tópicos por su acción inmunomoduladora.

Los corticoides disminuyen la actividad enzimática de la metaloproteasa 9 y de distintas colagenasas,⁹⁸ además, preservan las uniones estrechas del epitelio y disminuyen la descamación celular⁹⁹. Estas propiedades los convierten en antiinflamatorios potentes con aplicabilidad clínica en el ojo seco como ponen de manifiesto diversos estudios en los que se demuestra la mayor capacidad de estos compuestos frente a tratamientos convencionales para reducir tanto los síntomas como los signos de la enfermedad.^{100,101} Su uso clínico, sin embargo, se ve limitado como consecuencia de sus potenciales efectos secundarios cuando se administran de forma prolongada.

La ciclosporina A, que inhibe la activación de los linfocitos T y la producción de citoquinas inflamatorias y provoca un aumento del número de células calciformes,^{102,103} ha demostrado su eficacia clínica en el tratamiento del ojo seco cuando se administra de forma tópica a concentraciones de del 0,05%.^{104,105}

Con anterioridad a estos fármacos ya se habían utilizado las tetraciclinas a efectos de mejorar la función lipídica y de equilibrar la fisiología lagrimal. La reducción de la actividad lipolítica de las exoenzimas bacterianas saprofitas, la inhibición directa de la síntesis de metaloproteasas y de la actividad colagenasa¹⁰⁶ así como de la secreción de mediadores de la inflamación como la interleukina I o del factor de necrosis tumoral alfa,^{107,108} y la presunta actividad antiangiogénica¹⁰⁹ de estos antibióticos son los principales factores que contribuyen a una mejoría clínica en el

ojo seco. La rosácea y la disfunción meibomiana se consideran las indicaciones principales de estos fármacos. No obstante, hasta el momento no tenemos conocimiento de que se hayan realizado estudios aleatorizados a doble ciego que corroboren este extremo.

Otros fármacos inmunomoduladores como el infliximab,¹¹⁰ conocido antifactor de necrosis tumoral alfa, e incluso diversas hormonas sexuales¹¹¹⁻¹¹³, están siendo investigados en la actualidad pero todavía existen múltiples lagunas en este campo que será preciso aclarar antes de la introducción de estos compuestos en la práctica clínica.

En el arsenal farmacológico del ojo seco también se incluyen secretagogos administrados por vía oral como la pilocarpina y la civimelina, cuya eficacia ha sido demostrada en el ojo seco asociado al síndrome de Sjögren.¹¹⁴⁻¹¹⁶ El uso de estos colinérgicos, especialmente la pilocarpina, se encuentra limitado por la gran incidencia de efectos adversos.

Este grupo comprende, además, una miscelánea de fármacos no mediados por el sistema parasimpático cuya función hipersecretora responde a diferentes mecanismos moleculares.

La eledoisina, como la isobutilmetilxantina, aumenta los niveles de nucleótidos cíclicos y ya ha sido utilizada en la práctica clínica extensamente. El dicuafosol (estimulante de los receptores purinérgicos), el ácido 15 S hidroxieicosatetraenoico (15S HETE), la rebamidina o el gefarnato están en proceso de investigación. Los efectos estimuladores de estas moléculas sobre la secreción de mucina han sido comprobados en modelos animales¹¹⁷⁻¹¹⁹ pero su eficacia, aunque los estudios realizados hasta el momento muestran unos resultados prometedores,¹²⁰ todavía no ha sido valorada suficientemente.

Entre los métodos semiinvasivos destacamos la oclusión puntal tanto en su versión temporal (tapones) como en su forma permanente (cauterización, sutura) y diversas modalidades quirúrgicas en los párpados (blefarorrafia, blefaroplastias).¹²¹ Con menos frecuencia se recurre a procedimientos invasivos en casos muy severos en los que los tratamientos mencionados no son suficientes o en los que la

viabilidad del globo está comprometida. Destacamos en este apartado el autotrasplante de la glándula submandibular en la fosa temporal o de glándulas salivares menores a la mucosa conjuntival y la transposición del conducto de Stenon al fondo de saco conjuntival inferior.^{122,123}

El subcomité nombrado por el taller internacional sobre el ojo seco (2007), teniendo en cuenta estas opciones, ha establecido las siguientes recomendaciones protocolarias de acuerdo con el grado de afectación.⁸

Nivel I. Medidas generales ambientales y educativas; higiene palpebral; supresión de medicamentos inhibidores de la secreción lagrimal, si ello es posible, y sustitutos lagrimales

Nivel II. Antiinflamatorios; tetraciclinas, en caso de rosácea o meibomitis; tapones; secretagogos y gafas protectoras.

Nivel III. Suero autólogo; lentes de contacto; oclusión puntal permanente.

Nivel IV. Antiinflamatorios sistémicos y cirugía.

Estas recomendaciones han sido elaboradas para ayudar en la elección entre las distintas opciones, pero es el clínico dotado de experiencia quien en última instancia debe indicar la pauta de tratamiento más adecuada.

El mejor conocimiento de las bases moleculares de este síndrome y el desarrollo de los métodos diagnósticos ayudarán a identificar los componentes y parámetros alterados con mayor precisión. De este modo, se podrá establecer una indicación más exacta de estos fármacos y tratamientos y de otros que puedan surgir en el futuro.

5. Valoración de la prevalencia

Distinguimos dos tipos de estudios de prevalencia:

1. *Estudios de base poblacional*, en los cuales la muestra se obtiene de la población general.
2. *Estudios realizados en poblaciones seleccionadas*, extrapolables únicamente a los sectores poblacionales de origen.

5.1 Estudios de base poblacional

Los primeros estudios epidemiológicos sobre el ojo seco de base poblacional se llevan a cabo en los últimos años de la década de los 80 y en la década de los 90 en Europa, concretamente en los países escandinavos.

Entre estos trabajos destaca el realizado por Jacobsson et al.¹²⁴ en 1989, en una población sueca en la que el 35% de los sujetos de una muestra, constituida por 705 individuos de 52 a 72 años, respondían afirmativamente al menos a una de las siguientes preguntas:

- ¿Nota sensación de arenas en los ojos con frecuencia?
- ¿Se despierta por la noche a causa de una sensación de sequedad en la boca tan intensa que necesita beber agua para aliviarla?

Un pequeño porcentaje de estos sujetos y un número menor de sujetos asintomáticos se sometieron a su vez a diversas pruebas objetivas cuya positividad fue establecida cuando arrojaban los siguientes valores:

- Test de Schirmer ≤ 10 mm
- TBUT ≤ 10 segundos
- Tinción con rosa de bengala ≥ 4 (método de van Bijsterveld)⁵⁵

Los resultados de este estudio mostraron una frecuencia estimada del síndrome del 14,9% (IC95% 7,3-22,6) según los criterios de Copenhague,¹²⁵ que establecen este diagnóstico si así lo indican dos o más de las pruebas objetivas señaladas.

Seis años más tarde, en otra población escandinava, en este caso danesa, se detectaron síntomas de sequedad en el 24% de un total de 499 individuos de edades comprendidas entre los 30 y 60 años.¹²⁶

Al aplicar los criterios de Copenhague a una fracción de los sujetos, como en el estudio sueco anterior, la prevalencia del síndrome se situaba en un 11%, porcentaje que caía a un 5% si la positividad del test de Schirmer se establecía en un valor igual o menor que 5 mm.

También se investigó el síndrome de Sjögren primario, cuyo diagnóstico solamente pudo realizarse en un sujeto (IC95% 0,2-0,8) según los criterios de Copenhague, y en tres sujetos (IC95% 0,6-2,1) según los criterios europeos,¹²⁷ cifras similares a la propuesta por Serán¹²⁸ (0,2%) y por Zhang et al.¹²⁹ (0,33%).

Los trabajos citados, que en su día fueron los más representativos, pueden considerarse los antecesores de los grandes estudios epidemiológicos del ojo seco de base poblacional, investigaciones a mayor escala, con espectros patológicos por lo general más amplios.

Los estudios a los que nos referimos, llevados a cabo en los últimos 10 años, se ubican fundamentalmente en cuatro áreas geográficas: Estados Unidos, Australia, Extremo Oriente e Indonesia (véase Tabla 4.1 en pág. 113).

En el primero de estos trabajos, realizado por Schein et al.⁴³ en 1997 en Maryland (EEUU), conocido con el nombre de Salysbury Eye Evaluation Study (SEE), se determinó el síndrome en el 14,6% de los sujetos de una muestra de 2420 individuos (65% de los elegibles, rango: 65-84, varones: 42%) a través de un cuestionario validado por los autores, el cual se consideró indicativo de la enfermedad cuando al menos uno de los siguientes síntomas: picor, escozor, sensación de arenas, escamas o costras, y ojos pegados al levantarse, se sufrían con frecuencia o todo el tiempo.

Asimismo, en todos los participantes se realizaron pruebas clínicas cuyos resultados fueron los siguientes:

- Test de Schirmer ≤ 5 mm: 11,9%
- Tinción con rosa de bengala ≥ 5 (método de van Bijsterveld)⁵⁵: 11,3%

La concurrencia de síntomas y de signos, puestos en evidencia con las pruebas citadas, se observó en el 3,5% de los sujetos.

Casi simultáneamente, McCarty et al.⁴⁴ en 1998 investigaban la prevalencia del ojo seco en Melbourne (Australia) a través de los síntomas y de pruebas objetivas como en el estudio anterior.

El cuestionario utilizado incluía seis síntomas: malestar, sensación de cuerpo extraño, picor, lagrimeo, sequedad y fotofobia, cuya intensidad en grado severo en al menos uno de ellos fue observada en el 5,5% de los 926 sujetos analizados (82,3% de los elegibles, rango: 40-97, varones: 46,8%).

Los resultados de las pruebas objetivas a las que se sometieron los participantes fueron:

- Test de Schirmer < 8 mm: 16,3% (5% si el nivel de corte se reducía a 5 mm)
- Tinción fluoresceínica (tinción $\geq 1/3$ superficie corneal): 1,5%
- Tinción con rosa de bengala > 3 (método de van Bijsterveld)⁵⁵: 10,8%
- TBUT < 8 s: 8,6%

La prevalencia del síndrome de Sjögren primario, por otra parte, se estimó en un 0,2%.

En 2003 se publica el tercer estudio poblacional en el que se evalúan datos objetivos y subjetivos.¹³⁰ En este estudio, llevado a cabo en Taipei (Taiwán), en el que participaron 1361 sujetos (66% de los elegibles, rango de edad: 65-91, varones: 60,4%) se empleó el cuestionario de Schein⁴³ para diagnosticar a los sujetos sintomáticos los cuales supusieron un 23,5%, porcentaje que se incrementaba hasta un 33,7% al añadir los síntomas lagrimeo y sensación pegajosa en los párpados.

La batería de pruebas realizadas a los participantes reveló los siguientes datos:

- Test de Schirmer \leq 5 mm: 58,4%
- TBUT \leq 10 s: 79,3%
- Tinción fluoresceínica \geq 1: 33,4%
- Meibomitis (telangiectasias o tapones en el borde palpebral): 60,8%

No tenemos conocimiento de otros estudios de base poblacional en los que se empleen pruebas objetivas salvo una investigación, cuyos resultados aún no han sido publicados, llevada a cabo en Valladolid, que comentaremos más adelante. El resto de los estudios de este tipo se focalizan pues únicamente en los síntomas para detectar el síndrome.

El más numeroso, el Beaver Dam Eye Study (BDES),¹³¹ realizado en 2002 en Wisconsin (EEUU), indagaba la enfermedad en una muestra de 3703 sujetos (rango de edad: 48-91, varones: 43%) con una única pregunta:

¿Ha notado sequedad en los ojos durante los últimos 3 meses?

Los resultados de este estudio revelaron que el 14,4% (IC95% 13,3-15,6) de los individuos se identificaba con esta sintomatología.

En 2002, en una población rural de una región tropical: Sumatra (Indonesia), Lee et al.¹³² estudiaron la prevalencia del síndrome en una muestra constituida por 1058 sujetos (84,6 % de los elegibles, rango: 21 en adelante, varones: 47,7%) en la que detectaron síntomas a través del cuestionario de Schein en el 27,5% (IC95% 24,8-30,2)

Chia et al.¹³³ en 2003 estudian, en el entorno de Sydney (Australia), una muestra constituida por 1075 sujetos (91,6% de los elegibles, rango: 50-90, varones: 44,2%) en la que el 16% de los participantes reconocía haber sufrido síntomas de la enfermedad a través de la pregunta:

¿Ha notado sequedad, malestar, picor o sensación de arenas en los ojos en los últimos 12 meses?

Por lo que respecta a España tenemos constancia de un estudio realizado en 270 sujetos mayores de 50 años (mujeres: 58,2%) llevado a cabo por Herreras J et al.¹³⁴ en Valladolid en 2006. La prevalencia del síndrome calculada a partir de las pruebas objetivas a las que se sometieron los participantes fue la siguiente:

- Test de Schirmer < 5 mm: 45,6%
- TBUT < 10 s: 45%
- Tinción fluoresceínica: 13%
- Rosa de bengala: 15,6%
- Test de Schirmer + Rosa de bengala: 7,4%
- Test de Schirmer + TBUT: 24,2%

A pesar de la valiosa información epidemiológica aportada por estos estudios, no proporcionan los datos suficientes para trazar la distribución geográfica del síndrome, ya que extensas áreas como Europa central, los países mediterráneos u otras áreas geográficas como América del Sur o el continente africano no se contemplan en estas investigaciones.

5.2 Estudios en poblaciones seleccionadas

Desde el punto de vista histórico, los estudios de prevalencia del ojo seco nacen en este tipo de poblaciones, concretamente en el entorno asistencial, en Alemania. En 1978, Ruprech¹³⁵ investigaba en este país la presencia de síntomas de la enfermedad en una muestra de 5833 pacientes escogidos al azar. A la pregunta de si tenían sensación de arenas, el 22,8% de las mujeres entre 55 y 59 años y el 11,3% de los hombres entre 45 y 49, rangos de edad en los que respectivamente se observabó la mayor prevalencia, respondían afirmativamente.

Observamos un paréntesis en cuanto a la investigación en este campo hasta 1995. Ese año, en Japón, Hikichi et al.¹³⁶ publican un estudio en el que, dejando a un lado

los síntomas, analizan la concomitancia de la inestabilidad de la película lagrimal y de la tinción positiva con rosa de bengala o fluoresceína en 2127 pacientes escogidos aleatoriamente, en los cuales observaron dichos signos en el 17%.

En 1998, un grupo de investigación canadiense expone los resultados del trabajo más numeroso realizado hasta ese momento en cuanto al tamaño de la muestra.¹³⁷ El reclutamiento de los participantes se llevó a cabo a través del envío de 86.160 cuestionarios a diferentes centros ópticos del país a fin de que fuesen repartidos al azar entre los individuos atendidos en esos establecimientos. El 15,6% de los cuestionarios, esto es, 13.517, fueron cumplimentados y devueltos para su análisis, en el que se detectaron síntomas en el 51,1% de los sujetos portadores de lentes de contacto y en el 21,7% de los no portadores.

En Australia se encontraron síntomas, en un estudio multicéntrico, en el 18,1% de una muestra constituida por 1584 sujetos entre 3 y 98 años.¹³⁸ La prevalencia del ojo seco diagnosticado simultáneamente por los síntomas, la inestabilidad de la película lagrimal y la constatación de lesión epitelial fue del 10,8%.

En este mismo trabajo, publicado en 2000, se analizó la prevalencia desglosada del síndrome. El ojo seco lipodeficiente o disfunción lipídica fue el subtipo más frecuentemente diagnosticado (4%) seguido del epiteliopático (3,1%), el subtipo acuodeficiente (1,7%) y el ojo seco relacionado con la incongruencia párpado-ojo (1,8%).

La prevalencia del ojo seco en relación al síndrome de Sjögren también ha sido analizada en diferentes estudios. En una investigación realizada en Washington en mujeres de una residencia de la tercera edad, Stricklan et al.¹³⁹ diagnosticaron el síndrome en un 2% de las participantes y señalaron un diagnóstico probable en un 12% de ellas. Mathers¹⁴⁰ indicó que aproximadamente el 10% de los pacientes diagnosticados de ojo seco en los hospitales universitarios de Iowa pertenecían al subtipo Sjögren.

En los últimos años el abanico no sólo geográfico sino también étnico se ha ampliado. Sahai et al.,¹⁴¹ en 2005 en un estudio de prevalencia global de menor cuantía muestral, realizado en pacientes mayores de 20 años en la India,

observaron en el 18,4% de los participantes síntomas de ojo seco junto a tinción patológica con verde de lisamina y positividad bien con el test de Schirmer o con el TBUT. En esas mismas fechas, en EEUU, Hom et al.¹⁴² determinan el síndrome con un cuestionario en el 25% de una muestra compuesta por 463 pacientes de origen hispano de edades comprendidas entre los 4 y los 85 años.

Por otra parte, en un estudio publicado en 2006, realizado en 510 pacientes de consulta mayores de 40 años de un hospital tailandés en Bangkok en el que analizaron los síntomas y los signos de la enfermedad en todos los participantes se observó que el 34% presentaban síntomas de ojo seco con el cuestionario de Schein.^{143,43} Las pruebas clínicas mostraron los siguientes resultados:

- Test de Schirmer < 5 mm: 50%
- TBUT < 10 s: 54,7%
- Tinción fluoresceínica: 6,6%

Los estudios analizados en este apartado, en poblaciones seleccionadas, arrojan datos de prevalencia más elevados (véase Tabla 4.1 y 4.2 en pág. 113 y 114). Su aportación más relevante no corresponde, sin embargo, de acuerdo con un criterio generalizado, a estos datos, sino a la concurrencia de otros cortejos concomitantes tales como los factores de riesgo a los que haremos alusión a continuación.

5.3 Prevalencia según factores individuales

En este apartado contemplamos tres aspectos concretos de carácter individual: la raza, el sexo y la edad.

Respecto a la raza, solamente dos estudios analizan específicamente esta variable. En el primero, Schein et al.⁴³ no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre caucásicos, que suponían el 85% de los participantes, y afroamericanos. En el segundo, llevado a cabo en trabajadoras sanitarias, Shaumburg et al.,⁴⁵ en una muestra en la que el 95% eran caucásicas, el 2,2% afroamericanas, el 1,3% asiáticas, el 1% hispanas, el 0,3% aborígenes americanas

y el 0,2% de raza indeterminada, detectaron síntomas en una proporción que casi doblaba a la observada en caucásicas, en mujeres de origen asiático y en hispanas.

Si comparamos los distintos estudios de base poblacional (Figura 1.4) se aprecian también cifras de prevalencia mayores en poblaciones asiáticas (cuyos valores giran en torno al 30%), que en caucásicas (que no superan el 20% en general), lo cual parece confirmar la mayor susceptibilidad de la raza oriental a padecer esta patología.

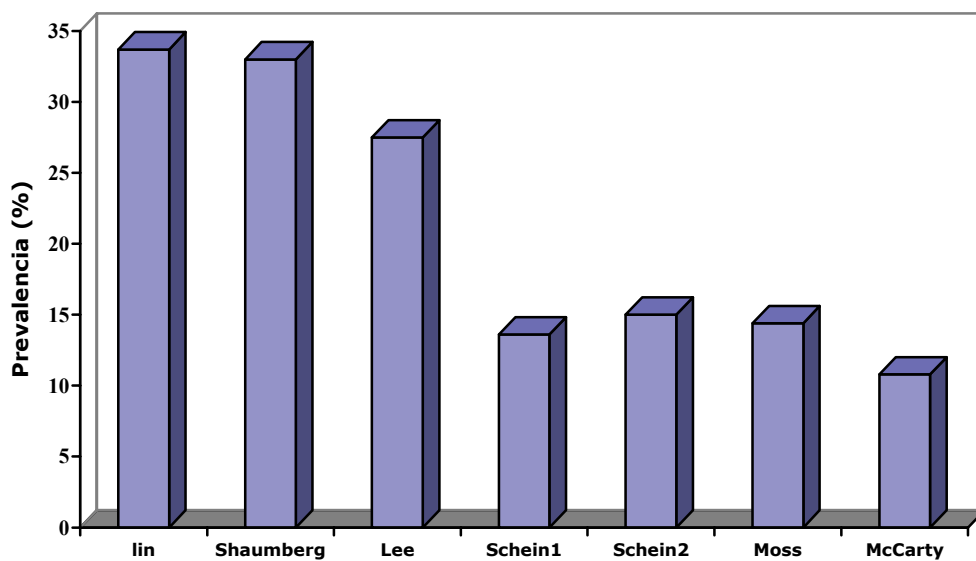


Figura 1.4 Prevalencia de síntomas de ojo seco en diferentes razas en estudios poblacionales

Schein1: prevalencia en afroamericanos; Schein2: prevalencia en caucásicos.

En cuanto al sexo, no existe una prevalencia definida de esta afección en los estudios poblacionales. La relativa disparidad de resultados en este tipo de estudios queda reflejada en la figura 1.5, donde tanto en la investigación sueca¹²⁴ como en la llevada a cabo en Maryland⁴³ no se manifiestan diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, en contraposición al estudio de McCarty et al.⁴⁴, el realizado en Taiwán¹³⁰ y el de Moss et al.,¹³¹ en los cuales sí se observan estas diferencias a favor de las mujeres, y el llevado a cabo en Indonesia,¹³² que confiere un predominio de los síntomas en los varones.

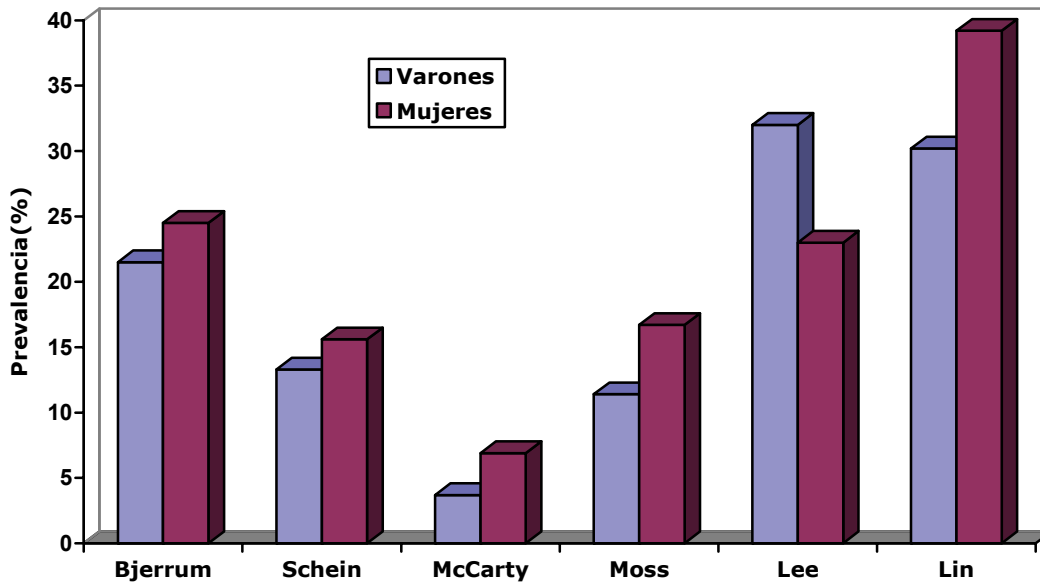


Figura 1.5 Prevalencia de síntomas de ojo seco según el sexo en estudios poblacionales

Las indagaciones no poblacionales, no obstante, se pronuncian mayoritariamente a favor de un predominio del sexo femenino, aunque no unánimemente. Hikichi et al.¹³⁶ observan una diferencia entre mujeres y varones, a favor de las primeras, de más de 10 puntos. En los análisis preliminares de los estudios realizados por Shaumburg et al.⁴⁵ y por Christen et al.¹⁴⁴ se detecta una prevalencia mayor en el sexo femenino en todos los grupos de edad. Los estudios realizados en ópticas muestran igualmente una prevalencia mayor en las mujeres: Caffery et al.¹³⁷ encuentran el cuádruple de casos en el sexo femenino, mientras Albeitz¹³⁸ señala la mayor prevalencia del subtipo acuodeficiente en este sector poblacional. Por el contrario, en el estudio realizado en EEUU en sujetos de origen hispano no se observa inclinación alguna por ninguno de los sexos.¹⁴²

En cuanto a los signos, solamente una prueba objetiva, la tinción con rosa de bengala, ha mostrado diferencias significativas, a favor de las mujeres, en uno de los estudios.⁴⁴

En relación a la edad, se observa por lo general una prevalencia mayor de los síntomas en ancianos (Figura 1.6), aunque esta asociación con el envejecimiento no es estadísticamente significativa en todos los estudios.

Introducción

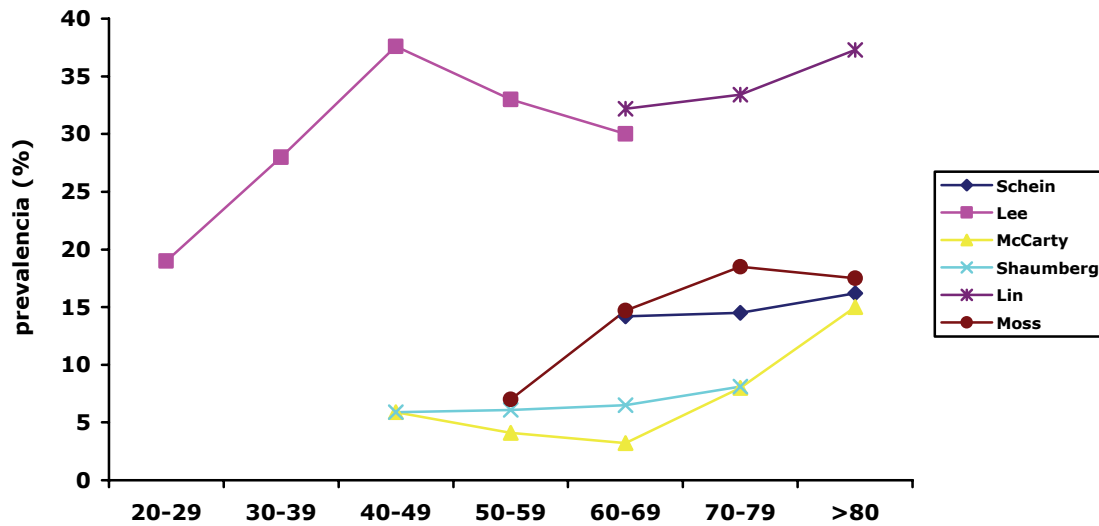


Figura 1.6 Prevalencia de síntomas de ojo seco según la edad en estudios Poblacionales

Los estudios de Maryland⁴³ o el llevado a cabo en Taiwán,¹³⁰ realizados en mayores de 65 años, son ejemplos en los que no fue posible verificar este factor de riesgo. Sin embargo, investigaciones de mayor rango etario, como la realizada en Melbourne⁴⁴ o la llevada a cabo en trabajadoras sanitarias,⁴⁵ la relación de esta afección con la edad es la norma salvo raras excepciones.

Moss et al.¹⁴⁵ encontraron, en el único estudio de incidencia del ojo seco realizado hasta la fecha, en una cohorte de 2414 sujetos, un incremento del número de casos a los cinco años de un 10,7% en sujetos de 48 a 59 años y de un 17,9% en mayores de 80.

5.4 Evaluación de otros factores

Además de los ya comentados, se manejan otros factores de riesgo de diversa índole cuyo análisis ofrece resultados no siempre concordantes entre los distintos estudios.

Entre los factores oculares se han estudiado diversas afecciones como la disfunción meibomiana, el pterigium, la alergia, los traumatismos, la cirugía o el uso de lentes de contacto.

La disfunción meibomiana, provocada por una alteración cuantitativa o cualitativa de la secreción lipídica,^{40,146} es responsable de la sequedad observada en múltiples patologías. En la alergia la propia inflamación de la mucosa, pero también los fármacos sistémicos administrados para reducir la sintomatología, ocasionan las alteraciones lagrimales detectadas en este trastorno.¹⁴⁷

Respecto al pterigium, el análisis comparativo de los estudios de prevalencia no arroja resultados concluyentes en cuanto a su asociación con el ojo seco.^{132,133,143}

La cirugía de la catarata ofrece peores resultados y una mayor tasa de complicaciones cuando se realiza en pacientes diagnosticados de ojo seco, especialmente los que sufren enfermedades autoinmunes concomitantes.¹⁴⁸ La denervación corneal ocasionada en esta intervención, además del tratamiento tópico postoperatorio, son los agentes causales más frecuentemente relacionados con este trastorno en la bibliografía consultada.¹⁴⁹

La cirugía refractiva se considera igualmente un factor de riesgo por la misma razón que la cirugía de la catarata, pero en este caso los trabajos publicados no sólo hacen referencia a la mayor tasa de complicaciones relacionadas con el diagnóstico previo de ojo seco sino también al desarrollo del síndrome tras la cirugía.¹⁵⁰⁻¹⁵²

El uso de lentes de contacto se ha relacionado con el ojo seco en diversos estudios realizados en ópticas. Hikichi et al.¹³⁶ detectaron síntomas de ojo seco en el 30% de los portadores, pero otros autores refieren porcentajes incluso mayores. Doughty¹⁵³ señala una prevalencia del 50% mientras que Begley et al.¹⁵⁴ encuentran síntomas

compatibles con este diagnóstico hasta en el 80% de los usuarios de lentes de contacto atendidos en estos centros ópticos.

En la población general sin embargo estas cifras no son tan llamativas. En el estudio de Moss et al.,¹³¹ de base poblacional, la prevalencia del ojo seco entre los portadores de lentes de contacto alcanza solo un 15,3%, frente a un 12,8% en los no portadores.

Respecto a las enfermedades generales, la artritis,^{44,131,133} el asma,¹³³ la gota,¹³³ la hepatitis C,¹⁵⁷ la sarcoidosis y la diabetes mellitus^{133,158} son las que ofrecen una mayor convergencia en cuanto a su aceptación como factor de riesgo en el estudio bibliográfico realizado.

La enfermedad injerto contra huésped es motivo, asimismo, de sequedad ocular. La destrucción de las glándulas lagrimales y la cicatrización conjuntival detectadas como consecuencia de la sensibilización de los linfocitos T provenientes del donante contra estos tejidos ocasiona las deficiencias acuosas mucínicas y lipídicas detectadas en esta patología.¹⁵⁶

La radioterapia aplicada en el entorno del aparato ocular también disminuye el número de células caliciformes conjuntivales⁷⁶ y provoca ojo seco de diversa consideración.¹⁵⁵

En cuanto a fármacos de uso habitual, Moss et al.¹³¹ no encontraron asociaciones estadísticamente significativas con el ojo seco tras el análisis de un amplio grupo entre los que se incluían inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, alfa y beta bloqueantes, antieméticos, ansiolíticos, reserpina metildopa, parasimpaticomiméticos, bloqueantes de los canales del calcio, y diuréticos.

En cambio, Chia et al.¹³³ encontraron una asociación estadísticamente significativa con los antidepresivos y con los corticoides, mientras que Doughty et al.¹⁵³ la encontraron con los antihipertensivos.

La terapia hormonal sustitutiva (THS) en las pacientes menopáusicas ofrece mayor consenso en su consideración de factor de riesgo de la enfermedad. En un estudio realizado en más de 39.000 mujeres la prevalencia del ojo seco era del 5,93% en las que no tomaban THS, frente al 6,67% en las que sí estaban sometidas a este tratamiento.¹⁵⁹ En este mismo estudio se comprobó prospectivamente, tras un periodo de seguimiento de 3 años, que la prevalencia del ojo seco aumentaba significativamente en las pacientes sometidas a este tratamiento (OR_a 1,16 IC95% 1,09-1,24).

Lin et al.¹³⁰ en China y Chia et al.¹³³ en Australia ratifican estos resultados en sus investigaciones, en las que observan una asociación del ojo seco a este tipo de tratamiento con una odds ratio de 1,28 y de 1,7 respectivamente.

Con respecto al consumo de alcohol los datos disponibles son contradictorios. Moss et al.¹³¹ relacionan el ojo seco con el consumo excesivo de alcohol en el pasado, pero no con el consumo reciente. En el estudio llevado a cabo en Sydney (Australia), por el contrario, el consumo moderado se comportaba como factor protector.¹³³

El consumo de tabaco tampoco ofrece datos de los que se puedan extraer conclusiones. Tanto Lee et al.¹³² como Moss et al.¹³¹ asocian este hábito al ojo seco. Sin embargo, en los trabajos de McCarty et al.⁴⁴ y de Chia et al.¹³³ no se observa esta asociación.

Entre los factores ambientales, aparte de la contaminación ambiental cuyos efectos perjudiciales sobre la superficie ocular han sido demostrados en un trabajo reciente,¹⁶⁰ ocupa un lugar destacado la humedad relativa del aire.

En un estudio japonés realizado en el entorno laboral se observó que el ojo seco mostraba una prevalencia más alta en Tokio que en otros lugares.¹³⁶ Los autores lo interpretaron no sólo como consecuencia de la permanencia continuada frente a la pantalla del ordenador, sino también en relación al bajo grado de humedad ambiental.

El bajo grado de humedad es, según los autores de un estudio llevado a cabo en pilotos de aviación, la razón por la cual se observa una prevalencia del ojo seco mucho mayor durante el vuelo,¹⁶¹ ya que dicha circunstancia higrométrica concurre habitualmente en las cabinas de estos medios de transporte.

Este mismo motivo es el propuesto en el estudio realizado en Wisconsin (EEUU) para explicar los mayores índices de prevalencia observados en los meses fríos, cuando los sistemas de calefacción están a pleno rendimiento, en los que se repite la circunstancia precedente.¹³¹

McCulley et al.¹⁶² corroboran estas observaciones clínicas en un estudio en el que demuestran el aumento de la evaporación lagrimal al disminuir la humedad relativa del aire.

Finalmente, debemos señalar que diversos factores entre los que destaca las dietas ricas en ácidos grasos omega 3,^{163,164} pero entre los que también podemos citar la hipercolesterolemia, la ingesta de cafeína y, en algunos estudios el consumo de alcohol,^{131,133} se comportan de forma inversa, es decir, como factores protectores frente al síndrome.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio

Este es un estudio de prevalencia (transversal) sobre base poblacional, diseño prototípico de la epidemiología descriptiva en el que una comunidad o una muestra representativa de ésta es estudiada en un momento dado.

2. Población de referencia

2.1. Marco geográfico

El área sanitaria de O Salnés (Figuras 2.1 y 2.2), correspondiente a la población objeto de nuestro estudio, está situada en el noroeste de la provincia de Pontevedra, en el margen meridional de la ría de Arousa, y representa una de las 11 demarcaciones geográficas en las que se estructura territorialmente la sanidad en la Comunidad Autónoma de Galicia (Ley 9/2003, de 9 de diciembre, de ordenación sanitaria). Abarca una extensión de 169,5 Km² y comprende los municipios de Catoira, Vilagarcía de Arousa, Vilanova de Arousa, Cambados, Ribadumia y A Illa de Arousa, todos ellos pertenecientes a la comarca de O Salnés, salvo Catoira, que forma parte de la comarca de Caldas.

La orografía de la zona está dominada por el valle de O Salnés, depresión tectónica surcada por el río Ulla al que acoge hasta su desembocadura. Rodeando esta llanura se encuentran macizos montañosos de escasa altitud y poco pronunciados que alcanzan la cota máxima, 640 metros, en el monte Xiabre, en el municipio de Vilagarcía de Arousa. La vegetación está conformada por arbustos, matorrales y pequeños bosques de pinos y eucaliptos con especies arbóreas autóctonas aisladas, esencialmente robles y castaños. La ría, componente paisajístico principal de este entorno natural, está limitada por un litoral con numerosas playas de arena fina y pequeñas ensenadas, y encierra islas e islotes, alguno de éstos importantes reservas de fauna, sobre todo de aves, y flora propias del lugar.

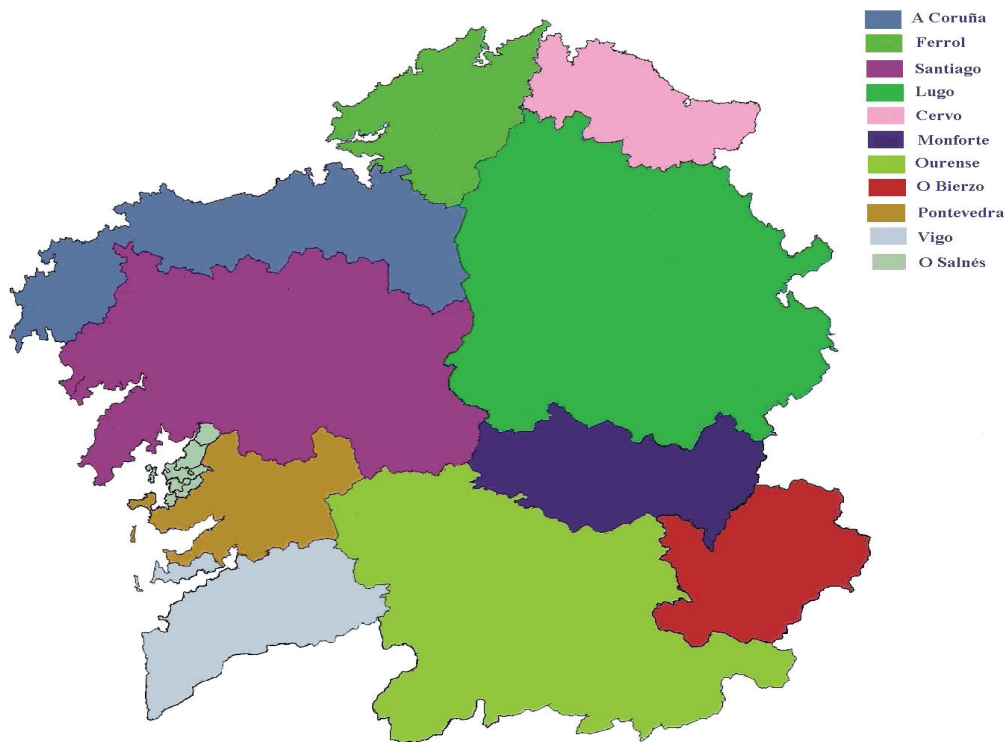


Figura 2.1 Áreas sanitarias de Galicia

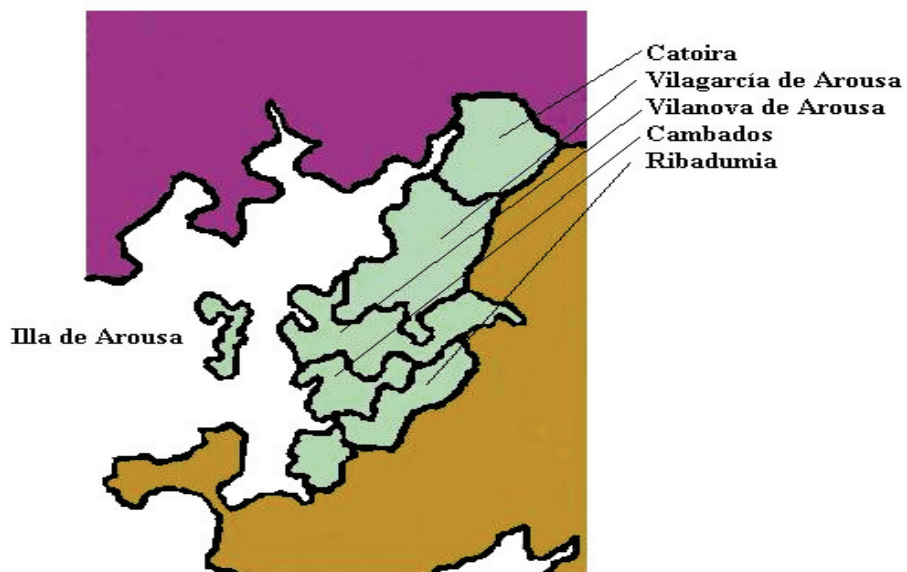


Figura 2.2 Área sanitaria de O Salnés

Presenta un clima de tipo oceánico húmedo caracterizado por las abundantes lluvias (1300-1600 m³) concentradas en los meses de invierno, y por las suaves temperaturas a lo largo de todo el año con valores medios anuales alrededor de los 15°C y tendencia a la calidez estival (20-25°C).

La actividad económica, diversificada, muestra un notable dinamismo. El sector terciario, el cual agrupa actividades variadas no directamente productivas, está representado fundamentalmente en esta área sanitaria por el comercio, la banca, servicios administrativos y el turismo. En el sector secundario, que engloba las actividades que utilizan y transforman las materias primas, destacan la construcción, las fábricas de materiales dedicados a este fin y la industria del mar, protagonizada por las empresas conserveras. El sector primario está integrado por las actividades que aprovechan directamente los recursos naturales. La explotación marítima a través del marisqueo, la pesca y el cultivo de bivalvos en las bateas o viveros flotantes y la producción vinícola, histórica en la comarca y con denominación de origen (Rías Baixas) constituyen los principales exponentes de esta actividad económica.

2.2. Análisis demográfico

La población del área de O Salnés, según el padrón municipal de habitantes (PMH 2005), era a 1 de enero de 2005 de 72.735 habitantes, el 51% de los cuales estaba representado por las mujeres. Este porcentaje se incrementaba hasta el 59% al contemplar únicamente a los mayores de 40 años, sector poblacional objeto de nuestro estudio. La densidad demográfica, calculada a partir de estos datos padronales, ascendía a 430 habitantes por km², superior a las demás áreas sanitarias de Galicia.

En la pirámide por edades y sexo (Figura 2.3), referida a esas mismas fechas, se observa un marcado envejecimiento pero no se detectan, salvo por la leve ventaja numérica de los menores de 15 sobre los mayores de 64 años, diferencias importantes con respecto a la misma pirámide referida a Galicia, en la cual esta ventaja se manifiesta pero de manera inversa.

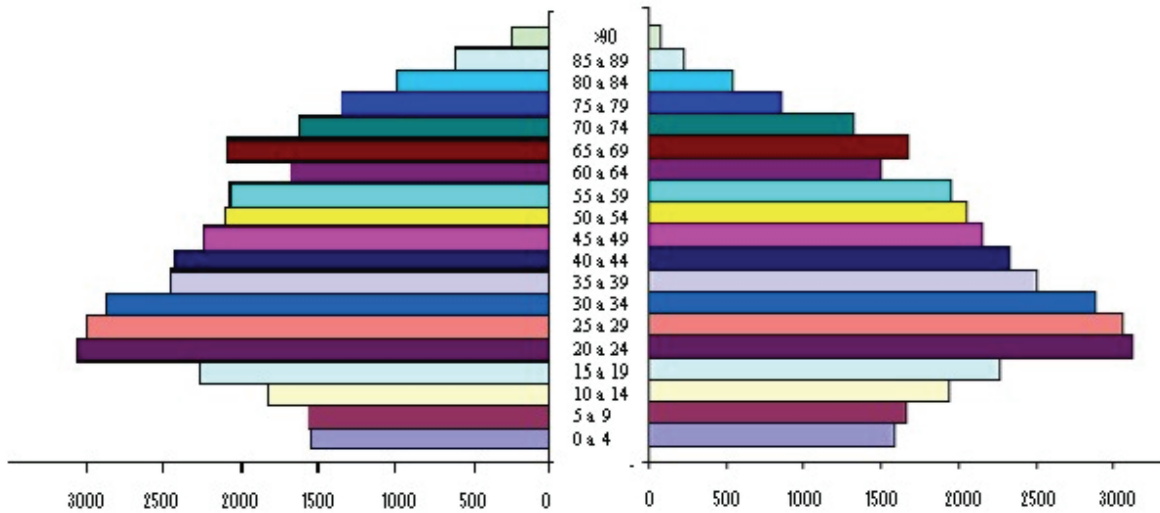


Figura 2.3 Distribución de la población por edad y sexo en el área sanitaria de O Salnés

Fuente: elaboración propia a partir de datos del IGE (2005)

La distribución geográfica de la población es desigual. Como se desprende de la observación del gráfico (Figura 2.4), casi la mitad de los habitantes se concentran en el municipio vilagarciano, motor social y económico de la zona.

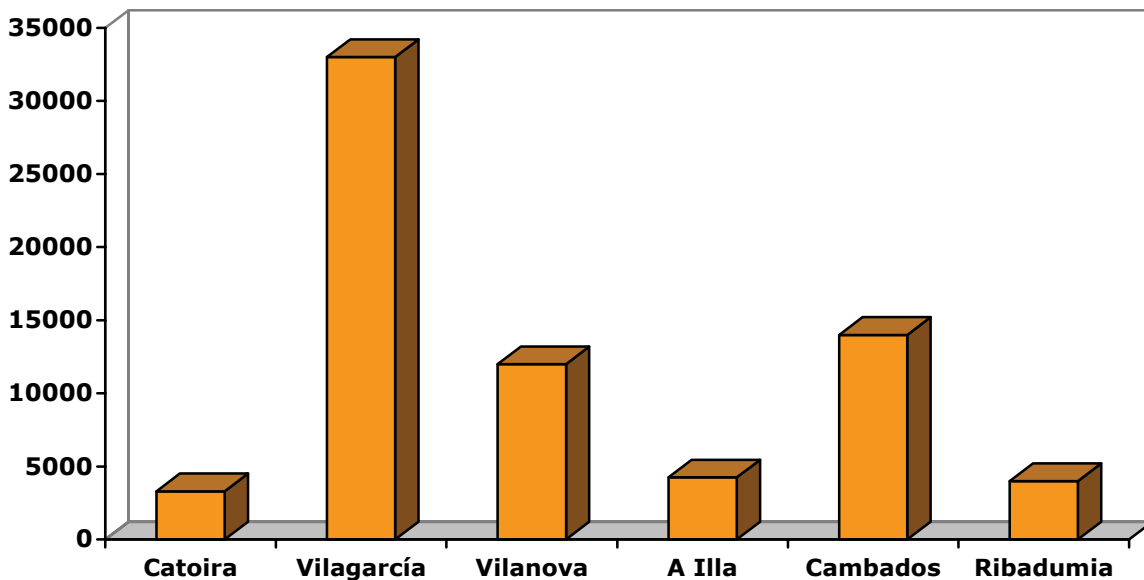


Figura 2.4 Distribución geográfica de la población del área sanitaria de O Salnés

Fuente: elaboración propia a partir de datos del IGE (2005)

Adopta, además, un patrón dispersivo común al conjunto de la comunidad autónoma, reflejado por el gran número de núcleos poblacionales contabilizados en esta área sanitaria, 157 según el Instituto Gallego de Estadística (IGE 2005). Estas entidades, característicamente frecuentes en Galicia, se definen como grupos independientes de al menos 10 edificaciones dispuestas organizadamente, habitadas por más de 50 personas

Desde el punto de vista evolutivo, se advierte una tendencia al aumento demográfico, reflejada por el lento, pero continuo, crecimiento detectado en los últimos años, que difiere del estancamiento demográfico observado en el conjunto de la comunidad autónoma (Tabla 2.1). Las variables responsables de este incremento poblacional son tanto el saldo vegetativo, diferencia entre el número de nacimientos y el número de defunciones, favorable en el área de O Salnés pero desfavorable en Galicia, como el saldo migratorio, diferencia entre el número de individuos procedentes del exterior que se instalan en el área y el número de individuos del área que mudan su residencia, favorable en ambas áreas geográficas.

Tabla 2.1 Tasas de crecimiento poblacional

	1998	2005	Tasa crecimiento
Galicia	2.724544	2762198	1,38
Pontevedra	906298	938311	3,5
O Salnés	69596	72735	4,5

Fuente: elaboración propia a partir de datos del IGE

En cuanto al nivel de formación y de estudios medio, debemos señalar que se corresponde con el nivel primario. La tasa de analfabetismo, mayor en los grupos de edad avanzada, ronda el 1% en los hombres y se aproxima al 3% en las mujeres (IGE 2001).

La distribución por sectores de la población ocupada del área (Tabla 2.2) muestra una preponderancia del sector terciario, en continua expansión debido en gran medida al turismo, en auge en la zona y con una fracción de la población cada vez

mayor dedicada a esta actividad. El mayor peso de este sector se repite a nivel municipal en todas las demarcaciones salvo en A Illa de Arousa, donde el sector primario, en concreto la pesca, representa el sector mayoritario. Curiosamente, es en este municipio y en Cambados, los menos industrializados, donde el paro es más bajo. La tasa de desempleo (12,5%) (IGE 2001) afecta en todos los municipios principalmente a las mujeres y supera globalmente a la media gallega.

Tabla 2.2 Distribución de la población ocupada del área sanitaria de O Salnés por sectores

	Agricultura	Pesca	Industria	Construcción	Servicios	Total
	n	n	n	n	n	n
Cambados	229	1202	1186	824	2297	5738
Catoira	16	10	512	178	563	1279
A Illa	8	1382	233	178	456	2257
Ribadumia	169	20	460	313	705	1667
Vilagarcía	137	575	2470	1620	7485	12287
Vilanova	253	551	888	755	1646	4093
Total	812	3740	5749	3868	13152	27321

Fuente: elaboración propia a partir de datos del IGE

En resumen, el área de O Salnés, con una población cercana a los 73.000 habitantes y con una superficie de casi 170 km², constituye el área sanitaria de mayor densidad demográfica de Galicia. Presenta, igualmente, la más alta tasa de crecimiento pero esto no es suficiente para modificar de manera sustancial la pirámide de edad que muestra un envejecimiento similar al del conjunto de la comunidad autónoma. El nivel de formación y de estudios medio se corresponde con el nivel primario y la tasa de desempleo, superior a la media gallega, afecta principalmente a las mujeres. En cuanto a la actividad económica, destacan desde el punto de vista de la población ocupada el turismo, la construcción y la pesca.

3. Selección y tamaño de la muestra

Los sujetos de estudio se seleccionaron por *muestreo aleatorio estratificado por grupos de edad desde los 40 años* a partir de las listas de tarjeta sanitaria que son actualizadas constantemente, comprenden a más del 95% de la población e incluyen nombre, fecha de nacimiento, dirección y teléfono.

Para cada grupo de edad, constituido por décadas, seleccionamos el mismo número de sujetos: 225, a excepción del grupo correspondiente a los mayores de 80 años para el cual seleccionamos 255 debido a que se trataba de un grupo de mayor amplitud de edad y porque presuponíamos una menor tasa de respuesta.

A todos los sujetos seleccionados se les envió una carta en la que se explicaba brevemente en qué consistía el estudio y se les invitaba a participar en él. A fin de confirmar dicha participación y concertar una cita para efectuar las pruebas y exploraciones pertinentes, intentamos contactar telefónicamente con todos ellos, insistiendo un mínimo de cuatro veces y a distintas horas del día en los casos en los que comunicaba o no contestaban.

Los *criterios de inclusión* se ajustaron estrictamente a los criterios de selección:

- Sujetos mayores de 40 años elegidos aleatoriamente
- Residencia en el área geográfica de O Salnés

Los *criterios de exclusión* se concretaron de la siguiente manera:

- Residencia fuera del área en el momento del estudio
- Incapacidad física o psíquica para participar en el estudio
- Patología ocular aguda

Del total de la muestra, constituida por 1155 sujetos, se excluyeron, al aplicar estos criterios, 76 individuos con deficiencias psíquicas o enfermedades crónicas graves con importantes dificultades para el desplazamiento; 85 sujetos ilocalizables; 36 personas que habían fallecido y 21 que residían fuera del área en el momento del estudio (Tabla 2.3).

Tabla 2.3 Datos de los individuos no elegibles

Edad (años)	No elegibles n	Éxitos n	Ilocalizables n	Ausentes n	Enfermos n
40-49	33	1	23	5	4
50-59	23	1	13	5	4
60-69	37	2	26	3	6
70-79	41	6	10	3	22
>80	84	26	13	5	40

El número de sujetos elegibles tras esta criba inicial quedó reducido a 937, de los que 654 aceptaron y finalmente participaron en el estudio. Este tamaño muestral, presuponiendo una prevalencia del ojo seco del 20% y para un error tipo I del 5%, es suficiente para que el error en la estimación de la prevalencia, objetivo principal de estudio, sea inferior al 2,5%.

El *índice de participación* fue similar en todos los grupos salvo en el de los mayores de 80 años, que fue menor. El número de individuos elegibles, también fue menor en este grupo (Tabla 2.4).

Tabla 2.4 Índices de participación por grupos de edad

Edad (años)	Población n	Muestra n	Elegibles n	Participantes n	Tasa participación (%)
40-49	9445	225	192	144	75,0
50-59	8161	225	202	139	68,8
60-69	6767	225	188	128	68,1
70-79	5984	225	184	132	71,7
≥ 80	3292	255	171	111	64,9
Total	33649	1155	937	654	69,8

La edad media (DE) de los participantes fue de 63,6 (14,4) años (rango de edad entre 40 y 96 años). Los individuos del sexo masculino supusieron el 37,2% de los casos (243) y los del sexo femenino, el 62,8 % (411).

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad, sexo o residencia (urbana o rural) entre los sujetos elegibles que participaron en el estudio y los que no lo hicieron.

4. Variables analizadas

Las variables estudiadas en el protocolo, cuyos valores se codificaron numéricamente para su posterior tratamiento informático, fueron las siguientes:

4.1 Datos demográficos

- *Edad* (en años) y *sexo* (hombre, mujer).
- *Nivel de estudios*

Se registró el nivel de estudios máximo completado por el sujeto, para lo cual se establecieron cuatro categorías:

Sin estudios
Estudios primarios (enseñanza general básica)
Estudios secundarios (bachillerato, formación profesional o similar)
Estudios universitarios

- *Situación laboral*

Tuvimos en cuenta la dedicación laboral de todos los sujetos de estudio y distinguimos entre aquéllos que la desarrollaban *al aire libre*, como los profesionales del mar (pescadores, mariscadores o rederos), labradores o

empleados de la construcción (albañiles, peones, pintores) y los que trabajaban *en recintos cerrados*.

Asimismo, reseñamos los casos en que se trataba de sujetos inactivos (jubilados, desempleados, incapacitados).

4.2 Uso de lentes de contacto

Se registró el tipo de lentes de contacto, el número de horas diarias de porte y la antigüedad de uso, en años.

4.3 Uso de ordenadores

Se consideró esta circunstancia cuando la permanencia ante la pantalla del ordenador superaba las 10 horas semanales.

4.4 Hábitos higiénico-dietéticos

Indagamos selectivamente sobre el consumo de tabaco y la ingesta de bebidas alcohólicas.

- *Consumo de tabaco*. Se contemplaron tres categorías:

No fumador

Fumador moderado

Fumador excesivo

Para ser considerado fumador el individuo tenía que haber consumido 1 ó más unidades tabáquicas (cigarrillos, pipa, puros etc.) al día durante el último mes. A los sujetos que fumaban más de 9 cigarrillos al día se les consideró fumadores excesivos y moderados a los que no superaban esta cifra.

- *Ingesta de bebidas alcohólicas*

El consumo etílico se midió en gramos de etanol consumidos al día, teniendo en cuenta que un vaso de vino, una copita de licor y una jarra mediana de cerveza, unidades similares, equivalen a 10 g de etanol cada una. Clasificamos a los participantes en:

No bebedores

Bebedores moderados

Bebedores excesivos

Se consideró bebedor moderado cuando el consumo no llegaba a los 40 g y excesivo si se superaba esta cantidad.

4.5 Menopausia

Registramos la edad a la que se había producido y si estaba o había estado a tratamiento con terapia hormonal sustitutiva.

4.6 Antecedentes patológicos personales

Diferenciamos entre enfermedades oculares y enfermedades generales y constatamos la ingesta habitual de fármacos.

- *Enfermedades oculares*

Indagamos sobre la eventualidad de cualquier enfermedad ocular que pudiesen padecer los sujetos de estudio y, en todos los casos, verificamos los diagnósticos previos y la afectación unilateral o bilateral de las patologías e intervenciones que a continuación se detallan.

Glaucoma

Causticación

Penfigoide ocular

Tracoma

Herpes ocular
Cirugía refractiva
Cirugía de la catarata
Cirugía del glaucoma
Cirugía menor de la conjuntiva o los párpados

- *Enfermedades generales*

Preguntamos a los sujetos si habían sido diagnosticados de alguna patología general, especialmente las indicadas en el siguiente listado:

Rosácea
Síndrome de Steven Johnson
Alergia ambiental
Diabetes (antigüedad del diagnóstico)
Enfermedad de Graves-Basedow
Enfermedad de Parkinson
Parálisis del VII par
Cardiopatía isquémica
Arritmia cardíaca
Enfermedades autoinmunes:

Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, poliarteritis nodosa, enfermedad de Wegener, tiroiditis de Hashimoto, cirrosis hepatobiliar crónica, neumonitis intersticial linfocítica, púrpura trombocitopénica, hipergammaglobulinemia, fenómeno de Raynaud, nefritis intersticial

- *Consumo de fármacos*

Recogimos los tratamientos farmacológicos, oculares y de otra índole, de uso habitual y prolongado, a los que estaban siendo sometidos los participantes.

4.7 Cuestionario

Utilizamos el cuestionario validado para el diagnóstico del ojo seco, confeccionado por Schein et al.⁴³, el cual incluye las siguientes preguntas:

1. ¿Tiene sensación de arenas en los ojos?
2. ¿Tiene sensación de sequedad en los ojos?
3. ¿Tiene sensación de ardor en los ojos?
4. ¿Se le enrojecen los ojos?
5. ¿Se le forman costras en las pestañas?
6. ¿Se le pegan los párpados?

Para cada pregunta los sujetos de estudio debían elegir una de las siguientes respuestas:

- 1) Nunca
- 2) Raramente (al menos una vez cada 3-4 meses)
- 3) Algunas veces (al menos una vez cada 2-4 semanas)
- 4) Con frecuencia (al menos una vez a la semana)
- 5) Todo el tiempo

Para verificar la idoneidad de este cuestionario la comprensión de las preguntas fue sometida a valoración en una población aleatorizada, con resultados positivos.

4.8 Pruebas diagnósticas

4.8.1 Test de Schirmer. Test de aclaramiento de fluoresceína. Índice de función lagrimal.

Realizamos el test de Schirmer y el test de aclaramiento de forma simultánea, tal y como describen Vico et al.,⁷¹ para lo cual se siguió el siguiente procedimiento:

En primer lugar se instiló una gota de colirio de fluoresceína al 0,5% y oxibuprocaina al 0,4% en el fondo de saco inferior. A nivel práctico esta solución se

obtiene añadiendo 0,5 ml de fluoresceína a un envase de 3 ml con 2,5 mg de fluoresceína y 4 mg de oxibuprocaina (Colircusí Fluotest ®, Alcon, España).

Tras un periodo de cinco minutos, suficiente para que el volumen lagrimal retornase a sus valores basales, se colocaron unas tiras de papel de filtro estandarizadas (Schirmer plus®, Gecis, Francia) en la unión del tercio externo con los dos tercios internos del párpado inferior, emplazamiento en el que permanecieron, igualmente, durante cinco minutos.

Una vez cumplido el tiempo señalado, las tiras de papel de filtro se retiraron y, después de medir la porción humectada (en mm), resultado del test de Schirmer, se dejaron secar 15 minutos, antes de efectuar la lectura de la dilución del colorante, resultado del test de aclaramiento. Dicha dilución se obtenía por comparación con una escala de colores calibrada cuyos valores comprendían las siguientes fracciones de dilución: 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128 y 1/256 (Figura 2.5).

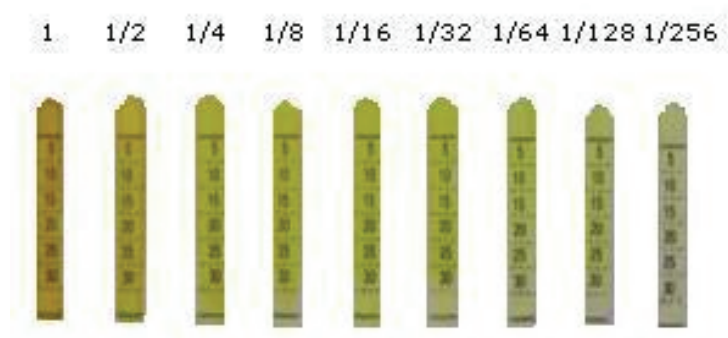


Figura 2.5 Escala de diluciones de fluoresceína

Durante el intervalo en que la tira permaneció en el párpado se pidió a los participantes que mantuviesen los ojos abiertos parpadeando normalmente, con la mirada dirigida hacia delante y ligeramente hacia arriba. En los casos en los que se observó lagrimeo excesivo, de carácter irritativo, se interrumpió la prueba para repetirla minutos más tarde.

Calculamos el índice de función lagrimal, cociente resultante de dividir el valor del test de Schirmer por la fracción de dilución de fluoresceína.

4.8.2 Test de ruptura de la película lagrimal (Tear Break Up Time: TBUT)

Instilamos una gota de colirio de fluoresceína al 1% (Colircusí Fluoresceína®, Alcon, España) en el fondo de saco inferior y después de que el sujeto, a nuestro requerimiento, parpadease varias veces, medimos -bajo control biomicroscópico y con luz azul cobalto- el tiempo transcurrido desde la apertura de los párpados hasta la detección de las primeras manchas de desecación en la película lagrimal. Registramos la media de tres de estas medidas efectuadas sucesivamente tras la instilación de una única gota de colorante.

4.8.3 Tinción con colorantes vitales: fluoresceína y rosa de bengala

Observamos la tinción con fluoresceína inmediatamente después de la realización del TBUT, bajo control biomicroscópico, con luz azul cobalto, y la interpretamos según el siguiente esquema: (1) nula o ausente; (2) leve, cuando abarcaba menos de un tercio de la superficie corneal; (3) moderada, si se extendía entre un tercio y la mitad, y (4) severa, si ocupaba al menos la mitad de dicha superficie. También registramos el eventual patrón de tinción en casos de epitelopatía punteada superficial: inferior, interpalpebral, superior o difusa.

Empleamos tiras impregnadas con 1,5 mg de rosa de bengala (Rose Glo™, HUB Pharmaceuticals, USA), que, una vez humedecidas con solución salina balanceada y puestas en contacto con la superficie de la conjuntiva palpebral inferior, liberan el colorante. La metodología seguida incluyó el uso previo de anestesia, ya que este compuesto es irritante y produce molestias, y la indagación biomicroscópica con luz aneritra que facilita la visualización de las áreas coloreadas. Para evaluar los resultados de la tinción utilizamos la puntuación de van Bijsterveld,⁵⁵ que considera tres segmentos en la superficie ocular expuesta: córnea, conjuntiva nasal y conjuntiva temporal, a los que otorga de 0 a 3 puntos según la intensidad de las lesiones (Figura 2.6).

El resultado de la prueba, valor numérico entre 0 y 9, representa la suma de las puntuaciones expuestas por cada uno de los segmentos señalados.

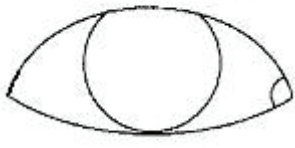
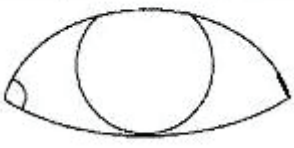
OD			OI		
Conjuntiva temporal	Córnea	Conjuntiva nasal	Conjuntiva nasal	Córnea	Conjuntiva temporal
A	B	C	C	B	A
					
A	B	C	C	B	A
0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Puntuación total = A+B+C =			Puntuación total = C+B+A =		

Figura 2.6 Puntuación de van Bijsterveld

4.9 Examen biomicroscópico

Se realizó un examen biomicroscópico sistematizado de la superficie ocular con una lámpara de hendidura Takagi, SM30, en el que se buscaron signos relacionados con los distintos subtipos clínicos del síndrome y también signos no encuadrables en un subtipo concreto pero indicativos de la enfermedad o consecuencia de ésta. El examen se concretó en las exploraciones que a continuación se indican:

- Exploración palpebral

Valoramos signos de meibomitis: secreción seboreica o pastosa, tapones, atrofia o chalazion, y signos de blefaritis anterior: collarettes, costras, eccema, aglutinación de las pestañas, hiperemia del borde libre, madarosis y triquiasis, así como signos relacionados con alteraciones morfológicas o funcionales del párpado: ectropion, entropión, hiperlaxitud, dermatochalasia, proptosis, lagofthalmus, fenómeno de Bell y pérdida de sustancia.

Asimismo, comprobamos, selectivamente, el estado de los puntos lagrimales: patentes, epitelizados o evertidos.

- Exploración de la película lagrimal

Buscamos la presencia de detritus, lípidos anormales o espuma en la película lagrimal.

- Exploración conjuntival

Los signos contemplados en este apartado fueron: borrado de surcos lacunares, cicatrización subtarsal, simbléfaron, papilas, folículos, redundancia, hiperemia, quemosis y depósitos de calcio. También fueron registrados los casos con pterigium o pinguéculas.

- Exploración corneal

Verificamos la presencia de filamentos, neovascularización, distrofia epitelial, depósitos de hierro, depósitos vorticilatos, infiltrados subepiteliales y queratopatía en banda, además de EPS, alteración recogida a través del test de tinción con fluoresceína ya descrito en el apartado correspondiente.

- Otras exploraciones

Buscamos depósitos de material pseudoexfoliativo en el iris, borde de la pupila y en la cápsula anterior del cristalino, en condiciones normales y bajo dilatación pupilar.

Revisamos el fondo del ojo y verificamos la existencia de degeneración macular asociada a la edad (DMAE), categorizada en cuatro subtipos: drusas duras, drusas blandas, DMAE atrófica y DMAE exudativa. Asimismo, buscamos en los sujetos diabéticos signos de retinopatía o edema macular clínicamente significativo.

Además, a todos los sujetos se les midió la tensión ocular con el tonómetro de aplanación de Goldman.

5. Criterios diagnósticos

Los sujetos se consideraron sintomáticos cuando al menos uno de los síntomas analizados en el cuestionario (sensación de arenas, sequedad, ardor/quemazón, costras en los párpados, enrojecimiento, ojos pegajosos) se presentaba con frecuencia o todo el tiempo.

Las pruebas clínicas fueron consideradas indicativas de signos de la enfermedad cuando arrojaron los valores referidos a continuación:

- Test de Schirmer ≤ 5 mm
- Test de ruptura de la película lagrimal ≤ 10 segundos
- Tinción con rosa de bengala ≥ 3 puntos
- Test de aclaramiento $\leq 1/8$
- Índice de función lagrimal ≤ 74
- Tinción con fluoresceína ≥ 1 punto

Se estableció el diagnóstico de *ojo seco* ante la presencia simultánea de síntomas y al menos un signo de la enfermedad detectado con las pruebas clínicas (no se tuvieron en cuenta en este diagnóstico el test de aclaramiento ni el índice de función lagrimal).

Diagnosticamos *disfunción meibomiana* en los casos en los que observamos dos o más de los siguientes signos: secreción seboreica o pastosa, tapones, atrofia, chalazion o hiperemia del borde libre.

6. Recogida de datos

Las pruebas y exploraciones se realizaron en dos sesiones.

- 1ª sesión

A los sujetos convocados, en torno a diez, se les reunió en un aula del Hospital do Salnés donde se les explicó las características del estudio y las exploraciones que

se pretendía llevar a cabo para luego solicitarles su autorización para incluirlos en la investigación.

A los sujetos que, tras estas explicaciones, decidieron participar, les entregamos para su cumplimentación el cuestionario diagnóstico con los síntomas de la enfermedad.

Más tarde, se llevaron a cabo el test de Schirmer y el test de aclaramiento de fluoresceína.

Por último, se concertó con cada participante una segunda visita para realizar el resto de la exploración programada.

- 2ª sesión

Comenzamos con una *entrevista* en la que se recogieron los datos demográficos y los antecedentes patológicos personales.

A continuación, se llevó a cabo el examen biomicroscópico con la realización de las pruebas en orden de menor a mayor invasibilidad. Empezamos por la medida del menisco lagrimal y la exploración de los párpados y del segmento anterior del globo. A continuación realizamos las tinciones con fluoresceína primero, para medir el tiempo de ruptura de la película lagrimal, y después con rosa de bengala para evaluar, junto con el primer colorante, el grado de lesión epitelial. Finalmente como parte integrante de toda exploración oftalmológica medimos la tensión ocular y revisamos el fondo de ojo.

Esta parte del estudio se realizó de forma ciega, es decir, sin información alguna acerca de los resultados obtenidos tras las pruebas practicadas en la primera fase: cuestionario, test de Schirmer y test de aclaramiento de fluoresceína.

El tiempo global de examen para cada participante fue de 25-30 minutos.

Todas las pruebas y exploraciones se llevaron a cabo en las instalaciones del Hospital do Salnés, siempre en el mismo lugar y con el mismo utillaje. La primera

parte del estudio fue conducida por el personal facultativo del Servicio de Oftalmología de dicho hospital. La segunda parte fue realizada siempre por el facultativo responsable del estudio.

7. Consideraciones éticas

El presente estudio, cuyo protocolo se elaboró conforme a las directrices de la Unión Europea y a la legislación española vigente, fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia en fecha 29 de abril de 2005.

Todos los investigadores se atuvieron a los principios éticos en investigación en seres humanos plasmados en la Declaración de Helsinki. Previamente a la inclusión de cualquier persona en el estudio se le solicitó, como adelantamos en otro apartado de este capítulo, el consentimiento informado, confeccionado según las pautas marcadas en el artículo 10 de la Ley General de Sanidad de 1986, con la garantía de que sus datos personales se mantendrían siempre en absoluta confidencialidad.

Al finalizar las exploraciones comunicamos a los participantes los resultados del examen y les entregamos un pequeño informe con los datos más relevantes. Asimismo, les informamos sobre la conveniencia, en su caso, de un seguimiento específico o de un tratamiento determinado ante cualquier anomalía ajena a la patología objeto de estudio detectada en dicho examen.

8. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan en medias y en sus intervalos de confianza al 95%. Las variables cualitativas se expresan mediante frecuencias absolutas y en porcentajes. La prevalencia de las diferentes condiciones se expresa en porcentajes (y en sus intervalos de confianza al 95%), y son ponderadas siguiendo el diseño del estudio.

Para verificar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos *con* y *sin* ojo seco, en el caso de variables cualitativas se utilizó la prueba de chi cuadrado (con la corrección de Yates). En el caso de comparación de variables continuas, se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Para valorar la correlación entre variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearsman.

Al objeto de hallar la concordancia entre las distintas pruebas diagnósticas se utilizó el coeficiente Kappa. Landis y Koch propusieron unos márgenes para valorar el grado de concordancia en función de este índice: insignificante (0-0,2), bajo (0,2-0,4), moderado (0,4-0,6), bueno (0,6-0,8) y excelente (0,8-1).¹⁶⁵

A fin de estimar la asociación entre el ojo seco y las variables de estudio se construyeron modelos de regresión logística binaria. En estos modelos de regresión la edad fue introducida en la ecuación como una variable continua, mientras que las demás variables (categóricas) fueron introducidas y codificadas como “0” (ausente o no) ó “1” (presente o sí). Si las variables tenían más de dos categorías, se crearon variables dummy, tomando como categoría de referencia la más baja.

A partir de los modelos de regresión, y a través de sus coeficientes, calculamos las odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza al 95%, tanto brutas (ORc), como ajustadas por edad y sexo (ORa).

Dado que en el proceso de selección los individuos fueron elegidos a través de un muestreo estratificado por grupos de edad, y en el que su número no era proporcional al número de individuos que componían la población de referencia, en todos los análisis se tuvo en cuenta el diseño del estudio. Para ello, se desarrollaron ponderaciones que compensaban tanto el muestreo estratificado como la asignación no proporcional.¹⁶⁶ Con este propósito, para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico Stata (StataCorp, College Station, USA) y se consideraron estadísticamente significativas las pruebas con valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

1. Características sociodemográficas

La prevalencia estimada de las características sociodemográficas investigadas se expone en la tabla 3.1.

Tabla 3.1 Características sociodemográficas

Hombres	37,6 (33,9-41,5)
Nivel de estudios	
Sin estudios	30,7 (28,0-33,6)
Primarios	34,4 (31,0-38,1)
Secundarios	27,5 (24,6-30,7)
Universitarios	7,4 (5,5-9,8)
Profesión	
En recintos cerrados	63,3 (59,8-66,7)
Al aire libre	16,8 (13,9-19,6)
Inactivos	19,9 (17,3-22,6)
Consumo de alcohol	
No bebedor	48,0 (44,1-51,8)
Bebedor moderado	42,2 (38,4-46,1)
Bebedor excesivo	9,8 (7,8-12,4)
Consumo de tabaco	
No fumador	66,8 (63,1-70,2)
Fumador moderado	7,4 (5,5-9,8)
Fumador excesivo	25,8 (22,6-29,4)
Menopausia (THS)	75,0 (72,3-77,5) 5,6 (3,4-9,0)
Uso de ordenadores	14,1 (11,6-17,0)
Portador LC	1,7 (1,0-3,2)

Los resultados se presentan en porcentajes con intervalos de confianza al 95% entre paréntesis

THS: terapia hormonal sustitutiva; LC: lentes de contacto

El análisis de estos datos revela un predominio franco del sexo femenino (62,4%, IC95% 58,7-66,1), un porcentaje destacable de individuos sin estudios (30,7%, IC95% 28,0-33,6) y, en el aspecto laboral, una proporción importante de profesiones desarrolladas al aire libre (16,8 %, IC95% 13,9-19,6).

Resultados

En relación al consumo de alcohol, el porcentaje de no bebedores (48%, IC95% 44,1-51,8) es casi equivalente al de bebedores (52%, IC95% 46,2-58,5) en contraposición a lo que sucede con el tabaquismo, cuya prevalencia (33,2%, IC95% 28,1-39,2) se ve ampliamente superada por la prevalencia de la ausencia de dicho hábito (66,8%, IC95% 63,1-70,2).

Cabe resaltar el hecho de la baja tasa de terapia hormonal sustitutiva (5,6%, IC95%3,4-9,0) en el colectivo de las mujeres postmenopáusicas.

2. Sujetos con síntomas y signos

Debemos indicar tras el análisis de los datos obtenidos que la mayor parte de los sujetos diagnosticados con pruebas objetivas no refieren síntomas, mientras que más de la mitad de los sujetos sintomáticos cumplen, además, algún criterio objetivo (Tabla 3.2).

Tabla 3.2 Sujetos con síntomas y signos de ojo seco

	Sintomáticos n = 124	Asintomáticos n = 495	
Número de signos			
0	49 (39)	260 (53)	309
1	46 (37)	156 (31)	202
2	23 (19)	47 (9)	70
3	5 (4)	28 (6)	33
4	1 (1)	4 (1)	5

Las cifras representan el número de sujetos con sus porcentajes entre paréntesis

De los sujetos diagnosticados con métodos objetivos (310), solamente un sujeto refiere síntomas y presenta, al mismo tiempo, todos los signos estudiados.

3. Prevalencia según criterios diagnósticos

De acuerdo con los criterios diagnósticos manejados, la prevalencia estimada del ojo seco en la población estudiada es del 11,0% (IC95% 8,6-13,3).

La prevalencia de los síntomas y signos a partir de las distintas pruebas practicadas en el estudio se expone en la tabla 3.3.

Tabla 3.3 Prevalencia del ojo seco y de los síntomas y signos de ojo seco

	Prevalencia *
Ojo seco	11,0 (8,6-13,3)
Cuestionario positivo	18,4 (15,4-21,3)
Test de Schirmer \leq 5 mm	37,0 (33,2-40,7)
TBUT \leq 10 s	15,6 (12,7-18,5)
Tinción fluoresceínica \geq 1	7,0 (4,9-8,9)
Tinción con rosa de bengala \geq 3	13,0 (10,3-15,6)
Test de aclaramiento	41,5 (37,8-45,1)
IFL	41,5 (37,9-45,0)

Los cifras expuestas representan porcentajes, con los correspondientes intervalos de confianza al 95% entre paréntesis

* Valores ponderados

TBUT: tear breakup time (tiempo de rotura de la película lagrimal); IFL: índice de función lagrimal

Como podemos observar, destaca la gran disparidad de resultados y la alta prevalencia de la positividad del test de Schirmer (37,0% IC95% 33,2-40,7), del test de aclaramiento (41,5% IC95% 37,8-45,1) y del IFL (41,5% IC95% 37,9-45,0) en comparación con los otros métodos diagnósticos manejados.

4. Prevalencia de los síntomas

La prevalencia de los síntomas en los sujetos analizados responde a los siguientes porcentajes (Tabla 3.4):

Tabla 3.4 Prevalencia de los síntomas de ojo seco

	Prevalencia*
Sensación de arenas	8,0 (6,0-10,1)
Enrojecimiento**	8,5 (6,4-10,7)
Ojos pegajosos	4,0 (2,6-5,5)
Sequedad	6,2 (4,3-8,1)
Ardor	7,5 (5,4-9,5)
Costras**	8,0 (6,0-10,1)

Los cifras expuestas representan porcentajes, con los correspondientes intervalos de confianza al 95% entre paréntesis

* Valores ponderados

** Estos *signos* se incluyen en el apartado de *síntomas* porque son referidos por el sujeto explorado y no objetivados por el clínico

Del análisis de los síntomas podemos destacar una mayor prevalencia del enrojecimiento (8,5% IC95% 6,4-10,7) seguido a corta distancia de la sensación de arenas (8,0% IC95% 6,0-10,1) y costras en las pestañas (8,0% IC95% 6,0-10,1).

Hemos de reseñar que si bien las costras y el enrojecimiento son signos, se consideran en el apartado de síntomas porque son referencias del sujeto entrevistado y no constataciones clínicas.

5. Prevalencia según la edad

Se detecta una asociación estadísticamente significativa del ojo seco ($p<0,001$) así como de los síntomas de la enfermedad ($p<0,001$) con la edad. Ambas variables presentan un incremento sustancial a partir de los 60 años en las mujeres, con una posterior estabilización en las más envejecidas, como queda expuesto en la tabla 3.5.

Las pruebas objetivas, sin embargo, no aportan diferencias etarias estadísticamente significativas salvo en el caso del rosa de bengala (Figura 3.1).

Destaca el pico exhibido por el test de Schirmer en la séptima década en las mujeres (50,3% IC95% 39,2-60,8).

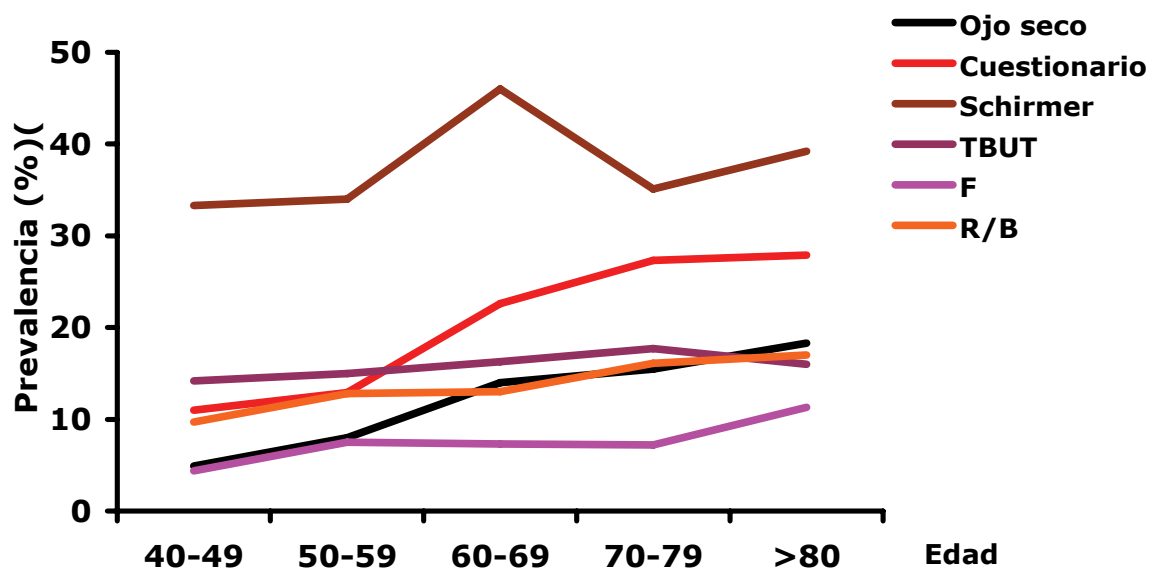


Figura 3.1 Prevalencia del ojo seco según la edad

TBUT: tear breakup time (tiempo de rotura de la película lagrimal); F: tinción fluoresceínica; R/B: tinción con rosa de bengala

Tabla 3.5 Prevalencia* del ojo seco y de los síntomas y signos de ojo seco según la edad y el sexo

	Ojo seco n=619	Cuestionario n=654	Schirmer ≤ 5 n=650	TBUT ≤ 10 n=619	F ≥ 1 n=619	R/B ≥ 3 n=619
Prevalencia	11,0 (8,6-13,3)	18,4 (15,4-21,3)	37,0 (33,2-40,7)	15,6 (12,7-18,5)	7,0 (4,9-8,9)	13,0 (10,3-15,6)
Mujeres						
Edad (años)						
40-49	11,9 (8,8-15,1)	21,8 (17,9-25,8)	37,1 (32,4-41,9)	17,0 (13,2-20,9)	7,2 (4,7-9,9)	11,8 (8,5-15,0)
	3,6 (0,0-7,6)	10,1 (3,9-16,4)	31,8 (22,1-41,5)	15,7 (7,8-23,5)	6,0 (0,9-11,1)	9,7 (3,3-16,2)
50-59	9,0 (2,6-15,3)	17,3 (9,1-25,5)	35,8 (25,4-46,2)	19,2 (10,5-27,9)	6,4 (1,0-11,8)	11,5 (4,5-18,6)
60-69	16,7 (8,4-25,0)	29,3 (19,5-39,1)	50,3 (39,2-60,8)	20,5 (11,6-29,4)	7,7 (1,8-13,6)	11,5 (4,5-18,6)
70-79	17,7 (9,3-26,1)	31,7 (21,7-41,7)	30,8 (20,8-40,9)	13,9 (6,3-21,5)	7,6 (1,8-13,4)	12,6 (5,4-19,9)
≥ 80	20,5 (11,4-29,7)	31,2 (20,9-41,4)	39,2 (28,2-50,2)	15,1 (6,9-23,2)	10,9 (3,9-18,0)	16,4 (8,0-24,8)
Varones						
Edad (años)						
40-49	9,0 (5,3-12,6)	12,5 (8,3-16,6)	36,6 (30,4-42,8)	12,8 (8,5-17,2)	6,4 (3,3-9,6)	15,0 (10,4-19,7)
50-59	7,8 (0,5-15,2)	12,7 (3,9-21,5)	34,5 (22,0-47,1)	11,8 (2,9-20,6)	2,0 (1,8-5,7)	9,8 (1,6-17,9)
60-69	5,4 (0,0-11,4)	7,0 (0,4-13,6)	32,1 (19,9-44,3)	9,1 (1,5-16,7)	9,1 (1,5-16,7)	14,5 (5,2-23,8)
70-79	8,9 (0,6-17,2)	10,9 (1,9-19,8)	39,1 (25,1-53,2)	8,9 (0,6-17,2)	6,7 (0,6-13,9)	15,5 (5,0-26,1)
≥ 80	13,6 (3,5-23,7)	18,4 (7,6-29,1)	42,8 (29,1-56,6)	22,7 (10,4-35,0)	6,8 (0,6-14,2)	22,7 (10,4-35,0)
	15,1 (0,3-27,2)	20,6 (7,1-34,0)	39,4 (22,9-55,9)	18,2 (5,1-31,2)	12,1 (1,1-23,1)	18,2 (5,1-31,2)

Los cifras expuestas representan porcentajes, con los correspondientes intervalos de confianza al 95% entre paréntesis

* Valores ponderados

TBUT: tear breakup time (tiempo de rotura de la película lagrimal); F: tinción fluoresceínica; R/B: tinción con rosa de bengala

6. Prevalencia según el sexo

El análisis de los datos en relación al sexo no muestra diferencias estadísticamente significativas respecto al ojo seco pero sí en cuanto a los síntomas ($p < 0,001$), que afectan en mayor proporción a las mujeres (el 21,8% IC95% 17,9-25,8 de las mujeres presenta síntomas, frente a un 12,5% IC95% 8,3-16,6 de los varones). Esta correspondencia, sin embargo, no se observa con las pruebas objetivas (Tabla 3.5, Figura 3.2).

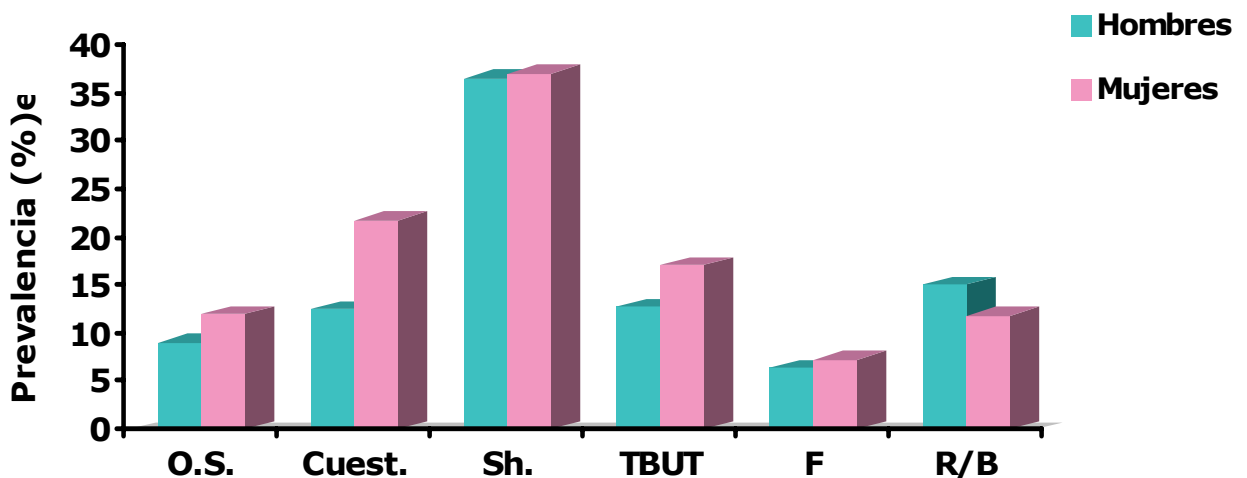


Figura 3.2 Prevalencia del ojo seco según el sexo

O.S: ojo seco; Cuest: cuestionario; Sh: Schirmer; TBUT: tear breakup time (tiempo de rotura de la película lagrimal); F: tinción fluoresceínica; R/B: tinción con rosa de bengala

7. Evaluación de otros factores

7.1 Prevalencia en relación con características sociodemográficas

Con respecto a la relación entre el ojo seco y las características sociodemográficas analizadas (Tabla 3.6), podemos decir que no se observan asociaciones estadísticamente significativas destacables salvo con la inactividad laboral (OR_c 1,90 IC95% 1,11-3,26), si bien dicha significación se pierde, al igual que sucede con la menopausia (OR_c 6,69 IC95% 1,58-28,21), cuando se ajusta por edad.

Resultados

Tabla 3.6 Características sociodemográficas y su relación con el ojo seco expresada en porcentajes y en odds ratios con intervalos de confianza al 95%

	No ojo seco	Ojo seco	OR _c	OR _a
Edad	59,5 (59,0-59,9)	66,6 (63,8-69,3)	1,04 (1,02-1,05)	1,04 (1,02-1,05)
Mujeres	61,7 (57,5-65,8)	69,0 (57,1-78,7)	1	1
Hombres	38,3 (34,2-42,5)	31,0 (21,3-42,9)	0,73 (0,42-1,25)	0,75 (0,44-1,31)
Nivel de estudios				
Sin estudios	29,7 (26,7-32,8)	34,9 (25,2-46,0)	1	1
Primarios	33,1 (29,3-37,1)	43,2 (32,3-54,8)	1,11 (0,64-1,92)	1,68 (0,94-3,01)
Secundarios*	29,9 (26,5-33,5)	13,5 (7,0-24,5)	0,38 (0,17-0,87)	0,94 (0,38-2,33)
Universitarios	7,3 (5,3-10,0)	8,4 (3,6-18,6)	0,98 (0,35-2,70)	2,13 (0,73-6,22)
Profesión				
En recintos cerrados	63,7 (59,8-67,4)	58,2 (46,9-68,8)	1	1
Al aire libre	18,5 (15,4-21,9)	10,6 (5,3-20,2)	0,63 (0,28-1,42)	0,60 (0,27-1,34)
Inactivos*	17,9 (15,2-20,9)	31,1 (22,0-42,0)	1,90 (1,11-3,26)	1,23 (0,66-2,28)
Consumo alcohol				
No bebedor	48,7 (44,5-52,9)	46,0 (34,8-57,6)	1	1
B. moderado	41,1 (37,0-45,3)	48,2 (36,9-59,6)	1,24 (0,74-2,07)	1,05 (0,61-1,81)
B. excesivo	10,2 (7,9-13,1)	5,8 (2,2-14,5)	0,60 (0,20-1,77)	0,64 (0,19-2,07)
Consumo tabaco				
No fumador	66,4 (62,4-70,1)	71,7 (59,8-81,2)	1	1
F. moderado	8,5 (6,3-11,2)	1,7 (0,2-11,1)	0,19 (0,02-1,38)	0,33 (0,04-2,42)
F. excesivo	25,2 (21,7-29,0)	26,5 (17,3-38,3)	0,97 (0,54-1,74)	1,80 (0,82-3,96)
Menopausia*	72,0 (68,8-75,1)	94,5 (81,0-98,6)	6,69(1,58-28,21)	3,73(0,79-17,69)
(THS)	5,4 (3,0-9,3)	2,6 (0,4-16,3)	0,47 (0,06-3,78)	0,69 (0,08-5,78)
Uso ordenadores	15,0 (12,2-18,2)	8,6 (3,7-18,9)	0,53 (0,21-1,37)	1,10 (0,39-3,10)

OR_c: odds ratio cruda; OR_a:odds ratio ajustada por edad sexo; B: bebedor; F: fumador; THS: terapia hormonal sustitutiva; LC: lentes de contacto

Las cifras expuestas representan porcentajes, con los correspondientes intervalos de confianza al 95% entre paréntesis

* OR_c con $p < 0,05$ ** OR_a con $p < 0,05$

Por el contrario, se muestra como factor de protección la existencia de estudios secundarios (OR_c 0,38 IC95% 0,17-0,87) aunque, de la misma manera, se anula su significación estadística al ajustarlo por edad y sexo.

7.2 Prevalencia en relación con patologías oculares

En este apartado observamos una asociación estadísticamente significativa con la disfunción meibomiana (OR_c 2,12 IC95%1,29-3,48), la obstrucción puntal (OR_c 1,83 IC95%1,07-3,14), el glaucoma (OR_c 2,61 IC95%1,04-6,53) y el síndrome pseudoexfoliativo (OR_c 2,26 IC95%1,09-4,66), pero este tipo de asociación, al ajustarla por edad y sexo, solamente se mantiene con la disfunción meibomiana (OR_a 1,81 IC95%1,10-3,10).

Tabla 3.7 Patologías oculares y su relación con el ojo seco expresada en porcentajes y en odds ratios con intervalos de confianza al 95%

	No ojo seco	Ojo seco	OR _c	OR _a
D. M.*' **	28,5 (24,9-32,4)	45,8 (34,8-57,2)	2,12 (1,29-3,48)	1,81 (1,10-3,10)
Pterigium	5,5 (3,9-7,6)	9,4 (4,6-18,1)	1,79 (0,78-4,13)	1,41 (0,60-3,35)
Pinguécula	48,0 (43,7-52,2)	47,5 (36,2-59,0)	0,98 (0,60-1,61)	0,94 (0,57-1,58)
Obstrucción puntal*	16,2 (13,7-19,0)	26,1 (17,8-36,6)	1,83 (1,07-3,14)	0,98 (0,52-1,84)
Traumatismo	3,3 (2,1-5,2)	3,7 (1,2-11,0)	1,11 (0,31-3,96)	1,25 (0,34-4,56)
Glaucoma*	3,3 (2,1-5,0)	8,1 (3,8-16,5)	2,61 (1,04-6,53)	1,78 (0,66-4,75)
PSX*	5,8 (4,4-7,6)	12,2 (6,8-21,1)	2,26 (1,09-4,66)	1,16 (0,50-2,66)
DMAE	3,1 (2,1-4,6)	6,8 (2,7-15,7)	2,25 (0,80-6,31)	1,42 (0,42-4,83)
RD	1,6 (0,8-3,0)	2,7 (0,7-10,0)	1,70 (0,37-7,86)	1,36 (0,30-6,11)
Cirugía previa				
Catarata	5,4 (4,0-7,2)	10,5 (5,6-18,7)	2,04 (0,96-4,34)	1,16 (0,51-2,64)
Glaucoma	0,7 (0,3-1,7)	0,8 (0,1-5,7)	1,18(0,14-10,10)	0,67 (0,08-5,55)

OR_c: odds ratio cruda; OR_a:odds ratio ajustada por edad y sexo; DM: disfunción meibomiana, PSX: síndrome pseudoexfoliativo; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; RD: retinopatía diabética

Las cifras expuestas representan porcentajes, con los correspondientes intervalos de confianza al 95% entre paréntesis

* OR_c con $p < 0,05$ ** OR_a con $p < 0,05$

7.3 Prevalencia en relación con patologías generales

Observamos una relación estadísticamente significativa con la rosácea (OR_c 3,19 IC95%1,20-8,51) y con la hipertensión arterial (OR_c 1,83 IC95%1,11-2,29). Sin embargo, esta asociación solo pudo corroborarse, al ajustar por edad y sexo, con la rosácea (OR_a 3,49 IC95%1,24-9,78).

Tabla 3.8 Patologías generales y su relación con el ojo seco expresada en porcentajes y en odds ratios con intervalos de confianza al 95%

	No ojo seco	Ojo seco	OR _c	OR _a
Rosácea**	3,1 (1,9-5,0)	9,2 (4,2-19,0)	3,19 (1,20-8,51)	3,49 (1,24-9,78)
Alergia ambiental	6,1 (4,2-8,6)	5,4 (1,8-15,3)	0,89 (0,26-2,99)	1,43 (0,40-5,08)
Diabetes	12,7 (10,3-15,6)	17,5 (10,3-28,1)	1,45 (0,75-2,80)	1,22 (0,61-2,44)
HTA*	33,8 (30,3-37,5)	48,3 (37,2-59,6)	1,83 (1,11-2,99)	1,15 (0,66-1,99)
E. de Graves	0,8 (0,3-2,2)	1,5 (0,2-9,8)	1,83 (0,20-16,27)	2,04(0,23-17,63)
Parkinson	0,7 (0,3-1,7)	1,5 (0,2-9,8)	2,00 (0,24-16,72)	1,23(0,12-12,71)
EPOC	6,6 (4,9-8,9)	7,7 (3,7-15,5)		0,77 (0,32-1,88)
E. autoinmunes	2,9 (1,7-4,8)	4,1 (1,3-12,2)	1,41 (0,38-5,18)	1,72 (0,45-6,50)
AR	1,1 (0,4-2,5)	2,5 (0,6-10,2)	2,43 (0,44-13,48)	3,03(0,55-16,59)

OR_c: odds ratio cruda; OR_a:odds ratio ajustada por edad y sexo; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AR: artritis reumatoide
Las cifras expuestas representan porcentajes, con los correspondientes intervalos de confianza al 95% entre paréntesis

* OR_c con $p < 0,05$ ** OR_a con $p < 0,05$

7.4 Prevalencia en relación con tratamientos farmacológicos

Tras el análisis del amplio listado de fármacos utilizados por los sujetos entrevistados se aprecia una asociación estadísticamente significativa con los antiulcerosos (OR_c 2,79 IC95%1,28-6,10) y con los antagonistas de los receptores de la angiotensina (OR_c 2,08 IC95%1,02-4,22) pero una vez más esta presunta asociación deja de ser estadísticamente significativa al ajustarla por edad y sexo (Tabla 3.9).

Al margen de estas consideraciones que nos ocupan, podríamos señalar como dato anecdótico la gran frecuencia del consumo de benzodiazepinas (el 13,8% IC95%11,2-16,9 de los afectados de ojo seco y el 18,9% IC95%11,4-29,6 de los sujetos sanos refieren este tratamiento) y de hipolipemiantes (el 12,7% IC95% 10,3-15,5 de los afectados de ojo seco y el 19,6% IC95%12,2-30,0 de los sujetos sanos consumen estos fármacos).

Tabla 3.9 Tratamientos farmacológicos y su relación con el ojo seco expresada en porcentajes y en odds ratios con intervalos de confianza al 95%

	No ojo seco	Ojo seco	OR _c	OR _a
Antiepilépticos	0,7 (0,3-1,9)	3,0 (0,7-11,2)	4,16 (0,74-23,27)	4,36 (0,72-26,54)
Antiulcerosos*	4,6 (3,2-6,6)	12,0 (6,4-21,2)	2,79 (1,28-6,10)	1,89 (0,79-4,55)
AINE	5,7 (4,1-8,0)	5,7 (2,3-13,6)	1,00 (0,36-2,75)	0,79 (0,26-2,36)
Antihistams.	1,4 (0,7-2,8)	0,8 (0,1-5,7)	0,59 (0,07-4,69)	0,46 (0,06-3,49)
Corticoides	3,3 (2,1-5,2)	5,1 (2,1-11,9)	1,57 (0,56-4,39)	1,31 (0,49-3,50)
Benzodiacepinas	13,8(11,2-16,9)	18,9 (11,4-29,6)	1,45 (0,76-2,74)	1,11 (0,55-2,25)
IRS	4,6 (3,1-6,7)	4,7 (1,5-13,6)	1,02 (0,30-3,48)	0,83 (0,22-3,18)
Hipolipems.	12,7(10,3-15,5)	19,6 (12,2-30,0)	1,68 (0,91-3,10)	1,25 (0,67-2,35)
Antiandrógs.	0,7 (0,3-1,6)	2,4 (0,6-9,3)	3,26 (0,62-17,10)	2,22 (0,34-14,57)
THS	2,6 (1,5-4,4)	5,1 (1,7-14,5)	1,99 (0,55-7,16)	2,47 (0,65-9,39)
β-adrenérgicos	3,0 (1,9-4,7)	5,6 (2,3-12,9)	1,91 (0,68-5,35)	1,56 (0,57-4,26)
Diuréticos*	8,2 (6,4-10,5)	11,0 (5,9-19,5)	1,37 (0,66-2,86)	0,69 (0,30-1,55)
β-bloqueantes	5,0 (3,4-7,1)	5,0 (1,8-12,6)	1,00 (0,34-2,98)	0,92 (0,31-2,75)
ACC	6,5 (5,0-8,6)	12,5 (6,7-21,9)	2,03 (0,97-4,28)	1,27 (0,55-2,92)
ARA*	7,4 (5,6-9,7)	14,3 (8,1-23,9)	2,08 (1,02-4,22)	1,55 (0,76-3,18)
IECA	10,6 (8,4-13,2)	15,0 (9,0-24,0)	1,50 (0,79-2,84)	0,90 (0,46-1,75)
AP	0,7 (0,3-1,7)	1,5 (0,2-9,8)	2,17 (0,25-18,93)	1,68 (0,15-18,38)
Colirios antiglaucoma	2,1 (1,3-3,5)	4,7 (1,7-12,3)	2,30 (0,72-7,39)	1,52 (0,45-5,20)

OR_c: odds ratio cruda; OR_a:odds ratio ajustada por edad y sexo; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; Antihistams: antihistamínicos; IRS: inhibidores de la recaptación de serotonina; Hipolipems: hipolipemiantes; Antiandrogens: antiandrógenos; THS: terapia hormonal sustitutiva; ACC: antagonistas de los canales del calcio; ARA: antagonistas de los receptores de la angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; AP: antiparkinsonianos.

Los cifras expuestas representan porcentajes, con los correspondientes intervalos de confianza al 95% entre paréntesis.

* OR_c con $p < 0,05$ ** OR_a con $p < 0,05$

7.5 Prevalencia de los síntomas y signos de ojo seco en relación con distintas variables

Se procedió a la selección de un grupo de variables para estudiar también su posible asociación con los síntomas y los signos detectados con las pruebas objetivas (Tabla 3.10).

Tras el ajuste por edad y sexo, tanto diversos trastornos oculares (el glaucoma, los traumatismos, el pterigium o el síndrome pseudoexfoliativo), como la cirugía de la catarata, el uso de ordenadores, las enfermedades autoinmunes y la rosácea mostraron una asociación estadísticamente significativa con los signos de la enfermedad, aunque no con sus síntomas.

Tabla 3.10 Factores asociados a ojo seco y a síntomas y signos de ojo seco

	Ojo seco n=619	Cuestionario n=654	Schirmer≤5 n=650	TBUT≥10 n=619	F≥1 n=619	R/B≥3 n=619
Edad, años	1,04 (1,02-1,05)	1,03 (1,01-1,04)	1,00 (0,99-1,02)	1,01 (0,99-1,02)	1,02 (0,99-1,04)	1,02 (1,00-1,03)
Hombres	0,76 (0,44-1,31)	0,51 (0,33-0,81)	0,98 (0,69-1,36)	0,72 (0,45-1,15)	0,90 (0,47-1,73)	1,36 (0,84-2,21)
Uso de ordenadores	1,10 (0,39-3,10)	1,02 (0,46-2,26)	0,86 (0,49-1,52)	0,72 (0,31-1,68)	2,69 (1,02-7,10)	1,26 (0,56-2,84)
Lentes de contacto *		2,76 (0,81-9,42)	0,69 (0,17-2,84)	0,33 (0,04-2,60)	3,36 (0,63-18,0)	0,39 (0,05-2,79)
Patologías oculares						
Glaucoma	1,78 (0,66-4,75)	1,67 (0,68-4,04)	1,81 (0,84-3,91)	3,26 (1,40-7,61)	3,40 (1,22-9,46)	3,46 (1,48-8,05)
Traumatismo	1,25 (0,34-4,56)	1,63 (0,56-4,79)	0,62 (0,24-1,59)	1,14 (0,36-3,62)	1,67 (0,45-6,26)	2,75 (1,10-6,89)
Cirugía catarata	1,16 (0,51-2,64)	1,02 (0,50-2,11)	0,96 (0,51-1,78)	2,79 (1,35-5,77)	1,46 (0,52-4,10)	1,94 (0,93-4,03)
Pterigium	1,41 (0,60-3,35)	1,07 (0,62-1,83)	1,32 (0,83-2,10)	1,26 (0,72-2,21)	1,89 (1,07-3,35)	1,63 (0,95-2,81)
Pseudoexfoliación	1,16 (0,50-2,66)	0,95 (0,46-1,99)	1,26 (0,69-2,30)	1,62 (0,74-3,54)	2,5 (1,00-6,33)	4,33 (2,14-8,73)
Patologías generales						
Rosácea	3,49 (1,24-9,78)	1,52 (0,55-4,15)	1,89 (0,80-4,47)	1,25 (0,41-3,84)	1,22 (0,26-5,68)	3,87 (1,48-10,09)
Alergia	1,43 (0,40-5,08)	1,14 (0,41-3,13)	0,89 (0,41-1,95)	0,78 (0,26-2,32)	1,98 (0,56-6,96)	1,20 (0,39-3,70)
Diabetes	1,22 (0,61-2,44)	1,10 (0,63-1,93)	0,67 (0,41-1,09)	0,95 (0,50-1,81)	1,05 (0,43-2,55)	1,60 (0,88-2,90)
Hipertensión	1,15 (0,66-1,99)	1,25 (0,82-1,91)	0,86 (0,59-1,25)	1,54 (0,95-2,51)	1,46 (0,68-3,13)	1,33 (0,79-2,25)
EPOC	0,77 (0,32-1,88)	0,91 (0,43-1,94)	0,63 (0,33-1,23)	1,62 (0,76-3,47)	0,74 (0,21-2,53)	1,46 (0,70-3,03)
E. autoinmune	1,72 (0,45-6,50)	1,65 (0,57-4,82)	0,67 (0,23-1,98)	1,20 (0,34-4,25)	0,83 (0,11-6,30)	3,54 (1,17-10,66)
Nivel de estudios						
Ninguno	-	-	-	-	-	-
Primarios	1,68 (0,94-3,01)	1,22 (0,77-1,95)	1,44 (0,95-2,19)	1,39 (0,81-2,39)	0,99 (0,48-2,05)	0,67 (0,37-1,21)
Secundarios	0,94 (0,38-2,33)	1,15 (0,60-2,20)	1,31 (0,76-2,29)	1,06 (0,51-2,21)	0,31 (0,09-1,03)	0,41 (0,18-0,91)
Universitarios	2,13 (0,73-6,22)	1,10 (0,42-2,85)	1,19 (0,56-2,54)	0,75 (0,24-2,34)	0,62 (0,14-2,65)	0,68 (0,23-1,95)
Ingesta etílica						
Absternios	-	-	-	-	-	-
Bebedor moderado	1,05 (0,61-1,81)	0,80 (0,52-1,22)	1,12 (0,78-1,60)	1,19 (0,74-1,93)	0,95 (0,49-1,87)	0,71 (0,43-1,16)
Bebedor excesivo	0,63 (0,19-2,07)	0,64 (0,25-1,63)	0,95 (0,50-1,82)	0,85 (0,34-2,11)	0,95 (0,29-3,08)	0,67 (0,28-1,61)
Consumo tabaco						
No fumador	-	-	-	-	-	-
Fumador moderado	0,32 (0,04-2,42)	0,76 (0,25-2,24)	1,20 (0,62-2,36)	1,22 (0,49-3,03)	0,20 (0,03-1,53)	0,87 (0,27-2,80)
Fumador excesivo	1,80 (0,82-3,96)	1,65 (0,91-2,99)	1,08 (0,69-1,68)	1,17 (0,61-2,23)	1,38 (0,65-2,90)	1,43 (0,75-2,69)

Las cifras expuestas representan odds ratios ajustadas por edad y sexo con los correspondientes intervalos de confianza al 95% entre paréntesis; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; E autoinmune: enfermedad autoinmune

8. Concordancia entre las distintas pruebas diagnósticas

Para evaluar este parámetro se empleó el índice kappa, el cual muestra, en nuestro estudio, un bajo grado de concordancia entre las distintas pruebas diagnósticas de acuerdo con los criterios establecidos por Landis y Koch¹⁶⁵ (Tabla 3.11).

Tabla 3.11 Concordancia entre las distintas pruebas diagnósticas en el ojo seco

	Test de Schirmer ≤ 5	TBUT ≤ 10	F ≥ 1	R/B ≥ 3
Cuestionario	0,028 (0,036)	0,015 (0,041)	0,037 (0,038)	0,117 (0,045)
Test de Schirmer ≤ 5		0,117 (0,036)	0,022 (0,027)	0,042 (0,033)
TBUT ≤ 10			0,243 (0,052)	0,331 (0,051)
F ≥ 1				0,370 (0,057)

Se muestran los valores del índice kappa y los errores estándar entre paréntesis
 TBUT: tear breakup time (tiempo de rotura de la película lagrimal); F: tinción fluoresceínica; R/B: tinción con rosa de bengala

La prueba discriminatoria de los síntomas más sensible está representada por el rosa de bengala (kappa 0,117) y la menos discriminatoria por el TBUT (kappa 0,015).

Las pruebas que muestran mayor concordancia son las tinciones fluoresceínica y rosa de bengala (kappa 0,370).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio, realizado sobre base poblacional, es que el ojo seco es una enfermedad común en el área sanitaria de O Salnés, con síntomas y al menos un signo de la enfermedad detectados en el 11,0% (IC95% 8,6-13,3) de la población mayor de 40 años.

Antes de abordar los comentarios que nos suscitan el análisis de la metodología observada y, muy especialmente, de los resultados, bases de las conclusiones finales, nos gustaría reiterar la controversia existente en torno al nombre que debe atribuirse a esta patología y comentar, asimismo, los motivos por los cuales elegimos la denominación utilizada: *ojo seco*.

La razón más importante viene dada por su amplio uso, que hace que carezca del inconveniente inherente a la acuñación de términos nuevos y su identificación con las patologías que pretenden significar, que presentan designaciones más recientes como síndrome de disfunción lagrimal⁴² o queratoconjuntivitis lagrimal.¹¹

Pero además esta denominación, aún cuando resulta susceptible de crítica por cuanto el síndrome no trata tanto de un problema de humedad de la superficie ocular como del aprovechamiento en sus diversas funciones del fluido lagrimal, ostenta un valor descriptivo de cara a la profesión médica y al público en general que no posee ninguna de las otras designaciones.

1. Discusión del método

Este es un estudio de prevalencia, de corte transversal sobre base poblacional. Los sujetos fueron elegidos por muestreo aleatorio estratificado por décadas de la vida, y con una fijación no proporcional a la población de referencia.

La selección aleatoria es el método por excelencia de selección de individuos aceptado por la comunidad científica en cuanto se pretende que la muestra elegida sea representativa de la población de referencia a la que queremos extrapolar nuestros resultados.

Discusión

Elegimos el muestreo estratificado por décadas de la vida y con fijación no proporcional en cada estrato porque pretendíamos que estuviesen representadas todas las etapas de la vida de una patología que afecta con mayor frecuencia a personas de mayor edad. De esta forma, las estimaciones realizadas dentro de cada estrato tendrían una precisión aceptable.

Debido a estos efectos combinados de estratificación y una probabilidad desigual de selección, no resulta apropiado analizar estos datos con métodos tradicionales, con observaciones independientes e idénticamente distribuidas. Para estudiar los datos, hemos utilizado un análisis con una aproximación que tiene en cuenta el diseño empleado. Las principales características del análisis son el empleo de prevalencias ponderadas y en las estimaciones de la varianza, la consideración de la estratificación y la desigual probabilidad en la selección de los sujetos.

Con respecto a la detección del ojo seco, junto a una valoración de los síntomas a través de un cuestionario, realizamos varias pruebas clínicas: test de Schirmer, test de aclaramiento, TBUT y tinciones vitales con fluoresceína y rosa de bengala.

Incluimos en los criterios diagnósticos, a diferencia de la mayor parte de los estudios realizados en este campo, además de los síntomas, la presencia de al menos un signo detectado con las pruebas citadas ya que ambos, síntomas y signos, se encuentran en casi todas las definiciones de la enfermedad.

En cuanto al cuestionario utilizado, optamos por el confeccionado y validado por Schein et al.⁴³ porque analiza seis síntomas claves de una forma sencilla y porque es el más ampliamente empleado en este tipo de estudios.^{130,132}

Esta forma de valoración de la sintomatología, a través de cuestionarios, presenta mayor reproducibilidad que cualquier prueba diagnóstica rutinaria¹⁰ pero su aplicación está sometida a diversos sesgos entre los que destaca el derivado de la expresión e interpretación de los síntomas en función de las áreas geográficas. Así, en Japón el síntoma referido con mayor frecuencia es la fatiga ocular u ojos cansados¹⁶⁷ mientras que en EEUU es la sensación de arenas, el picor o el ardor.^{168,169}

Los cuestionarios, en su mayoría en lengua inglesa, presentan el sesgo potencial de la no coincidencia de campos semánticos entre la versión original y sus diversas traducciones. En nuestro idioma contamos con un cuestionario validado, cuya autoría corresponde a Donate et al.,⁴⁸ especialmente diseñado para ser aplicado en poblaciones hispanohablantes, que en nuestro caso obviaría estos inconvenientes. Sin embargo, nos decantamos finalmente por el cuestionario de Schein et al.⁴³ porque era el que nos ofrecía el mayor margen comparativo con otros estudios.

El test de Schirmer fue realizado con anestesia, procedimiento utilizado por la mayoría de los autores, por cuanto resulta más cómodo para el sujeto explorado.

Sin embargo, para disminuir la posible sobrestimación de la prevalencia de la enfermedad redujimos el nivel de corte a igual o menor que 5 mm, límite establecido también en otros estudios.

Lekhanont et al.¹⁴³ confirman la idoneidad de esta cifra en un trabajo en el que no encuentran diferencias destacables entre los resultados del test sin anestesia con un nivel de corte establecido en igual o menor que 10 mm y los resultados del test con anestesia al fijar el nivel de corte en igual o menor que 5 mm.

La prueba se llevó a cabo con los ojos del paciente abiertos y parpadeando libremente, en coincidencia con otros estudios, a pesar de que en un trabajo reciente se defiende su realización con los ojos cerrados a fin de disminuir la evaporación y reducir la estimulación irritativa,¹⁷¹ ésta última irrelevante al emplear anestesia.

Al objeto de detectar más discriminativamente el ojo seco, complementamos el test de Schirmer con el test de aclaramiento y calculamos el índice de función lagrimal.

Seguimos la metodología propuesta por Vico et al.⁷¹ para el cálculo de estas variables porque desde el punto de vista práctico el procedimiento descrito por estos autores es el más viable en una cohorte del tamaño de la que nos ocupa.

Respecto a la tinción con rosa de bengala, nos decidimos a utilizarlo aún cuando es evidente la mayor tolerancia al verde lisamina, una vez más por la mayor

Discusión

posibilidad de comparación con otros estudios. Por la misma razón usamos el método de lectura de van Bijsterveld⁵⁵ y establecimos la positividad de la prueba cuando la puntuación obtenida era igual o mayor que 3 puntos.

Del mismo modo, el nivel de corte del TBUT y el procedimiento de lectura de la tinción con fluoresceína se establecieron según los métodos más frecuentemente utilizados.

Una limitación destacable de los criterios diagnósticos adoptados en este estudio es que no consienten diferenciar el ojo seco de otras patologías externas oculares. Por este motivo, no se puede descartar que entre los sujetos diagnosticados se encuentren pacientes con enfermedades crónicas de la superficie ocular no relacionadas con la patología que nos ocupa.

Las exploraciones fueron efectuadas en dos sesiones para evitar interferencias entre ellas. Asimismo, para eliminar la varianza interobservador, todas las lecturas fueron realizadas por el mismo explorador, quien además llevó a cabo la segunda exploración sin conocer los datos de la primera.

2. Discusión de los resultados

2.1 Características sociodemográficas

La discrepancia observada en la proporción de hombres y mujeres participantes está justificada por la mayor proporción de mujeres en la población mayor de 40 años y no debe interpretarse como consecuencia de una menor respuesta en varones por causas de índole laboral. La proporción de hombres detectada por nosotros (37,6% IC95% 33,9-41,5) está en línea con los datos aportados por el Instituto Gallego de Estadística. Cabe mencionar, además, que no se encontraron diferencias en cuanto al sexo entre los sujetos elegibles que participaron en el estudio y los que no lo hicieron.

Con respecto al nivel de estudios destacamos la precariedad de los mismos (el porcentaje estimado de sujetos sin estudios o con estudios primarios es del 65,1% IC95% 59,0-71,7).

Dado que el nivel cultural podía afectar a la comprensión de los cuestionarios, el personal que administraba las encuestas siempre estuvo dispuesto a asesorar y a resolver cualquier duda surgida a los participantes.

Respecto a la menopausia resulta obvia su abultada prevalencia (75,0% IC95% 72,3-77,5) dada la edad de la cohorte analizada y, en contraste con esta cifra, la exigua tasa de las mujeres sometidas a THS (5,6% IC95% 3,4-9,0).

2.2 Prevalencia según criterios diagnósticos

De acuerdo con los criterios manejados, el ojo seco afecta al 11,0% (IC95% 8,6-13,3) de la población adulta.

La prevalencia de los síntomas (18,4% IC95% 15,4-21,3) es mayor que la de las pruebas objetivas, con la excepción de la correspondiente al test de Schirmer (37,0% IC95% 33,2-40,7).

Discusión

Sin embargo, también encontramos altas tasas de positividad con el test de aclaramiento (41,5% IC95% 37,8-45,1) y el índice de función lagrimal (41,5% IC95% 37,9-45,0), pruebas cuyos resultados no fueron valorados a la hora de definir la enfermedad.

La utilización de anestésico al llevar a cabo el test de Schirmer podría predisponer a una sobrevaloración del síndrome al aumentar la probabilidad de la inclusión de falsos positivos.⁶⁶

Interpretamos la alta prevalencia del test de aclaramiento en función de la gran frecuencia de patología obstructiva de la vía de drenaje en nuestra área, y el índice de función lagrimal por su mediatización al test de Schirmer y al de aclaramiento.

Las tablas 4.1 y 4.2 exponen los principales estudios de prevalencia llevados a cabo hasta la fecha. La variabilidad de resultados observada en estas investigaciones no se puede explicar sin tener en cuenta las importantes diferencias metodológicas entre ellas.

Destacamos en primer lugar, en este sentido, el tipo de diseño elegido para llevar a cabo la investigación. Es sabido que los estudios de base poblacional como el llevado a cabo por nosotros no tienen la misma significación que los realizados en poblaciones seleccionadas, cuyos resultados, difíciles de generalizar debido a que no representan a una población de referencia, son a menudo más abultados.

El sesgo de selección opera de esta forma especialmente en estudios hospitalarios o en el entorno asistencial, al que los sujetos sintomáticos lógicamente se verán atraídos con mayor probabilidad que el resto de los individuos.

En el caso de la patología que nos ocupa, corroboran este extremo el estudio de Caffery et al.,¹³⁷ llevado a cabo en pacientes que acuden a centros asistenciales y en el que se determinó el síndrome a través de la sintomatología en el 28,7% de los sujetos, y el realizado por Hom et al.¹⁴² en el que se obtiene una prevalencia de los síntomas del 25%.

Otro de los obstáculos encontrados a la hora de establecer comparaciones deriva de la disparidad de criterios diagnósticos. Sirva como ejemplo el estudio llevado a cabo en Melbourne (Australia), en el que se detectaron síntomas solo en el 5,5% de los sujetos. Esta cifra tan baja puede explicarse, en primer lugar, porque en este trabajo se requerían dos síntomas y no uno, como en los demás estudios, para el diagnóstico y, en segundo lugar, porque se excluyeron de la investigación los individuos alérgicos.⁴⁴

Lin et al.,¹³⁰ por otra parte, obtienen un índice de prevalencia del 23,5% con el cuestionario de Schein et al.⁴³, y del 33,7% cuando añaden a este cuestionario los síntomas lagrimeo y sensación pegajosa en los párpados. Este último ejemplo expone con mayor contundencia si cabe la importancia de los criterios utilizados en la detección del síndrome.

En el estudio llevado a cabo en Maryland (EEUU) se detectan síntomas con el mismo cuestionario que utilizamos nosotros en el 14,6% de los sujetos⁴³. En esta investigación la prevalencia simultánea de síntomas y signos es del 3,5%, porcentaje muy inferior al observado en nuestro estudio. No obstante, debemos señalar que solamente se llevaron a cabo el test de Schirmer y la tinción con rosa de bengala por lo que es previsible que si hubiesen realizado un número mayor de pruebas, el resultado habría sido más alto.

Chia et al.¹³³ encontraron síntomas en el 14,4% de los sujetos. El cuestionario utilizado en este caso incluía una sola pregunta acerca de la sensación de sequedad.

Los estudios realizados en poblaciones indonésicas y asiáticas muestran índices de prevalencia más altos. Lee et al.,¹³² en Indonesia, encuentran síntomas en el 27,5% de los individuos de una población rural. Shimmura et al.,¹⁷² en un estudio llevado a cabo en Tokio (Japón), detectan síntomas en el 33,0% de los sujetos y Lin et al.,¹³⁰ en Taiwán, en el 23,5%, tal y como indicamos anteriormente.

En un estudio en trabajadoras sanitarias multirracial llevado a cabo en Norteamérica se observó que las mujeres de origen asiático eran proporcionalmente las más afectadas.⁴⁵ Probablemente la raza y no la ubicación

geográfica juegue el papel protagonista también en los casos que acabamos de comentar.

Por lo que respecta a España, el estudio realizado por el grupo de Valladolid en 278 sujetos, con una proporción entre mujeres y varones similar a la nuestra, ofrece, a pesar de haber establecido unos criterios diagnósticos más exigentes que nosotros, unos índices de prevalencia superiores,¹³⁴ entre los que destaca la alta tasa de sujetos diagnosticados con el TBUT (45%), excepcional si lo comparamos con otros estudios similares. Probablemente estos resultados se expliquen por las importantes diferencias climáticas entre esta región, seca y con amplias oscilaciones de temperatura a lo largo del año, y el área de O Salnés, húmeda y con temperaturas suaves, así como la mayor edad de los sujetos analizados en el estudio vallisoletano.

En cuanto a los estudios realizados en el resto de Europa, no hemos encontrado en la bibliografía estudios de base poblacional en el área meridional, por lo que no podemos contrastar nuestros resultados en poblaciones mediterráneas. En la zona nórdica, sin embargo, encontramos varios ejemplos pioneros de este tipo de investigaciones, de base poblacional, los cuales ofrecen estimaciones de prevalencia superiores a las que encontramos nosotros.

En un estudio llevado a cabo en Islandia, el 20,3% de los sujetos presentaba síntomas.¹⁷³ Bjerrum¹²⁶ diagnosticó el síndrome a través de un cuestionario autoadministrado en el 24% de los individuos de una población danesa, mientras que en otro país escandinavo, Suecia, Jacobsson et al.¹²⁴ obtuvieron un índice de prevalencia de la sintomatología del 35%.

La metodología elegida en estas investigaciones realizadas en el norte de Europa difiere sustancialmente de la empleada por nosotros, por lo que no es fácil de nuevo establecer comparaciones.

Los cuestionarios utilizados en estos estudios no sólo eran diferentes al utilizado por nosotros sino que, además, eran exclusivamente autoadministrados. Por otra parte, las pruebas objetivas solamente se llevaron a cabo, en su caso, en un pequeño porcentaje de sujetos, a diferencia de nuestro estudio, en el que estas

Tabla 4.1 Estudios de prevalencia de ojo seco de base poblacional

Autor	Estudio	Ubicación geográfica	n	Edad (años)	Prevalencia (%)	Método diagnóstico
Bjerrum (1997) ⁴	SEES ¹	Copenhague(Dinamarca)	499	30-60	24,0	Cuestionario
Schein (1997) ⁴³	SEES ¹	Maryland (EEUU)	2.420	65-84	14,6 11,9 2,0	Cuestionario con 6 síntomas Test de Schirmer Rosa de bengala
McCarty (1998) ⁴⁴	MVIP ²	Melbourne (Australia)	926	40-97	10,8 16,3 8,6 1,5 7,4 5,5	Rosa de bengala Test de Schirmer TBUT Fluoresceína 2 o más signos Síntomas severos no debidos a alergia
Shimmura (1999) ¹⁷²		Tokio (Japón)	598	88%: 20-49	33,0	Cuestionario
Moss (2000) ¹³¹	BDES ³	Wisconsin (EEUU)	3.722	48-91	14,4	Cuestionario
Lee (2002) ¹³²		Riau (Indonesia)	1.058	21+	27,5	Cuestionario con 6 síntomas
Chia (2003) ¹³³	BMES ⁴	Sydney (Australia)	1.075	50-90	16,6	Cuestionario
Lin (2003) ¹³⁰	SES ⁵	Taipei (Taiwán)	1361	65-91	23,5 33,7 58,4 33,4 53,6	Cuestionario con 6 síntomas Cuestionario con 8 síntomas Test de Schirmer Fluoresceína Disfunción lipídica
Nuestro estudio		O Sainés (España)	654	40-96	11,0 18,4 37,0 15,6 7,0 13,0 41,0 41,0	Síntomas y al menos un signo Cuestionario con 6 síntomas Test de Schirmer TBUT Fluoresceína Rosa de bengala Test de aclaramiento Índice de función lagrimal

¹ Salisbury Eye Evaluation Study

² Melbourne Visual Impairment Project

³ Beaver Dam Eye Study

⁴ Blue Mountains eye Study

⁵ Shihpai Eye Study

TBUT: tear breakup time (tiempo de rotura de la película lagrimal)

Tabla 4.2 Estudios de prevalencia de ojo seco en poblaciones seleccionadas

Autor	Ubicación geográfica	n	Edad (años)	Prevalencia (%)	Método diagnóstico
Hikichi (1995) ¹³⁶	Wisconsin (EEUU)	2.127	10-92	17,0	TBUT + rosa de bengala
Caffery (1998) ¹³⁷	Canadá	13.517	todas	28,7	Cuestionario
Albietz (2000) ¹³⁸	Queensland (Australia)	1.584	3-96	10,8	Cuestionario +TBUT+rosa de bengala
Schaumberg (2003) ⁴⁵	EEUU	39.876	45-84	7,8	Cuestionario o diagnóstico previo
Sahai (2005) ¹⁴¹	Rajasthan (India)	500	20-	18,4	Cuestionario +TBUT+V/L+Schirmer (al menos 3 tests)
Hom (2005) ¹⁴²	California (EEUU)	463	4-85	25,0	Cuestionario
Lekhanont (2006) ¹⁴³	Bangkok (Tailandia)	550	40-78	34,0 54,7 6,6 50,0	Cuestionario TBUT Fluoresceína Test de Schirmer

TBUT: tear breakup time (tiempo de rotura de la película lagrimal);
V/L: verde lisamina

pruebas fueron realizadas, salvo casos excepcionales, en todos los participantes.

En suma, los datos obtenidos por nosotros ratifican en términos generales los aportados por los estudios de este tipo realizados en otras partes del mundo, los cuales parecen indicar una considerable prevalencia mundial del ojo seco. Para esclarecer la distribución geográfica de la enfermedad tendrá que completarse el mapa territorial pero también será muy útil consensuar ciertos aspectos metodológicos, especialmente los referidos a los criterios diagnósticos empleados en la detección del síndrome.

2.3 Prevalencia de los síntomas

Respecto a la prevalencia de los síntomas, nuestros resultados, en los que se observa un predominio de la sensación de arenas y del enrojecimiento, coinciden con otras observaciones recogidas en la bibliografía.¹³¹

Resulta paradójico el hecho de que la sequedad, que podría suponerse el síntoma dominante, ocupa en nuestros resultados el quinto lugar tras la sensación de arenas, el enrojecimiento, costras en las pestañas y el ardor, constatación ésta que se repite en otros estudios.^{131,167-169}

2.4 Prevalencia según la edad

En nuestro estudio, la prevalencia del ojo seco se asocia significativamente con el envejecimiento (OR_a 1,04 IC95% 1,02-1,05) con valores más altos a partir de los 60 años.

Se observa igualmente un aumento de la sintomatología con la edad (OR_a 1,03 IC95% 1,01-1,04), con un incremento destacado también a partir de los 60 años.

Los signos detectados con las pruebas clínicas, a excepción del rosa de bengala, no aumentan con la edad de forma estadísticamente significativa.

El distinto comportamiento de las pruebas objetivas y el cuestionario, estriba probablemente en que los principales factores incidentes en los rangos etarios elevados no son suficientes para provocar signos detectables con las pruebas rutinarias pero sí para provocar disturbios sintomáticos.

El pico observado en la curva correspondiente al test de Schirmer en las mujeres de 60 a 70 años podría deberse a errores de tipo aleatorio, o más plausiblemente explicarse por los cambios biológicos de diversa índole como el descenso de andrógenos inherente a estas edades, de la misma manera que la vuelta a la meseta estaría justificada fundamentalmente por la irrupción de la patología obstructiva del aparato de drenaje lagrimal, de constatación habitual en nuestra práctica clínica.

La mayoría de las referencias bibliográficas analizadas confirman una clara correlación del ojo seco y la edad.^{44,45,131,145} Son excepciones destacadas los estudios realizados en Maryland (EEUU) y en Taipei (Taiwán), de base poblacional.^{43,130} No obstante, en estas investigaciones no se contempla un rango etario por debajo de la séptima década y, por tanto, no pueden detectar, por ejemplo, el aumento de la prevalencia en la década de los sesenta que nosotros encontramos.

2.5 Prevalencia según el sexo

No observamos una asociación estadísticamente significativa entre el ojo seco y el sexo, a pesar de que en las mujeres encontramos una prevalencia más alta que en los hombres.

Las diferencias observadas respecto a la sintomatología, por el contrario, sí alcanzaron significación estadística ($p < 0,001$), no así las pruebas objetivas, que no mostraron mayor afectación respecto al sexo.

En la práctica clínica también se observa un predominio de las mujeres sintomáticas especialmente las de mediana edad, las cuales suelen manifestar pocos o ningún signo detectable con las pruebas habituales.

El descenso en esta etapa de la vida del nivel de andrógenos, hormonas cuya importancia en la fisiología lagrimal ha sido destacada en numerosos estudios,^{174,175} se ha relacionado con el desarrollo de la enfermedad en este grupo de pacientes.

En estudios de base poblacional, sin embargo, la prevalencia del ojo seco en relación al sexo no está definida. Schein et al.⁴³ en Maryland (EEUU) no observaron diferencias significativas respecto a la sintomatología entre hombres y mujeres. Tampoco Lin et al.¹³⁰ en Taipei (Taiwán), con el mismo cuestionario, encontraron discrepancias destacables.

Debemos puntualizar, no obstante, que la mayor parte de los sujetos en estas investigaciones eran mayores de 70 años, edad en la que tampoco se observan diferencias significativas en cuanto a los síntomas en nuestro estudio.

McCarty et al.⁴⁴ en Australia no encuentran relación con el sexo a pesar del amplio rango de edad de los sujetos de estudio. La elevada exigencia del cuestionario empleado por estos autores puede ser, en este caso, el motivo por el cual no se haya observado dicha asociación.

En los estudios llevados a cabo en Wisconsin (EEUU) y en Sydney (Australia), en los que el rango de edad de los sujetos analizados era lo suficientemente amplio y en los que se utilizaron cuestionarios de nivel de exigencia moderado, se determinó una asociación estadísticamente significativa de la sintomatología con el sexo femenino.^{131,133}

En cambio, en el estudio indonésico se observa una afectación mayor en los hombres, pero este excepcional hallazgo probablemente esté en relación con el reparto de tareas entre los sexos de esta área geográfica, en la que los hombres se dedican a la caza, pesca y recolección y las mujeres a las tareas domésticas.¹³²

Los estudios no poblacionales indican, sin embargo, una clara asociación con el sexo femenino. Caffery et al.¹³⁷ encuentran cuatro veces más síntomas en las mujeres que en los hombres. El análisis comparativo del estudio de Schaumberg et al.,⁴⁵ realizado en mujeres, y del estudio de Christen et al.,¹⁴⁴ llevado a cabo en hombres, revela una prevalencia de los síntomas mayor en el sexo femenino en

todos los grupos de edad. Hikichi et al.¹³⁶ y Albeitz¹³⁸ también observan una clara preferencia en este sentido.

La única excepción corresponde al estudio de Hom et al.,¹⁴² realizado en una población de origen hispano en EEUU, en el cual el amplio rango de edad de los sujetos analizados (de 8 a 85 años) pudo haber influido en el hecho de que no se hubiese detectado asociación con el sexo.

2.6 Evaluación de otros factores

Respecto a la prevalencia en relación con las características sociodemográficas no podemos establecer ninguna asociación concluyente. Estas características, como se indica en la tabla 3.6 (véase pág. 94) son, además del sexo, el nivel de estudios, la profesión, el consumo de alcohol y tabaco, la menopausia y el tratamiento hormonal sustitutivo, el manejo de ordenadores y el uso de lentes de contacto.

A diferencia de lo postulado por Smith et al.¹⁷⁶ y por otros autores respecto a otros síndromes hipoandrogénicos,^{174,175,177} no observamos una asociación estadísticamente significativa con la menopausia tras ajustar por edad.

En cuanto a la terapia hormonal sustitutiva tampoco detectamos la relación con el síndrome observada en otros estudios.^{130,133,159}

Por lo que se refiere a la relación del ojo seco con las patologías oculares, la encontramos en la disfunción meibomiana (OR_a 1,81 IC95% 1,10-3,10), aspecto coincidente con otros autores.¹⁴³ Dicha asociación está justificada por cuanto el disfuncionalismo de estas glándulas altera la película lagrimal y, en consecuencia es, por definición, un factor determinante de ojo seco.

A diferencia de otros estudios, no encontramos relación con el pterigium, la pingüecula, los traumatismos, el síndrome pseudoexfoliativo, la DMAE, la retinopatía diabética o el glaucoma, y tampoco con las cirugías analizadas (catarata y glaucoma), tal y como se muestra en la tabla 3.8 (véase pág. 96).^{131,132,178}

En cuanto a las enfermedades generales estudiadas, la única asociación estadísticamente significativa observada tras ajustar por edad y sexo fue con la rosácea (OR_a 3,49 IC95% 1,24-9,78).

Respecto a los tratamientos farmacológicos a los que estaban sometidos los sujetos de estudio, no encontramos asociación con ninguno de ellos. Chia et al. ,¹³³ sin embargo, encontraron relación con los antidepresivos, y Doughty et al. ,¹⁵³ con los antihipertensivos.

En estos trabajos podemos comprobar que sus autores estudian dichas familias farmacológicas de forma conjunta sin tener en cuenta la diversidad de mecanismos de actuación de los distintos componentes. Así, en el caso de los antihipertensivos, analizan de forma conjunta los diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina o antagonistas de los canales del calcio, análisis que, en nuestra opinión, puede sesgar los resultados.

Verificamos una asociación estadísticamente significativa con los signos de la enfermedad, aunque no con los síntomas, en diversos trastornos oculares, enfermedades generales y factores sociodemográficos.

En el estudio efectuado en Taiwán¹³⁰ se detectó una asociación estadísticamente significativa de signos con la terapia hormonal sustitutiva y en el llevado a cabo en Tailandia¹⁴³ con el pterigium, pero no con los síntomas en ninguno de los casos.

Estos hallazgos nos hacen pensar que algunas asociaciones pueden ponerse de manifiesto únicamente a través de pruebas objetivas y que, por tanto, la realización de este tipo de pruebas puede ser de utilidad no tanto para establecer la prevalencia del síndrome como para identificar los factores asociados.

Por último, debemos señalar como una limitación de este estudio, el hecho de que no se hayan contemplado los diversos subtipos de ojo seco y por tanto que puedan enmascarse algunas asociaciones que podrían darse con alguno de estos subtipos pero que dejan de ser significativas al considerar el síndrome en conjunto.

2.7 Concordancia entre las distintas pruebas diagnósticas

No observamos concordancia entre las distintas pruebas diagnósticas, incluido el cuestionario. La falta de asociación entre los signos valorados con las pruebas clínicas y los síntomas también fue constatada en el estudio realizado en Maryland¹⁶⁸ y en el llevado a cabo en Taiwán,¹⁷⁹ en otras indagaciones no poblacionales^{143,170} y en un estudio efectuado en pacientes ya diagnosticados.¹⁸⁰

Las causas más importantes de esta falta de concordancia son probablemente la escasa reproducibilidad de las pruebas¹⁰ y los niveles de corte a partir de los cuales las hemos considerado positivas, así como la heterogeneidad del síndrome.

La patología que nos ocupa no es una excepción de la falta de concordancia entre las pruebas diagnósticas. Numerosas enfermedades generales como la tuberculosis o las vasculitis presentan síntomas inespecíficos y diferentes signos según el caso. Pero, a diferencia de los pacientes con enfermedades generales, los afectos de ojo seco se mantienen con síntomas de intensidad leve o moderada y signos escasos durante largos periodos de tiempo. Sólo un pequeño porcentaje evoluciona hacia formas más severas en las cuales sí puede observarse un mayor número de signos y positividad a mayor número de pruebas.

De todos modos, en nuestro estudio la mayor parte de de los sujetos sintomáticos presentan signos de la enfermedad con lo que esta falta de asociación desaparecería al considerar los signos en su conjunto y no aisladamente.

Por otra parte, más de la mitad de los sujetos que presentan positividad a las pruebas objetivas no refieren síntomas con el cuestionario. Tal vez las alteraciones detectadas no sean en algunos casos suficientes para romper la homeostasis lagrimal y provocar síntomas o por contra, en otros casos sean tan severas que coexista algún grado de hipoestesia que impida la afloración de los síntomas.

Dada la falta de precisión de estos y tantos aspectos epidemiológicos considerados en este síndrome, nos permitimos sugerir como colofón a nuestro estudio, la conveniencia de abrir nuevas vías de investigación que, acordes con los preceptos propuestos por la Medicina basada en la evidencia (estudios prospectivos,

Discusión

aleatorizados, a doble ciego, con grupo control, con una cohorte y tiempo de seguimiento suficientes) puedan determinar o esclarecer al menos con un rango de fiabilidad suficiente tantas cuestiones que hoy se mantienen todavía en el campo de la incertidumbre científica.

CONCLUSIONES

Conclusiones

1. La prevalencia del ojo seco en el área sanitaria de O Salnés es alta. El 11,0% (IC95% 8,6-13,3) de la población presenta sintomatología y algún signo de la enfermedad.
2. Esta prevalencia aumenta significativamente con la edad (ORa 1,04 IC95% 1,02-1,05), con valores más altos a partir de los 60 años en las mujeres, y a partir de los 70 años en los hombres.
3. No encontramos relación entre el ojo seco y el sexo aún cuando observamos un neto predominio de los síntomas en las mujeres ($p < 0,001$).
4. La disfunción meibomiana es el único trastorno ocular de los estudiados que está asociado al síndrome. El riesgo de presentar ojo seco casi se duplica en los individuos con disfunción meibomiana (ORa 1,81 IC95% 1,10-3,10).
5. Respecto a la relación del ojo seco con las patologías generales analizadas, se encontró asociación con la rosácea (ORa 3,49 IC95% 1,24-9,78).
6. No detectamos asociación entre el consumo de fármacos y el ojo seco.
7. Diversos trastornos oculares (pterigium, traumatismos, glaucoma, síndrome pseudoexfoliativo) así como la cirugía de la catarata, las enfermedades autoinmunes, la rosácea y el uso de ordenadores presentan una asociación estadísticamente significativa con los signos de ojo seco pero no con los síntomas.
8. A pesar de no existir concordancia entre las diferentes pruebas objetivas ni entre cada una de ellas y la sintomatología, la mayor parte de los individuos sintomáticos presentaron algún signo detectado con dichas pruebas.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery BA, 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.
2. Bjerum KB. Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 436-41.
3. Goto E, Yagi Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 181-6.
4. Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 409-15.
5. Mertzanis P, Abetz L, Rajagopalan K, Espindel D, Chalmers R, Snyder C, et al. The relative burden of dry eye in patients' lives: a comparison to a US normative sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 46-50.
6. Shiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, Doyle JJ, Lebovics G, Sumner W. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2003; 110: 1412-9.
7. Bron JA, Smith JA, Calogne M, et al. Diagnostic methodology of dry eye disease: report of the diagnostic methodology subcommittee of the international dry eye workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:108-152.
8. Pflugfelder SC, Geerling G, Kinoshita S, Lemp M, McCulley J, Nelson D, et al. Management and therapy of dry eye disease: report of the management and therapy subcommittee of the international dry eye workshop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5: 163-178.
9. Reddy P, Grad O, Rajagopalan K. The economic burden of dry eye: a conceptual framework and preliminary assessment. *Cornea* 2004; 23: 751-60.
10. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004; 23: 272-85.
11. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Shigeruk K, et al. The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5: 75-92.
12. Murube J. Concepto de ojo seco. En Murube J Ojo seco-Dry eye. Sociedad Española de Oftalmología. Madrid: Tecnimedia Editorial, 1997; 7-12.
13. Iglesias A. Perspectiva histórica. En Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Síndrome de Sjögren. Barcelona: Masson, 2003; 3-14.
14. Dilly PN. Structure and function of the tear film. *Adv Exp Med Biol* 1994; 350: 239-47.
15. Lemp MA, Dohlman CH, Kuwabara T, Holly FJ, Carroll JM. Dry eye secondary to mucous deficiency. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971; 75: 1223-7.

Bibliografía

16. Murube J. Dacriología Básica. Las Palmas: Royper, 1982; 449-780.
17. Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland studies: histological and ultrastructural investigations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 20: 537-47.
18. Tiffany JM. The role of the meibomian secretion in tears film. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1985; 104: 396-401.
19. Murube J. Clasificación clínica del ojo seco. En Murube J Ojo seco-Dry eye. Sociedad Española de Oftalmología. Madrid: Tecnimedia Editorial, 1997; 39-44.
20. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995; 21: 221-32.
21. Thoft RA, Fiend J. Biochemical transformation of regenerating ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 14-20.
22. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of Dry Eye: The interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998; 17: 584-9.
23. Williamson J, Gibson AA, Wilson T, Forrester JV, Whaley K, Dick WC. Histology of the lacrimal gland in Keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 1973; 57: 852-8.
24. Damato BE, Allan D, Murray SB, Lee WE. Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 674-80.
25. Baudouin C. The vicious circle in dry eye syndrome: a mechanistic approach. *J Fr Ophthalmol* 2007; 30: 239-46.
26. Azzarolo A, Bjerrum K, Maves C, Becker L, Wood RL, Mircheff AK, et al. Hypophysectomy induced regression of female rat lacrimal glands: partial restoration and maintenance by dihidrotestosterone and prolactin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 216-26.
27. Rocha EM, Wickham LA, da Silveira LA, Krenzer KL, Yu FS, Toda I, et al. Identification of androgen receptor protein and 5 alpha-reductase mRNA in human ocular tissues. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 76-84.
28. Mathers WD, Stovall D, Lane JA, Zimmerman MB. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea* 1998; 17: 353-8.
29. Li DQ, Chen Z, Song XJ, Farley W, Pflugfelder SC. Hyperosmolarity stimulates production of MMP-9, IL-1 β and TNF- α by human corneal epithelial cells via a c-Jun NH2-terminal kinase pathway (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: E-abstract 1981.
30. Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint Jean M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1356-63.

Bibliografía

31. Yeh S, Song XJ, Farley W, Li DQ, Stern ME, Plugfelder SC. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 124-9.
32. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1266-70.
33. Richardson JD, Vasco MR. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharm Exp Ther* 2002; 302: 839-45.
34. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Plugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004; 78: 409-16.
35. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* 1998; 17: 565-96.
36. Benítez del Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, Díaz-Valle D, Gegúndez JA, Fernández C, 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.
37. Sommer A. Nutritional blindness. *Xerophthalmia and keratomalacia*. Oxford: Oxford University Press, 1998.
38. Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Allergic conjunctivitis and dry eye. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 994-7.
39. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Becquet F, De Saint Jean M, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999; 106: 556-63.
40. Goto T, Zheng X, Klyce SD, Kataoka H, Uno T, Karon M, et al. A new method for tear film stability using videokeratography. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 607-12.
41. Murube J, Benítez del Castillo JM, ChenZhuo L, Berta A, Rolando M. Triple clasificación de Madrid para el ojo seco. *Arch Soc Esp Off* 2003; 78: 587-94.
42. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, et al. Dysfunctional tear Syndrome. A Delphi Approach to Treatment Recommendations. *Cornea* 2006; 25 (8): 900-7.
43. Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 723-28.
44. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998; 105: 1114-9.
45. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 318-26.
46. McMonnies CW, Ho A. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc* 1987; 58: 588-91.
47. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 615-21.

Bibliografía

48. Donate J, Benítez del Castillo JM, Fernández C, García Sánchez J. Validación cuestionario para diagnóstico de Ojo Seco. *Arch Soc Esp Oftal* 2002; 77: 493-500.
49. Baudouin C, Creuzot-Garcher C, Hoang-Xuan T, Rigeade MC, Brouquet Y, Bassols A, et al. Création d'un questionnaire spécifique d'aide au diagnostic et d'évaluation de la qualité de vie chez les patients souffrant de pathologie de la surface oculaire. *J Fr Ophthalmol* 2003; 26: 119-30.
50. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutiérrez P, Berry S, Hays RD. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1496-504.
51. Rajagopalan K, Abetz L, Mertzanis P, Espindle D, Begley C, Chalmers R, et al. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health* 2005; 8: 168-74.
52. De Paiva CS, Pflugfelder SC. Diagnostic approaches to lacrimal keratoconjunctivitis. En Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME, eds. *Dry eye and ocular surface disorders*. New York: Marcel Dekker, 2004; 269-308.
53. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001; 45: 221-6.
54. Feenstra RP, Tseng SC. What is actually stained by rose bengal? *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 984-93.
55. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 10-14.
56. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003; 22: 640-50.
57. Johnson ME, Murphy PJ. The effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability of TBUT measurements. *Cornea* 2005; 24: 811-7.
58. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973; 89: 103-5.
59. Abelson M, Ousler GW, Nally LA, Welch D, Krenzer K. Alternate reference values for tear film breakup time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506: 1121-5.
60. De Paiva CS, Lindsey JL, Pflugfelder SC. Assessing the severity of keratitis sicca with videokeratographic indices. *Ophthalmology* 2003; 110: 1102-09.
61. Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y. Tear film stability analysis system: introducing a new application for videokeratography. *Cornea* 2004; 23:S65-S70.
62. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, Kell H, García CG, Félix C, 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.

Bibliografía

63. Tomlinson A, Blades KJ, Pearce EI. What does the phenol red thread test actually measure ?. *Optom Vis Sci* 2001; 78 : 142-6.
64. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Maruyama K, Komuro A, Kinoshita S. Relationship between tear volume and tear meniscus curvature. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1265-9.
65. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Kinoshita S. Reflective meniscometry: a new field of dry eye assessment. *Cornea* 2000; 19: 37-43.
66. Lamberts DW, Foster CS, Perry HD. Schirmer test after topical anaesthesia and the tear meniscus height in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 1082-5.
67. Xu KP, Tsubota K. Correlation of tear clearance rate and fluorophotometric assessment of tear turnover. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 1042-9.
68. Macri A, Rolando M, Pflugfelder SC. A standardized visual scale for evaluation of tear fluorescein clearance. *Ophthalmology* 2000; 107: 1338-43.
69. Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear function index. A new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 84-8.
70. Kaye SB, Sims G, Willoughby C, Field AE, Longman L, Brown MC. Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 193-9.
71. Vico E, Benítez del Castillo JM, Giménez RA, Fernández C, García Sánchez J. Validación del índice de función lagrimal para el diagnóstico de Ojo Seco. *Arch Soc Esp Oftal* 2004; 79: 265-72.
72. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1996; 15: 235-9.
73. Calonge M, Diebold Y, Saez V, Enríquez de Salamanca A, García-Vazquez C, Corrales RM, et al. Impression cytology of the ocular surface: a review. *Exp Eye Res* 2004; 78: 457-72.
74. Pflugfelder SC, Chuang AJ, Feuer W, Chuchovski PT, Pereira IC, Tseng SC. Conjunctival cytologic features of primary Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1990; 97: 985-91.
75. Nelson JD, Wright JD. Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1049-51.
76. Tseng SCG. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmology* 1985; 92: 728-33.
77. Adams GC, Dilly PN, Kirkness CM. Monitoring ocular disease by impression cytology. *Eye* 1988; 2: 506-16.
78. Jones DT, Monroy D, Ji Z, Atherton SS, Pflugfelder SC. Sjögren syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3493-504.

Bibliografía

79. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999; 19: 201-11.
80. Corrales RM, Galarreta DJ, Herreras JM, Calonge M, Chaves FJ. Normal human conjunctival epithelium expresses MUC13, MUC15, MUC16 and MUC17 mucin genes. *Arch Soc Esp Oftal* 2003; 78: 375-82.
81. Ohashi Y, Ishida R, Kojima T, Goto E, Matsumoto Y, Watanabe K, et al. Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 291-9.
82. Glasson M, Stapleton F, Willcox M. Lipid, lipase and lipocalin differences between tolerant and intolerant contact lens wearers. *Curr Eye Res* 2002; 25: 227-35.
83. Shine WE, McCulley JP. Polar lipids in human meibomian gland secretions. *Curr Eye Res* 2003; 26:89-94.
84. Toker E, Yavuz S, Direskeneli H. Anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies in the tear fluid of patients with Sjögren syndrome. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 384-7.
85. Farris RL. Tear osmolarity - a new gold standart? *Adv Exp Med Biol* 1994; 350: 495-503.
86. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 4309-15.
87. Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME, eds. Dry eye and ocular surface disorders. New York: Marcel Dekker, 2004.
88. Green K, MacKeen DL, Slagle T, Cheeks L. Tear potassium contributes to maintenance of corneal thickness. *Ophthalmic Res* 1992; 24: 99-102.
89. Gilbard JP, Rossi SR. An electrolyte-based solution that increases corneal glycogen and conjunctival goblet-cell density in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1992; 99: 600-4.
90. Simmons PA, Garret Q, Xu S, Zhao Z, Vehige J, Willcox M. Interaction of carboxymethylcellulose with human corneal cells. ARVO 2006, E-abstract 2759.
91. Christensen M, Cohen S, Rinehart J, Akers F, Pemberton B, Bloomenstein M, et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res* 2004; 28: 55-62.
92. Versura P, Maltarello M, Stecher F, Caramazza R, Laschi R. Dry eye before and after therapy with hydroxypropylmethylcellulose. *Ophthalmology* 1989; 98: 152-62.
93. Entwistle J, Hall CL, Turley EA. HA receptors: regulators of signalling to the cytoskeleton. *J Cell Biochem* 1996; 61: 569-77.
94. Sand B, Marner K, Norm M. Sodium hyaluronate in the treatment of Keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* 1989; 67: 181-3.

Bibliografía

95. Nelson JD, Farris RL. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations: a comparison in patients with Keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 484-7.
96. Karkkainen TR. The effect of refrigeration on the osmolality and pH of nonpreserved artificial tears containing carboxymethylcellulose. *Optom Vis Sci* 2001; 78: 37-39.
97. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 390-5.
98. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley W, Li DQ, Stern ME, et al. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2847-56.
99. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley W, Li DQ, Stern ME, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expresión, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006; 83: 526-35.
100. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 593-602.
101. Sainz de la Maza Serra SM, Simon Castellvi C, Kabbani O. Esteroides tópicos sin conservantes y oclusión de los puntos lagrimales para la queratoconjuntivitis sicca grave. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000; 75: 751-6.
102. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1489-96.
103. 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.
104. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporine. A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000; 107: 967-74.
105. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000; 107: 631-9.
106. Ta CN, Shine WE, McCulley JP, Prandya A, Trattler W, Norbury JW. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. *Cornea* 2003; 22: 545-8.
107. Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, Liu Z, Monroy D, Ji Z, et al. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2544-57.

Bibliografia

108. Li DQ, Luo L, Chen Z, Kim HS, Song XJ, Pflugfelder SC. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1 beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006; 82: 588-96.
109. Tamargo RJ, Bok RA, Brem H. Angiogenesis inhibition by minocycline. *Cancer Res* 1991; 51: 672-5.
110. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjögren syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2371-5.
111. Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B et al. A multicenter, 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 2006, E abstract 5608.
112. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001; 37: 209-12.
113. Sator MO, Joura EA, Golaszewski T, Gruber D, Frigo P, Metka M, et al. Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 100-2.
114. Takaya M, Ichikawa Y, Yamada C, Hoshina Y, Horiki T, Uchiyama M. Treatment with pilocarpine hydrochloride for sicca symptoms in Sjögren syndrome. *Ryumachi* 1997; 37: 453-7.
115. Aragona P, Di Pietro R, Spinella R, Moberici M. Conjunctival epithelium improvement alter systemic pilocarpine in patients with Sjögren syndrome. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 166-70.
116. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, Tsumura T, Hamano T, Yagi Y, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren syndrome: a randomized, double blind clinical study. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 6-17.
117. Fujihara T, Murakami T, Nagano T, Nakamura M, Nakata K. INS365 suppresses loss of corneal epithelial integrity by secretion of mucin-like glycoprotein in a rabbit short-term dry eye model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18: 363-70.
118. Urashima H, Okamoto T, Takeji Y, Shinohara H, Fujisana S. Rebamipide increases the amount of mucin-like substances on the conjunctiva and cornea in the N-acetyl-cysteine-treated in vivo model. *Cornea* 2004; 23: 613-9.
119. Toshida H, Nakata K, Hamano T, Nakamura M, Nguyens D, Beuerman R. Effect of gefarnate on the ocular surface in squirrel monkeys. *Cornea* 2002; 21: 292-9.
120. Tauber J, Davitt WF, Bokosky JE, Nichols KK, Yerxa BR, Schaberg AE, et al. Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea* 2004; 23: 784-92.
121. Cohen EJ. Punctal occlusion. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 389-90.
122. Murube J. Transplantation of salivary gland to the lacrimal basin. *Scand J Rheumatol* 1986; 61: 264-7.

Bibliografía

123. Murube J, Manyary A, ChenZhuo L et al. Labial salivary gland transplantation in severe dry eye. *Oper Techn Oculoplast Reconstr Surg* 1998; 1: 104-10.
124. Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson A, Lieberkind K, et al. Dry eyes or mouth – an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjögren’s syndrome. *J autoimmune* 1989; 2: 521-27.
125. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schidt. The Copenhagen criteria for Sjögren’s syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986; 61: 19-21.
126. Bjerrum KB. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjögren’s syndrome in a Danish population aged 30–60 years. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 281-6.
127. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Hatron PY, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-7.
128. Shearn MA. Sjögren syndrome. En Smith LH jr, ed. Major problems, Internal Medicine. Vol II. Philadelphia: W.B. Saunders; 1971.
129. Zhang NZ, Shi CS, Yao QP, Pan GX, Wang LL, Wen ZX, et al. Prevalence of primary Sjögren syndrome in China. *J Rheumatol* 1995; 22: 659-661.
130. Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, Liu JH, Chou P, Hsu WM. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003; 110: 1096-101.
131. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1264-8.
132. Lee AJ, Lee J, Saw SM, Gazzard G, Koh D, Widjaja D, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1347-51.
133. Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Maroun R, Wang JJ. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003; 31: 229-32.
134. Herreras J, Fuentes-Páez G, Cordero Y, Almaraz A, Calonge M. Prevalence of dry eye syndrome in Valladolid (Spain). ARVO 2006, E abstract 260.
135. Ruprech KW. Incidence of the complaint of frequent sandy sensations in the eyes. *Contact Intraocular Lens Med J* 1978; 4: 41-4.
136. Hikichi T, Yoshida A, Fukui Y, Hamano T, Ri M, Araki K, et al. The prevalence of dry eye in Japanese eye centres. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 555-8.
137. Caffery B, Richter D, Simpson T, Fonn D, Doughty M, Gordon K. CANDEES: the Canadian dry eye epidemiology study. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438: 805-6.
138. Albeitz JM. Prevalence of dry eye subtypes in clinical optometry practice. *Optom Vis Sci* 2000; 77: 357-63.

Bibliografia

139. Strickland RW, Tesar JT, Berne BH, Hobbs BR, Lewis DM, Welton RC. The frequency of sicca syndrome in an elderly female population. *J Rheumatol* 1987; 14: 766-71.
140. Mathers WD. Why the eye becomes dry: a cornea and lacrimal gland feedback model. *CLAO J* 2000; 26: 159-65.
141. Sahai A, Malik P. Dry eye: prevalence and attributable risk factors in a hospital-based population. *Indian J Ophthalmol* 1985; 33: 213-6.
142. Hom M, De Land P. Prevalence and severity of symptomatic dry eyes in Hispanics. *Optom Vis Sci* 2005; 82: 206-8.
143. Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, Vongthongsri A. Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. *Cornea* 2006; 25 (10): 1162-7.
144. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of physicians' health study II- a randomized trial of beta-carotene, vitamin E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease and eye disease and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 125-34.
145. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 369-73.
146. McCulley JP, Shine WE. Meibomian gland function and the tear lipid layer. *Ocular Surface* 2003; 1: 97-106.
147. Nevius JM, Abelson MB, Welch D. The ocular dry effect of oral antihistamines (loratadine) in the normal population: an evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40 (suppl):S549 (abstract)
148. Ram J, Sharma A, Pandav SS, Guota A, Bambery P. Cataract surgery in patients with dry eyes. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 1119-24.
149. Lyne A. corneal sensitivity after surgery. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1982; 102: 302-5.
150. Toda I, Asano-kato N, Komai-Hori Y, Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 1-7.
151. 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.
152. Pisella PJ, Godon C, Auzeurie O, Baudouin C. Influence of corneal refractive surgery on the lacrimal film. *J Fr Ophthalmol* 2002; 38: 76-8.
153. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, Simpson T, Caffery B, Gordon K. 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.
154. Begley CG, Caffery B, Nichols K, Nitchell GL, Chalmers R. Results of a dry eye questionnaire from optometric practices in North America. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506: 1009-16.

Bibliografía

155. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WH, Million RR. Severe dry eye syndrome following external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 775-80.
156. Penn EA, Kaz Soong H. Cataract surgery in allogeneic bone marrow transplant recipients with graft-versus-host disease. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 417-20.
157. Zegans ME, Anninger W, Chapman C, Gordon SR. Ocular manifestations of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13: 423-7.
158. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 498-503.
159. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001; 286: 2114-9.
160. Saxena R, Srivastava S, Trivedi D, Anand E, Joshi S, Gupta SK. Impact of environmental pollution on the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 491-94.
161. McCarty DJ, McCarty CA. Survey of dry eye symptoms in Australian pilots. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000; 28: 169-71.
162. McCulley JP, Aronowicz JD, Uchiyama E, Shine WE, Butovich IA. Correlations in a change in aqueous tear evaporation with a change in relative humidity and the impact. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 758-60.
163. Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 887-93.
164. Cermak JM, Papas AS, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA. Nutrient intake in women with primary and secondary Sjögren syndrome: *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 328-34.
165. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-74.
166. Levy PS, Lemeshow S. Sampling of populations: methods and applications, 3rd edn. New York: John Wiley & Sons, 1999.
167. Toda I, Fujishima H, Tsubota K. Ocular fatigue is the major symptom of dry eye. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993; 71: 347-52.
168. Schein OD, Tielsch JM, Munõz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly: a population-based perspective. *Ophthalmology* 1997; 104: 1395-401.
169. Nichols KK, Begley CG, Caffery B, Jones LA. Symptoms of ocular irritation in patients diagnosed with dry eye. *Optom Vis Sci* 1999; 76: 838-44.
170. Punjabi OS, Adyanthaya RS, Mhatre AD, Jehangir RP. Rheumatoid arthritis is a risk factor for dry eye in the Indian population. *Ophthalmic Epidemiology* 2006;13: 379-84.

Bibliografia

171. Serin D, Karsloglu S, Kyan A, Alagöz G. A simple approach to the repeatability of the Schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? *Cornea* 2007; 26: 903-6.
172. Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Results of a population based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea* 1999; 18: 408-11.
173. Atladottir J, Guethmundsson OG, Holbrook P, Sigurethsson R, Guethbjornsson B. The prevalence of sicca symptoms in Iceland. *Laeknabladid* 2000; 86: 859-65.
174. Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003; 22: 516-21.
175. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, Schirra F, Yamagami H, Liu M, et al. Androgen deficiency, meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 211-22.
176. Smith JA, Vitale S, Reed GF, Grieshaber SA, Goodman LA, Vanderhoof VH, et al. Dry eye and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 151-6.
177. Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, Reza Dana M, Sullivan DA. 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.
178. Ishioka M, Shimmura S, Yagi Y, Tsubota K. Pterygium and dry eye. *Ophthalmologica* 2001; 215: 209-211.
179. Lin PY, Cheng CY, Hsu WM, Tsai SY, Lin MW, Liu JH, Chou P. Association between symptoms and signs of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 1593-8.
180. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004; 23: 762-9.