

11234



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

15

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA
"FUNDACION CONDE DE VALENCIANA"

CORRELACION ENTRE SINTOMATOLOGIA Y PRUEBAS
CLINICAS EN SINDROME DE OJO SECO

TESIS DE POSTGRADO

QUE PRESENTA :

LUCRECIA BERGANZA CANALES

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA

ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGIA

ASESOR DE TESIS DR ALEJANDRO CLIMENT FLORES
ASESOR EN ESTADISTICA: M EN C RAQUEL M VOORDUIN RAMOS
JEFE DE ENSEÑANZA DR RENE A CANO HIDALGO

MEXICO, D. F.

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. ENRIQUE GRAUE WIECHERS**

**JEFE DE ENSEÑANZA
DR. RENE A. CANO HIDALGO**



**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

**ASESOR DE TESIS
DR. ALEJANDRO CLIMENT FLORES**



**INSTITUTO DE
OFTALMOLOGIA**

**FUNDACION CONDE DE VALENCIANA
JEFATURA DE ENSEÑANZA
Chimalpopoca 14 México 8, D. F.
Ced. Obrera**

INDICE

- I INTRODUCCIÓN
- II. JUSTIFICACIÓN
- III. OBJETIVOS
- IV DISEÑO
- V MATERIAL Y METODOS
- VI RESULTADOS
- VII. DISCUSIÓN
- VIII CONCLUSIONES
- IX REFERENCIAS

INTRODUCCIÓN

LA LAGRIMA

La película lagrimal está formada de lípidos (principalmente derivados de la secreción producida por las glándulas de Meibomio), fluido acuoso (proteínas, electrolitos, y agua secretada principalmente por glándulas lagrimales) y mucina, secretada por las células caliciformes de la superficie del epitelio conjuntival.(1,2)

Estos componentes son mecánicamente esparcidos sobre la superficie ocular a través de un mecanismo controlado neurológicamente, el parpadeo Después de un periodo de tiempo, las lagrimas son drenadas a través del sistema lagrimonasal a la nariz.(1)

Los desórdenes que alteran los componentes de la lágrima y los factores hidrodinámicos invariablemente resultarán como una película lagrimal inestable, esto es, que la película lagrimal se rompe rápidamente, lo cual es el común denominador en casos de síndrome de ojo seco

Las funciones primarias de la película lagrimal son proveer una superficie óptica suave en la interfase aire-ojo, es un medio para remover impurezas y aportar oxígeno al epitelio corneal. Además la película lagrimal contiene un número de sistemas antimicrobianos, lubrica la interfase córnea-párpado, y previene la desecación de la superficie anterior del ojo Las medidas del grosor de la película lagrimal precorneal y su volumen disminuye con la edad (1,2)

LA SECRECION

Teóricamente, el sistema lagrimal secretor tiene dos componentes, los secretores básicos y los secretores reflejos No se conoce exactamente el estímulo para la secreción básica del ojo o inervación específica hacia las glándulas lagrimales Los secretores básicos son las glándulas lagrimales accesorias de Krause y Wolfring. Las glándulas de Krause abarcan dos terceras partes de las glándulas lagrimales accesorias y están localizadas en la parte lateral del fórnix superior, próximo a la glándula lagrimal principal Un número menor de glándulas de Krause están localizadas en el fórnix inferior Las glándulas de Wolfring están variablemente localizadas en cada margen orbitario de cada tarso La glándula lagrimal principal es responsable de la secreción refleja Los

reflejos secretores son estimulados por neuronas eferentes simpáticas y parasimpáticas. Las fibras nerviosas simpáticas en la glándula lagrimal terminan en los vasos sanguíneos y son vasomotoras, mientras que las fibras parasimpáticas terminan cerca de los ductos de la glándula (1,2)

Las fibras periféricas aferentes del nervio trigémino(V1) que van desde la conjuntiva, córnea, mucosa nasal y los márgenes del párpado, induce el lagrimeo en respuesta a irritación física. Las fibras aferentes centrales que se originan en el lóbulo frontal, ganglios basales, hipotálamo y tálamo, estimulan el núcleo lagrimal localizado en el puente para provocar lagrimeo; la luz brillante también induce lagrimeo, sin embargo, esta vía retinal aferente no ha sido comprendida del todo.

(2)

El parpadeo es importante en la renovación y distribución de la película lagrimal. Ya que los párpados se cierran completamente, los fórnix superior e inferior son comprimidos por la fuerza de los músculos preseptales, un párpado se mueve hacia el otro, con el párpado superior recorriendo la distancia más larga y ejerciendo fuerza sobre el globo. Este movimiento limpia la superficie ocular de impurezas y mucina, además de secreciones residuales de las glándulas de Meibomio.(1,2) El párpado inferior se mueve horizontalmente en dirección nasal y empuja impurezas y fluido lagrimal hacia los puntos lagrimales superior e inferior. Cuando los párpados se abren, la película lagrimal es distribuida por un proceso de dos etapas. Inicialmente, el párpado superior esparce la película acuosa por una acción capilar. Después, la capa lipídica se esparce lentamente hacia arriba sobre la fase acuosa. Esto incrementa el espesor de las capas de la película lagrimal y estabiliza la misma. Lípidos polares, presentes en las secreciones meibomianas, se concentran en la interfase lípido-agua y aseguran la estabilidad de la capa lipídica(1)

LA CAPA LIPIDICA

La capa anterior de la película lagrimal contiene lípidos polares y no polares (aproximadamente 100 moléculas de grosor), secretadas principalmente por las glándulas de Meibomio, que están localizadas en la zona tarsal de los párpados superior e inferior y están rodeadas por inervación colinesterasa positiva. Hay aproximadamente de 30-40 glándulas en el párpado superior y de 20-30 glándulas más pequeñas en el párpado inferior. Cada glándula tiene un orificio que se abre en el margen palpebral entre la línea gris y la unión mucocutánea. Las glándulas de Zeis también son sebáceas, localizadas en el margen palpebral del tarso, también secretan lípidos, los cuales son incorporados a la película lagrimal (1,2)

Las cuatro funciones de la película lagrimal son:

1. Contribuir con propiedades ópticas
2. Mantener la barrera hidrofóbica que previene la evaporación de la lágrima
3. Retardar la evaporación
4. Proveer de lubricación a la interfase oculo-palpebral
5. Proveer oxígeno al globo ocular.
6. Función antibacterial

Los lípidos lagrimales no son susceptibles a la oxidación porque contienen una porción muy baja de ácidos grasos polinsaturados

LA CAPA ACUOSA

a) Electrolitos y pequeñas moléculas

Los electrolitos y moléculas pequeñas regulan el paso osmótico de fluidos entre las células epiteliales de la córnea y la película lagrimal, balancea su pH y sirven como un cofactor enzimático en el control de la permeabilidad de membrana. La concentración de sodio es equivalente a la plasmática, mientras que la de potasio es de 5-7 veces mayor. El sodio, potasio y cloro, regulan el paso osmótico de fluidos de la córnea a la película lagrimal. El bicarbonato regula el pH lagrimal. Otros electrolitos como el hierro, cobre, magnesio, calcio y fósforo son cofactores enzimáticos. Los solutos de la película lagrimal incluyen urea, glucosa, lactato, citrato, ácido ascórbico y aminoácidos.

Todos estos entran a la lágrima a través de la circulación sistémica, y su concentración es casi paralela a los niveles plasmáticos. El nivel de glucosa es de 3.6-4.1 mg/% en individuos diabéticos y no diabéticos.(1,2)

PROTEINAS

Se puede encontrar IgA secretora, esta es formada por células plasmáticas en tejidos intersticiales en las glándulas lagrimales principales, accesorias y en la sustancia propia de la conjuntiva. El componente secretor es producido en los acinos de la glándula lagrimal, con la IgA siendo secretada en el lumen de las glándulas lagrimales. Juega un papel en la defensa local del huésped contra antígenos como uno de los mecanismos de defensa externos del ojo. Otras inmunoglobulinas en lagrime son IgE, IgM, IgD.

Otras proteínas muy importantes como antimicrobianos en la lágrima son las lisozimas, B-lisinas y lactoferrina. Estas inhiben la replicación viral y pueden actuar eficazmente limitando la severidad de la queratitis herpética ulcerativa.(1)

LA CAPA MUCOSA

La capa mucosa cubre a las células epiteliales corneales más superficiales y forman una fina red sobre la superficie conjuntival. Las mucinas crean una capa hidrofílica lo cual es esencial para la distribución espontánea de la película lagrimal. También interactúa con la capa lipídica para crear una baja tensión superficial, por lo que la película lagrimal es más estable. La red mucosa mas laxa atrapa células exfoliadas de la superficie, cuerpos extraños y bacterias. Dichas mucinas son secretadas por las células caliciformes de la conjuntiva (2-3 microlitros /día) y en menor cantidad por células de las glándulas lagrimales. Ambos tipos de mucina son glucoproteínas cargadas negativamente. (2)

PROPIEDADES DE LA PELICULA LAGRIMAL HUMANA

COMPOSICION:

Sólidos 1.8%
Líquidos 98.2%

GROSOR:

Total 6.5-7.5 micras
Capa lipídica 0.1-0.2 micras
Capa acuosa 6.0-7.0 micras

Capa mucosa 0.2-0.3 micras

VOLUMEN:

Sin anestesia 7.4 microlitros/minuto

Con anestesia 2.6 microlitros/minuto

TASA DE SECRECIÓN:

SIN ANESTESIA

Schirmer 3.8 ml/minuto

Fluorofotometría 0.9 ml/minuto

CON ANESTESIA

Schirmer 1.8 ml/minuto

Fluorofotometría 0.3 ml/minuto

TASA DE RECAMBIO:

Normal 12-16%/minuto

Bajo estimulación 300%/minuto

TASA DE EVAPORACIÓN:

0.06 l/cm/min

OSMOLARIDAD:

296-308 mOsm

pH:

6.5-7.6

ÍNDICE DE REFRACCIÓN: 1.3365 (2)

SÍNDROME DE OJO SECO:

Esta entidad se caracteriza por múltiples signos y síntomas debidos a la deficiencia en cantidad o calidad de la película lagrimal, secundaria a cualquier razón. Los síntomas más frecuentes son sensación de cuerpo extraño, puede haber lagrimeo abundante, exacerbado por humo, viento, calor, baja humedad o uso prolongado de la visión. Generalmente es bilateral y crónico (más de 6 semanas). (3,4,5)

Como signos clínicos puede haber un menisco lagrimal muy reducido a nivel del margen palpebral inferior. Normalmente el menisco debe tener por lo menos 1 mm de altura con una disposición convexa, disminución del tiempo de ruptura lagrimal. El tiempo transcurrido entre el parpadeo y la aparición del defecto de la película lagrimal normalmente debe ser mayor de 10 segundos. También puede haber tinción punteada corneal, conjuntival o ambas, con fluoresceína o rosa de Bengala, generalmente a nivel de la fisura interpalpebral. Puede haber exceso de moco o de partículas en la película lagrimal y filamentos en la córnea (4,5,6)

CAUSAS DE DEFICIENCIA ACUOSA EN LA PELICULA LAGRIMAL

CONGENITAS.

- *Síndrome de Riley-Day (disautonomía familiar)
- *Displasia ectodérmica anhidrótica
- *Alacrima secundaria a ausencia congénita de la glándula lagrimal
- *Síndrome de cri du chat
- *Ausencia de núcleo lagrimal
- *Neuropatía sensorial familiar congénita con anhidrosis
- *Síndrome de Adie
- *Neoplasia endócrina múltiple

ADQUIRIDAS.

- *Trauma sobre la glándula lagrimal
- *Excisión quirúrgica
- *Lesión directa
- *Radiación
- *Conjuntivitis alérgica

PROCESOS INFLAMATORIOS DE LA GLANDULA LAGRIMA

- *Síndrome de Geugerof-Sjógren
- *Amiloidosis primaria
- *Tracoma
- * Lupus eritematoso sistémico
- * Lupus eritematoso discoide
- *Artritis reumatoide
- * Esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva)
- * Periarteritis nodosa

- Granulomatosis de Wegener
-

PROCESOS INFILTRANTES DE LA GLANDULA LAGRIMAL

- Sarcoidosis
- Linfoma
- Amiloidosis
- Tuberculosis
- Síndrome de Mikulicz

DROGAS.

- *Antihistamínicos
- *Tiabendazol
- *Antimuscarínicos
- *Anestésicos generales
- *Fenotiazinas
- *Anticonceptivos hormonales
- *Betabloqueadores

HIPOSECRECIÓN PARALÍTICA.

el hueso petroso

- *Lesiones en el ángulo cerebelopontino y en
- *Lesiones en fosa de piso medio
- *Lesiones del ganglio esfenopalatino
- *Lesiones vasculares cerebrales

CAUSAS DE DEFICIENCIA DE MUCINA EN LA PELÍCULA LAGRIMAL

- a) Disfunción de células caliciformes:
 - por falta en la ingesta (malnutrición)
 - por síndrome de malabsorción
- b) Destrucción de células caliciformes:
 - Quemaduras por ácidos, álcalis o vapores tóxicos
 - Quemaduras post-radiación
 - Pénfigo vulgar y violáceo (tipo cicatricial)
 - Eritema multiforme (Síndrome de Steven-Johnson)
 - Tracoma
- c) Inducido por drogas:
 - Practolol
 - Ecotiopato yódico

CAUSAS DE DEFICIENCIA LIPÍDICA EN LA PELÍCULA LAGRIMAL

- 1 Displasia ectodérmica anhidrótica severa
- 2 Ausencia congénita de las glándulas de Meibomio
- 3 Blefaritis bacteriana
4. Acné rosácea (por su relación con blefaritis crónica) (1)

ANORMALIDADES DE LA SUPERFICIE PALPEBRAL QUE PUEDEN CONDICIONAR OJO SECO

Una de las funciones más importantes del párpado es distribuir la película lagrimal sobre el ojo mediante el parpadeo constante. En un parpadeo, el borde palpebral va humedeciendo la superficie ocular. Cualquier alteración en la integridad del párpado o una alteración en el cierre mecánico, puede producir zonas de sequedad (5,6)

PROBLEMAS EN LOS PÁRPADOS:

- Queratitis por exposición
- Entropión
- Ectropión
- Simblefaron
- Lagofthalmus
- Margen palpebral queratinizado

IRREGULARIDADES EN LA SUPERFICIE QUE PUEDEN CONDICIONAR OJO SECO:

- Formación de Dellen con lesiones limbales
- Tinción a las 3 y 9 hrs en usuarios de lentes de contacto rígidos
- Epiteliopatía por anestésicos tópicos

EPITELIOPATIAS.

Ya que la película lagrimal es muy delgada, depende de una superficie epitelial suave e ininterrumpida para mantener su estabilidad. Cualquier irregularidad en la superficie corneal puede causar una irregularidad asociada en la película lagrimal. Un área deprimida o elevada.

Puede predisponer a que la película lagrimal se rompa inmediatamente en ese punto. Sea cualquier causa la de la exposición, (úlceras, erosión, cicatriz) puede estar asociada con síndrome de ojo seco. (6)

ABORDAJE CLINICO PARA EL PACIENTE CON SÍNDROME DE OJO SECO

LA HISTORIA CLINICA.

Sin duda, la historia clínica minuciosa, representa un instrumento básico para el estudio del paciente con sospecha de síndrome de ojo seco. La historia debe comenzar con los antecedentes heredofamiliares de importancia, haciendo énfasis en enfermedades de tipo inflamatorio, cardiopatías, o algún otro tipo de enfermedad con patrones hereditarios y genéticos, que a su vez, pudiera condicionar la ingesta de ciertos medicamentos (7,8)

Posteriormente se interrogaran los antecedentes personales no patológicos, como clima y ambiente en el que se vive y labora (húmedo, seco, contaminación, aire acondicionado), hábitos, deportes, pasatiempos, alimentación. Después se continuaran con los patológicos, anotando todos los quirúrgicos, traumáticos, infecciosos, transfusionales, alérgicos, estancias intrahospitalarias, ingesta actual de medicamentos. Así, se continuará con un interrogatorio por aparatos y sistemas, anotando también cualquier síntoma, haciendo énfasis en los dermatológicos (9)

Un síntoma muy importante y que refieren alrededor del 70-80% de los pacientes con ojo seco es astenopia (fatiga ocular), y los pacientes generalmente lo refieren así:

í. (3)

- No puedo mantener mis ojos abiertos, leer libros, ver la televisión por largos periodos de tiempo.
- Siento como mis ojos se ponen secos a través del paso del día
- Siento alivio en mis ojos cuando los cierro.
- Siento alivio al presionar mis párpados.
- Siento alivio al ponerme gotas oftálmicas
- Siento ardor en mis ojos cuando me expongo al viento o a la luz brillante
- El cansancio en mis ojos desaparece cuando tomo un baño.
- No soporto el aire acondicionado
- No soporto manejar mi auto con las ventanillas abiertas
- Las peores horas del día es al despertar o durante la noche
- No soporto fumar o estar en un ambiente con humo.

La disposición para escuchar las quejas del paciente, y el tener un panorama amplio y bien fundamentado del síndrome de ojo seco por parte

del clínico, arrojará datos muy valiosos para el diagnóstico y manejo de esta entidad

EXAMEN FISICO:

Al igual que la historia clínica, el examen físico del paciente debe ser minucioso. Los datos a buscar son. filamentos, altura del menisco lagrimal, partículas flotando el menisco lagrimal, bandas mucosas, y conjuntivitis papilar.(8,9)

Los filamentos se han asociado a muchos factores, pero el mas importante es a ojo seco. Generalmente son cortos (<2mm de largo) con "patas" adheridas a la córnea; formados de mucina central rodeada por epitelio, lo cual es explicado por la teoría de que cuando la córnea se deseca en un punto donde es incompatible con un epitelio sano, algunas células epiteliales se desecan y descaman. Esto crea un pequeño acumulo en la superficie corneal que es hidrofóbico comparado con la superficie mucosa normal. El moco contaminado con lípidos se adherirá a estos cúmulos hidrofóbicos (10) En un corto tiempo, el epitelio superficial crecerá alrededor de estos núcleos mucosos y un verdadero filamento habrá sido formado entonces in situ. Ya que los filamentos están anclados en las células epiteliales, su tracción es muy dolorosa. Desafortunadamente esto es lo que sucede durante el parpadeo, con los síntomas resultantes, parecidos a los de un cuerpo extraño.

La altura normal del menisco lagrimal es reportada normalmente como de 1 mm. De hecho en la actualidad sujetos normales nunca tienen un menisco de esa altura, sino de 0.2-0.3mm es mas común y se encuentra hasta en el 85% de los sujetos normales.(10)

No hay resultados concluyentes . entre la altura del menisco lagrimal y los resultados del la prueba de Schirmer subsecuente. Factores tales como la longitud del párpado, la localización de los puntos lagrimales, posición del párpado con respecto al globo ocular, y la distancia de las glándulas de Meibomio a la base del párpado probablemente tengan influencia sobre la altura del menisco lagrimal. (10)

Las partículas que flotan en el menisco son muy comunes en pacientes con ojo seco. Son observados como pequeñas masas llevadas a lo largo del menisco lagrimal superior e inferior.

Probablemente tienen dos orígenes:

1. Células epiteliales muertas que han caído en la superficie de la córnea
2. Pequeñas fibrillas de mucina contaminadas con lípidos (10,11)

No son patognomónicos, ya que se pueden presentar además de en ojo seco, en infecciones conjuntivales o blefaritis

Puede haber también con cierta frecuencia daños epiteliales, que van desde la queratitis punteada superficial, hasta amplias zonas de desepitelización, que exacerbarán síntomas de ojo seco y pueden ser intensamente dolorosas.

Las bandas mucosas son de hecho moco contaminado con lípidos, que han sido enrollados por el parpadeo y empujados hacia el fondo de saco

PRUEBAS DIAGNOSTICAS PARA EVALUAR OJO SECO

Desde hace poco mas de 100 años se han hecho pruebas diagnósticas para evaluar la integridad de la lágrima. Sin embargo, en la actualidad, se reconoce que no hay una prueba ciento por ciento eficaz y confiable para hacerlo por diversos factores, como la edad del paciente, la estimulación psicológica y real que desarrolla el paciente al ser sometido a dicho examen, el ambiente, y la habilidad para realizar e interpretar la prueba. A continuación se revisan algunas pruebas utilizadas para evaluar ojo seco (11)

PRUEBA DE SCHIRMER

(PAUL SHCRIMER-1903)

Actualmente hay tres variantes de esta prueba.

- 1 Con anestesia
- 2 Sin anestesia

La sensibilidad y la especificidad han sido del 70% en diversos estudios. Con o sin anestesia el reflejo lagrimal es capaz de alterar los resultados de la prueba de Shrirmer, por lo cual es altamente inestable

Sin anestesia: se coloca en el fondo de saco inferior una tira de papel especial para prueba de Shirmer (de calidad porosa, Whatman 41) de 35 x 5 mm. Doblado se introduce a modo de gancho en la porción lateral del párpado inferior. A los 5 minutos se mide la longitud del papel detrás del doblez que ha sido humedecido por las lágrimas. La prueba se realiza en una habitación débilmente iluminada y con el paciente colocado de espaldas a la luz brillante con el fin de disminuir la estimulación refleja. La formación refleja de lágrimas se considera normal si el papel se humedece 10 mm o más a partir del doblez. Excesivo a partir de 25 mm. La secreción lagrimal básica se considera normal si el papel se humedece entre 8 y 15 mm a partir del doblez.

Con anestesia: lo ideal es colocar 5 microlitros de oxibuprocaina 0.4% y seguir el procedimiento anteriormente descrito; se debería hacer con una micropipeta para provocar la mínima estimulación lagrimal.

Para obtener la cantidad máxima de reflejo lagrimal, se han utilizado muchos métodos desde gotas de limón a estimulación nasal, sin embargo no se ha obtenido una prueba estandarizada con éxito.

Shirmer con estimulación nasal.

1. El paciente es instruido para sentarse cómodamente recargado y relajarse en una silla con espalda alta.
2. Para maximizar el resultado de la prueba se le explica al paciente el procedimiento.
3. Un pequeño aplicador con punta de algodón es introducido a la nariz hasta que la punta alcanza la membrana nasal del saco etmoidal. Se puede usar un rinoscopio y un oftalmoscopio indirecto.
4. Se realiza la prueba de Shirmer tal fue descrita.

Esta prueba ha sido usada para diferenciar un paciente con ojo seco y un paciente con Sx De Sjögren. La estimulación nasal es un procedimiento seguro y fácil con poca o nula incomodidad para los pacientes. Se recomienda esta prueba para examinar la habilidad de lagrimeo en los pacientes, lo cual puede ayudar a hacer diagnóstico diferencial en cierto tipo de pacientes.(20)

INDICE DE FUNCION LAGRIMAL

El índice de función lagrimal es la suma de los valores combinados de secreción lagrimal y pruebas de drenaje. Es el resultado de la división del valor de la prueba de Shirmer con anestesia entre el tiempo de recambio lagrimal. El método es el siguiente:

5 minutos después de instilar 10 microlitros de oxibuprocaina al 0.4% y 10 ml de fluoresceína al 0.5% en el saco conjuntival. Después se coloca una tira para prueba de Shirmer por otros 5 minutos. La longitud de la porción húmeda es medida y la intensidad de la tinción por fluoresceína es comparada con los colores

estándares de las tiras para la prueba de Shirmer con anestesia o tiempo de recambio lagrimal. El tiempo de recambio lagrimal es determinado por el periodo en que el color de la fluoresceína desaparece y es graduada desde 1, ½, ¼, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256.

El tiempo de ruptura lagrimal se evalúa con 2 microlitros de rosa de Bengala al 1% estéril y fluoresceína por separado, contando en segundos el tiempo de ruptura sobre la córnea desde el último parpadeo hasta la primera anomalía de la película lagrimal precorneal.

Los valores finales son obtenidos una hora después de haber sido iniciadas las pruebas.

Tiene una especificidad del 91.8% y sensibilidad del 78.9% (15)

MEIBOGRAFIA

Las glándulas de Meibomio son examinadas rutinariamente por transiluminación con transiluminador de Voerhoff aplicado a la piel con los párpados superior e inferior evertidos.

La meibografía fue realizada con fotografía infrarroja usando una película y base de exposición especial (Biophysics Laboratory of the Bascom Palmer Eye Institute). Se ha demostrado disfunción glandular con meibografía. Dos pruebas modificadas han sido usadas para observar más glándulas de Meibomio en párpados de pacientes sanos. Comparado con este patrón normal, en diversos estudios muchos pacientes han mostrado diferentes extensiones de anomalía, incluyendo condesación glandular proximal; en este estudio, el acino proximal al orificio aparece más oscuro que el acino distal, y cada orificio contiene un punto o pequeña línea negra, la cual corresponde a puntos queratinizados vistos como un orificio con metaplasia escamosa. Otros pacientes pueden mostrar extensión variable de atrofia acinar; así se explica la disminución en la secreción meibomiana. (4,5,8,9)

FLUOROTRON MASTER (OCUMETRICS, MOUNTAIN VIEW, CA)

Se usa para determinar el flujo lagrimal en pacientes sanos y con ojo seco, mediante medición en la concentración de fluoresceína directamente sobre la superficie ocular. La técnica es la siguiente:

Se instila una gota calibrada de 0.5 microlitros de fluoresceína al 1% en la conjuntiva bulbar lateral. Se tiene cuidado de instilar la gota con la mínima estimulación. Generalmente la instilación no es detectada por los pacientes. Después se le pide al paciente parpadear varias veces, cerrar los ojos, mover sus ojos hacia atrás y adelante por varios segundos para asegurar la adecuada dispersión de la fluoresceína. Las medidas fluorescentes fueron obtenidas de la película lagrimal central de la córnea al minuto, a los cuatro minutos, y luego a intervalos de 3 minutos por 19 minutos. Su uso relativamente común en centros oftalmológicos importantes, sobre todo usado con fines de investigación.(5)

TINCION CON ROSA DE BENGALA

El rosa de Bengala es una tinción derivada de la anilina, es un similar de la fluoresceína pero es diferente a esta en muchas maneras. El rosa de Bengala no tiñe la película lagrimal precorneal como la fluoresceína, en vez de eso parece precipitarse en el centro del menisco lagrimal, además tiñe las células desvitalizadas o en proceso de descamación; esto es debido a la capacidad del rosa de Bengala de teñir el núcleo y citoplasma de las células. Tiñe las bandas mucosas y los filamentos, mientras la fluoresceína solo tiñe bandas mucosas. (4)

La aplicación de rosa de Bengala es usualmente en solución al 1% es una prueba diagnóstica muy valiosa en el caso de queratoconjuntivitis sicca y su uso podría ser más amplio. La irritación que produce parece estar directamente relacionada con la cantidad de daño epitelial presentado en la superficie ocular y de alguna manera el tamaño de la gota. Se pueden disminuir las molestias goteando el rosa de Bengala sobre la punta de un cotonete de algodón y girando el aplicador en el fondo de saco conjuntival. Esto disminuye la cantidad en el colorante instilado en el ojo. Cuando el rosa de Bengala es usado para evaluar los pacientes con ojo seco, ayuda más a dividir el ojo en tres zonas, medial, corneal y lateral, además de registrar la cantidad de colorante en cada una en una escala que va del cero al tres; así un ojo podrá tener una puntuación máxima de 9 en la tinción total de las tres zonas. Una puntuación de tres o más es considerada anormal para un ojo (3,4,5)

Se pueden tener dos falsas positivas con esta tinción. Una pequeña cantidad de colorante sobre el cuerpo de un pterigión o pingüecula, un hallazgo común y normal. También si la prueba de Shirmer ha sido realizada antes de la tinción con

rosa de Bengala, la conjuntiva captará el colorante en la zona de contacto entre la conjuntiva y la tira de prueba

Cualquier cosa que pueda dañar el epitelio (infecciones, trauma, reacciones tóxicas) puede causar captación del colorante, pero hay un patrón patognomónico de tinción en el caso de queratoconjuntivitis sicca. Consiste de dos triángulos teñidos en la conjuntiva con sus bases en el limbo y en casos muy severos, además de los triángulos, una banda que cruza la córnea. Esta área corresponde a la superficie expuesta en el ojo por la medio de la fisura palpebral.(17)

Sensibilidad 95.2%
Especificidad 95%

TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL

La medición del tiempo de ruptura lagrimal fue descrito por vez primera por Norn en 1969, y lo definió como el tiempo de humedad corneal. Se popularizó en los Estados Unidos en 1973 por Lemp y Hamill. La base de su medición es el conocimiento de que dando un tiempo suficiente la película lagrimal se adelgazará y eventualmente se romperá (incluso en ojos sanos).

Se mide de la siguiente manera: se instila una gota de fluoresceína en el ojo; se le pide al paciente parpadear unas tres veces para distribuir del colorante, mantenerse quieto y no parpadear colocado previamente en la lámpara de hendidura. Sin tocar los párpados del paciente el examinador explora la córnea con luz azul cobalto, buscando un área de ruptura lagrimal vista como una isla negra en un mar de colorante verde. El tiempo de ruptura lagrimal es el tiempo en segundos entre el último parpadeo y la aparición del primer punto sin fluoresceína, se considera normal mayor de 10 segundos.(3)

Hay puntos muy importantes a valorar. El examinador no debe tocar en ningún momento los párpados y el paciente no debe elevar artificialmente estos, ya que estas maniobras tienden a expandir la fisura interpalpebral y así acortar artificialmente. La áreas de ruptura deben aparecer en un patrón para ser contado como "ruptura lagrimal" La razón de esto es evitar tomar en cuenta una irregularidad de la superficie ocular (lo cual adelgazará la película lagrimal disminuyendo así el tiempo de ruptura), que se observará como un punto seco (4,5,6,9)

Algunas evidencias sugieren que los preservativos de los colorantes o incluso el papel en el que se montan, pueden alterar la medición de manera artificial (Holly,1981), ya que contienen sustancias con acción similar a los detergentes y pueden romper la capa lipídica, causando una ruptura prematura. Ya que los

anestésicos tópicos pueden producir el mismo efecto, pueden tener un efecto adverso en las microvellosidades corneales y no deben ser usados en esta prueba

El toposcopio es un instrumento similar a un pequeño aparato de campo visual. Poniendo la cabeza del paciente en el interior, se reflejará sobre la córnea un patrón óptico fuera de la película lagrimal. Viendo desde un telescopio el observador puede visualizar la ruptura lagrimal. La ventaja de esta técnica es que no es invasiva. La ruptura es observada como una distorsión del patrón regular.(4,5,6,9)

Sensibilidad. 83.6%

Especificidad 86.

PRUEBAS DE LABORATORIO:

MEDICION DE MUCINA LAGRIMAL

Uno de los principales componentes de la mucina es la hexosamina. Su medición fue descrita por primera vez por Dohlman. Los datos de sus investigaciones indican que pacientes con penfigoide cicatricial o Síndrome de Steven Johnson tienen disminuido el nivel de hexosamina, aunque cierta cantidad de esta sustancia estaba presente aún en ojos con ausencia de células caliciformes. Así, parece que existe otra fuente de mucina para el ojo además de las glándulas. Quizás la glándula lagrimal, la cual contiene algunas células mucosecretoras sea la fuente adicional. (5)

CONTEO DE CELULAS CALICIFORMES

Virchow fue el primero en describir una técnica para medir la densidad de las células caliciformes en la conjuntiva humana normal. Reportó 10 células caliciformes por milímetro en especímenes del área tarsal y orbitaria superior y 15 células caliciformes por mm el área tarsal y orbitaria inferior.

Un estudio realizado por Ralph en 1975 indica que en un sujeto normal se encuentran de 8.84(+4.46) células caliciformes por mm. En sujetos con queratoconjuntivitis sicca, se encuentra una cuenta disminuida de 2.11 (+0.78) células por mm. Pacientes con Steven Johnson o penfigoide cicatricial la cuenta es menor a 1 célula por mm. En casos de quemaduras por álcali no han sido encontradas células caliciformes, ya que son destruidas por el químico.

El método para el conteo de células caliciformes: usando un tiras de acetato de celulosa (Millipore HAWP 304), previa anestesia tópica con propacaína, se aplican a la conjuntiva bulbar superior, la interpalpebral, y la bulbar inferior. Las tiras son fijadas con etanol al 96%, tenidas con hematoxilina y PAS, deshidratadas con diferentes grados de etanol, después xileno y montadas permanentemente. Posteriormente se observan en el microscopio calibrado a una magnificación de x200 y x400. Se cuentan diez campos por muestra. Las densidades son reportadas por milímetros cuadrados con desviación estándar para cada área (9)

El patólogo debe estar preparado para observar cambios, como células binucleadas, picnóticas y anucleadas en casos de patología como Síndrome de Sjögren.

Este estudio revela importante información morfológica acerca de la salud de la superficie ocular. Así, se pueden observar un marcado descenso en la densidad de células caliciformes y el porcentaje de pérdida celular, el alto grado de metaplasia escamosa, los cambios nucleares (cromatina en forma de serpiente, picnosis, células

binucleadas o anucleadas). Las células inflamatorias que son raramente encontradas en pacientes sanos, son comunes en pacientes con procesos autoinmunes e inflamatorios sistémicos. El hallazgo de dichas células parece ser un factor de protección para la superficie ocular. Ciertos hallazgos citológicos pueden ser usados también como factor pronóstico (Marner, 1980)

Sensibilidad 100%

Especificidad 98.8%

OSMOLARIDAD LAGRIMAL

Ha sido demostrado (Mishima) que la osmolaridad en pacientes con queratoconjuntivitis sicca está aumentada significativamente. Se encontró que la osmolaridad aumenta aproximadamente 25 mOsm/L comparado con pacientes sanos. La osmolaridad promedio normal se ha citado como 310 mOsm/kg o menor. No se sabe con precisión si pequeños cambios en la osmolaridad provocan patología epitelial o solamente es un hallazgo. Algunos estudios reportan que el aumento de la osmolaridad del 5-10% no tiene efecto deletereo sobre el epitelio (10)

MEDICION DE LISOZIMA LAGRIMAL

Esta enzima es fácil de medir en la lagrimal humana, y sus niveles pueden ser de valor diagnóstico en ciertas enfermedades, como en aquéllas que cursan con ojo seco, aunque no su variación no es exclusiva de este síndrome. La disminución de lisozima lagrimal ha sido reportada en Sx. De Sjogren, queratoconjuntivitis sicca, irritación por humos, infección por herpes simple, conjuntivitis bacteriana y malnutrición calórica-proteica.

La lisozima puede atacar las paredes celulares de ciertos microorganismos y funciona como una de las vías de defensa antibacteriana ocular. (19)

Hay varios métodos para su medición, pero el mas popular en difusión en agar. Para su realización se usa un gel agarosa que contenga una suspensión uniforme de *Micrococcus lysodeikicus*, que es un organismo cuya pared es destruida por la lisozima. Se corta un pequeño pozo en el centro del agar suficientemente grande para poner la muestra lagrimal. Después se incuba a 37 grados C. Las moléculas de la enzima se difunden de manera radial a través del gel de agarosa y lisa paredes celulares bacterianas, formando una zona mas clara o en anillo. La cantidad de concentración de la enzima en la solución, el tamaño del diámetro de la zona lítica (después de incubarlo cierto tiempo). Los discos de lisozima son disponibles comercialmente (Kalestad Company, Austin, Texas) (4,5,6,14)

Otro método para lisozima lagrimal es inmunodifusión radial.

MEDICION DE LACTOFERRINA

La lactoferrina es una enzima que funciona como uno de los mecanismos de defensa de la superficie ocular. Ahora es posible medir los niveles de lactoferrina en lágrima con el Lactoplato (Mackeen Consultores, Bethesda). El material contiene un contenedor plástico con anticuerpo antilactoferrina en una cámara de gel con espacio para muestras de ambos ojos. También incluye un filtro de 4 mm en forma de discos de papel para la colección de lagrimas. Después de ser colectadas en los discos, se colocan sobre el gel. Cuando la lactoferrina se difunde radialmente del disco al gel, un anillo de precipitación aparece. Midiendo el diámetro del anillo, se puede estimar la producción de lactoferrina por la glándula lagrimal (5,6,16)

JUSTIFICACIÓN

Debido a las condiciones ambientales de la Ciudad de México y a que el síndrome de ojo seco es una entidad muy frecuente, realizamos pruebas útiles en el diagnóstico de éste síndrome para establecer su severidad , frecuencia y tratar de correlacionar los síntomas más frecuentes con alteraciones en las pruebas clínicas, así como establecer estándares para sujetos asintomáticos

OBJETIVOS:

1. Establecer pruebas diagnósticas útiles en el síndrome de ojo seco.
2. Establecer valores estándar para la población general con diagnóstico de ojo seco en la ciudad de México
3. Correlacionar las alteraciones en la calidad y cantidad de la lágrima con los hallazgos clínicos

DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo, descriptivo, comparativo, longitudinal

MATERIAL Y MÉTODOS.

Población objetivo:

Se incluyeron pacientes residentes de la Ciudad de México, hombres y mujeres, que acudieron a revisión oftalmológica de primera vez al Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana.

Se incluyeron dos grupos, uno de estudio (pacientes sintomáticos) y un grupo control (sujetos asintomáticos)

Criterios de inclusión:

1. Hoja de autorización firmada
2. Hombres y mujeres residentes de la Ciudad de México
3. Edad de 18-60 años
4. Contestar cuestionario de ojo seco (tener más de una respuesta afirmativa para ingresar al grupo de estudio y ninguna para el grupo control)

Cuestionario:

Instrucciones: enumere del 1 al 12 en orden de importancia los síntomas, siendo el 1 el que en usted es más importante y 10 menos importante. Si algún síntoma no existe, dibuje una equis (x) dentro del paréntesis

- () Cansancio ocular
- () Secreción
- () Sensación de arenita
- () Sensación de pesadez
- () Sensación de sequedad
- () Incomodidad
- () Lagrimeo
- () Visión borrosa ocasional
- () Comezón
- () Visión borrosa ocasional
- () Comezón
- () Molestia a la luz
- () Ojos rojos
- () Dolor ocular

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con enfermedad sistémica (D.M II, H T.A., enfermedades autoinmunes)
2. Historia de trauma ocular
3. Historia de quemaduras oculares (químicas, térmicas o laceraciones mecánicas extensas)
- 4 Patología palpebral
5. ingesta de medicamentos (hormonales, antihistamínicos, betabloqueadores, etc)

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que no acudan a las citas.
2. Poca cooperación para realizar las pruebas

REVISTA MEDICA
DE LA REPUBLICA

Recursos:

1. Tinción rosa de Bengala
2. Fluoresceína (tiempo de ruptura lagrimal)
3. Papel filtro (Shirmer II)

ETICA:

Nos apegaremos a la declaración de Helsinki

RESULTADOS:

Se revisaron 60 pacientes 30 de los cuales fueron asintomáticos y 30 referían síntomas.

Se cuenta con la siguiente información para cada caso/control

- Edad en años
- Sexo
- Síntoma principal
- Shirmer (mm)
- TRL (segundos)
- Tinción Rosa de Bengala

Edad promedio en controles: 27 años

Edad promedio en casos: 44 años

Promedio de TRL en controles: 9.14 segundos

Promedio de TRL en casos: 4.7 segundos

Promedio de Shirmer (mm) en controles: 5.17 mm

Promedio de Shirmer (mm) en casos: 4.18 mm

El máximo de Shirmer encontrado es de 6 mm y el mínimo de 3.5 mm)

La tinción de Rosa de Bengala se resume como sigue:

Ningún control, excepto uno, tiñe en Rosa de Bengala.

De los casos, el 37% no tiñe, el 10% tiñe tercio inferior y el 53% tiñe tercio medio.

La distribución por sexo de los controles es 50/50. En los casos existe un 73% de mujeres contra 27% de hombres.

El síntoma más frecuente fue fatiga ocular (73%), seguido de sensación de cuerpo extraño (22%) y ojos rojos (5%).

El análisis que intentamos hacer se concentró en ver si el síntoma se explicaba con las pruebas y otras variables: sexo, edad, Shirmer, trl, tinción Rosa de Bengala.

DISCUSIÓN:

El síndrome de ojo seco es una entidad frecuente en nuestra población, que depende de factores del individuo, como de factores ambientales. Se sabe que la Ciudad de México es la más poblada del mundo y presenta altos índices de contaminación debido principalmente a vapores y partículas suspendidas en el aire. Existen reportes previos de alteraciones secundarias a contaminación tales como cambios a nivel de la mucosa de los tractos respiratorio y gastrointestinal, así como de la superficie ocular. Sin embargo no hay estudios que establezcan la relación entre sintomatología y alteración de pruebas clínicas

En el estudio se correlacionaron los síntomas más frecuentes del paciente con alteraciones en la prueba de Shirmer, Tinción con Rosa de Bengala y Tiempo de ruptura lagrimal en residentes de la Ciudad de México estableciendo valores de normalidad para este tipo de población.

Los resultados del cuestionario fueron interesantes tal y como MacMonnies y cols. en 1987 enfatizaron sobre la importancia de realizar un cuestionario como parte fundamental del protocolo para el estudio del síndrome de ojo seco Tsubota también realizó un estudio del síntoma principal en el síndrome de ojo seco en Japón y utilizó un cuestionario en el que tomó en cuenta además de lo mencionado en nuestro estudio, la dificultad para ver de lejos y cerca. Nosotros no consideramos esto de utilidad, e incluso pensamos que estos datos son subjetivos y confusos por lo cual decidimos encuadrar este síntoma como visión borrosa ocasional.

Nuestro estudio demostró que el síntoma principal en los pacientes con síndrome de ojo seco fué la astenopia en un 73%, siendo esto muy similar a lo reportado por Tsubota y cols. (71.3%) en 1993 Es importante realizar el diagnóstico diferencial de astenopia con ametropías, presbicia, errores refractivos, estrabismo, glaucoma, catarata, uveitis y desórdenes psicológicos.

Encontramos que el 53% de los pacientes del grupo de casos tuvieron con Rosa de Bengala en la zona expuesta, cuyo patrón de intensidad se correlaciona muy bien con la severidad de la metaplasia escamosa de la superficie del epitelio en la zona expuesta, a diferencia del estudio de Huey Lee en 1997, donde sólo el 12% de 142 ojos mostró tinción en la zona expuesta; la mayoría de los ojos no

mostraron tinción (67%) o mostraron tinción en la zona no expuesta (21%) Aunque los pacientes con queratopatía por exposición, incluyendo a los de lagofthalmus fueron excluidos, no es posible concluir que algunos pacientes pudieran tener pobre dispersión de la lagrime de manera subclínica como resultado de un parpadeo muy lento o bien por un cierre incompleto o ambos.

Se ha definido a el tiempo de ruptura lagrimal como el periodo entre la apertura palpebral y la primera aparición de puntos secos en la película lagrimal precorneal usualmente mayor a 10 segundos en individuos sanos (Tsubota 1994) . Los pacientes de nuestro estudio tuvieron un tiempo de ruptura lagrimal bajo (4.7 segundos en promedio) y los síntomas fueron predominantemente relacionados a inestabilidad de la película lagrimal

La prueba de Shirmer es usada para detección de ojo seco siendo relativamente rápida y sencilla de realizar. Se prefiere realizar la prueba bajo anestesia tópica y evaluar la producción basal de lágrima. En el grupo de estudio nuestros pacientes tuvieron un Shirmer promedio de 4.18 mm., lo cual es muy bajo en relación a la mayoría de las series reportadas

Se ha comparado previamente la evaporación de lágrima en pacientes sin ojo seco con pacientes con ojo seco y se ha encontrado aumento en la evaporación en paciente con ojo seco. (Mathers 1996) Pensamos que por las condiciones ambientales de la Ciudad de México dicha evaporación debe aumentar lo cual empeorará la sintomatología en este tipo de pacientes. Esto deberá ser motivo de otro estudio

CONCLUSIONES:

Encontramos que existen en todas las variables estudiadas una diferencia estadísticamente significativa entre los casos y controles, lo cual valida la necesidad de establecer parámetros de normalidad en poblaciones con características similares a las que existen en la ciudad de México así como conocer mejor los datos clínicos que se observan en el síndrome de ojo seco para poder fundamentar un mejor esquema de manejo.

Fue interesante observar que todos los pacientes aún con mínima sintomatología presentaron alteraciones en todas las pruebas clínicas indicativas de ojo seco. Esto nos lleva a concluir que una gran parte de los individuos cursan en algún momento de su vida con algún grado de ojo seco lo que hace a ésta entidad muy frecuente.

Corroboramos en nuestros controles que las variables de medición establecidas excepto el TRL presentan una correlación negativa. Esto significa que a mayor edad menor será el tiempo de ruptura lagrimal en segundos.

Consideramos que partiendo de los criterios y resultados que hemos establecido en este primer estudio en nuestra población, y utilizando una muestra más grande podamos en un futuro fundamentar una nueva clasificación que cuente con todos los elementos para establecer claramente el diagnóstico de síndrome de ojo seco.

BIBLIOGRAFÍA:

1. SMOLIN, THE CORNEA, ED. LITTLE BROWN COMPANY, PHILADELPIA 1994
2. A. MAGITOT, PHYSIOLOGIE OCULAIRE CLINIQUE, ED MASSON, PARIS 1946.
3. TSUBODA, KAZUO Y COLS THE OCULAR FATIGUE AS MAYOR SYMPTOM IN DRY EYE SYNDROME. ACTA OPHTHALMOL. 1993;71:347-352 .
4. GOREN B. MATTHEW Y COLS DIAGNOSTICS TEST IN PATIENTS WITH SYMPTOMS OF KERATOCONJUNTIVITIS SICCA AJO,1988, 1 06.570-574
5. VAN BIJSTERVELD,O.P., DIAGNOSTIC TESTS IN THE SICCA SYNDROME , ARCH. OPHTHAL.1969,82 349-354
6. TSUBOTA KAZUO Y COLS. THREE DIFFERENT TYPES OF DRY EYE SÍNDROME, CORNEA,1994; 13(3): 202-209
7. SCHEFFER C. Y COLS. TOPICAL RETINOID TREATMENT FOR VARIOUS DRY EYE DISORDERS, OPHTHALMOLOGY,1985; 92(6):425-429.
8. PRYDAL JEREMY I, CAMPBELL FERGUS W. STUDY OF PRECORNEAL TEAR FILM THICKNESS AND STRUCTURE BY INTERFEROMETRY AND CONFOCAL MICROSCOPY, INVESTIGATIVE OPHTH. 1992;33(6):1996-2005
9. RIVAS LUIS Y COLS CORELATION BETWEEN IMPRESIÓN CYTOLOGY AND TEAR FUNCTION PARAMETERS IN SJOGREN'S SÍNDROME, ACTA OPHTH 1993,71 353-359.
10. GILLBARD JEFFREY P., OSMOLARITY OF TEAR MICROVOLUMES IN KERATOCONJUNCTIVITIS SICCA, ARCH. OPHTH ;1978,96:

11. TODA IKUKO Y COLS, DRY EYE WITH ONLY DECREASED TEAR BREAK-UP TIME IS SOMETIMES ASSOCIATED WITH ALLERGIC CONJUNCTIVITIS, OPHTHALMOLOGY, 1995, 102(2) 240-264
12. ANURAG GUPTA Y COLS. NASOLACRIMAL STIMULATION OF AQUEOUS TEAR PRODUCTION, CORNEA, 1997, 16(6):645-648.
13. TSUBOTA KAZUO Y COLS SOLUBLE INTERLEUKIN-2 RECEPTOR AND SERUM AUTOANTIBODIES IN DRY EYE PATIENTS: CORRELATION WITH LACRIMAL GLAND FUNCTION CORNEA, 1997; 16(3): 339-344
14. DeLUISE VINCENT P Y COLS. QUANTITATION OF TEAR LYSOZYME LEVELS IN DRY EYE DISORDERS ARCH OPHTHALMOL 1983, 101:624-639
15. NAVA ALEXANDRA Y COLS. THE EFFECTS OF AGE, GENDER, AND FLUID DYNAMICS ON THE CONCENTRATION OF TEAR FILM EPIDERMAL GROWTH FACTOR, CORNEA, 1997, 16(4):430-438
16. GOLDING TIMOTHY R Y COLS. RELATIONSHIP BETWEEN TEAR MENISCUS PARAMETERS AND TEAR FILM BREAK UP CORNEA, 1997, 16(6):649-661
17. PFLUGFELDER STEPHEN C. EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION AND IMMUNOLOGIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH AQUEOUS TEAR DEFICIENCY, OPHTHALMOLOGY, 1990; 97:313-329
18. MCMONNIES CW. HO MSA AND OPTOM M. PATIENT HISTORY IN SCREENING FOR DRY EYE CONDITION JAM OPTOM ASSOC. 1987;58:296-301
19. MATHERS WD, BINARAO G PETROLL M. OCULAR WATER EVAPORATION AND THE DRY EYE. A NEW CORNEAL MEASURING DEVICE 1993;12:335-340
20. SCHIRMER O. STUDIEN ZUR PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE DER TRÄNENABSONDERUNG UND TRÄNENABFUHR. GRAEFES ARCH CLIN EXP OPHTHALMOL 1903, 56:197-291