

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

Que la presente obra ha sido depositada
al folio 49 número 27 del libro
correspondiente a 14 NOV. 1989
Sevilla,

El Jefe del Negociado de Tesis,

Alba Caffite



CUANTIFICACION DE MURAMIDASA LAGRIMAL
EN PATOLOGIA DEL SEGMENTO ANTERIOR OCULAR.

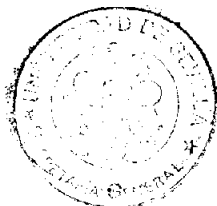
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en
de la
de esta Universidad desde el día
hasta el día
Sevilla de de 19
EL DIRECTOR DE

TESIS DOCTORAL

Antonio Benarquez Moreno
Sevilla. 1989

[Handwritten signature]



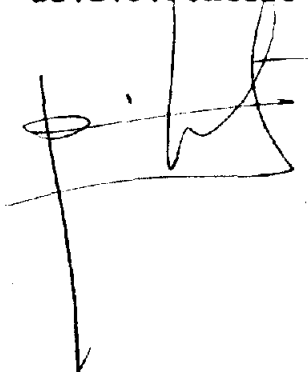
D. JESUS MONTERO MARCHENA, PROFESOR TITULAR DE UNIVERSIDAD, PERTENECIENTE AL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

CERTIFICA : Que D. Antonio Benarquez Moreno, ha realizado su Tesis Doctoral en este Departamento sobre el tema CUANTIFICACION DE MURAMIDASA LAGRIMAL EN PATOLOGIA DEL SEGMENTO ANTERIOR OCULAR .

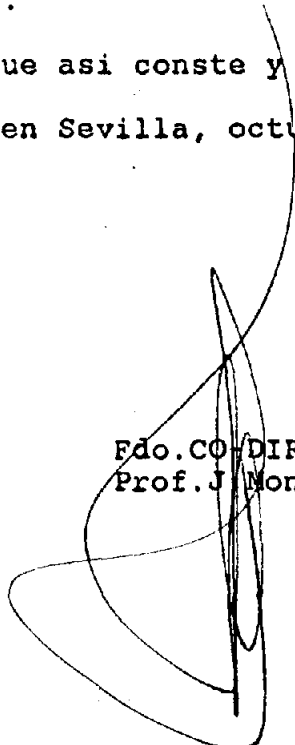
La presente Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la Direccion del Dr. D. Jesus Montero Iruzubieta y mi Co-Direccion.

Y para que asi conste y a todos los efectos firmo el presente en Sevilla, octubre de mil novecientos ochenta y nueve.

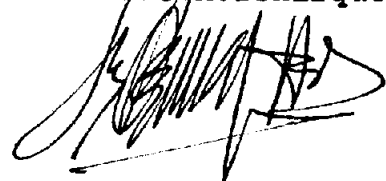
Fdo. DIRECTOR
Dr. D. J. Montero I.



Fdo. CO-DIRECTOR
Prof. J. Montero M.



Fdo. AUTOR
Ldo. A. Benarquez



DEDICATORIA:

*A mis padres , por su constante e incondicional
apoyo , siempre y en cualquier momento .*

AGRADECIMIENTOS

Al Prof.Dr.D.Jesús Montero Marchena , quien me dio la oportunidad de realizar esta Tesis Doctoral .

Al Dr.D.Jesús Montero Iruzubieta , por su dirección y la ayuda prestada , durante todo momento , en la realización de este trabajo .

A los Doctores D.Fernando Fabiani Romero , Dña Inmaculada Ramirez Gordillo , D. Ignacio Rodriguez Francés , por la incondicional ayuda prestada durante la realización del presente trabajo en el laboratorio de Cromatografía del Hospital Universitario de Sevilla .

A todos los que de alguna forma , han contribuido a su realización.

INDICE

PAGINA

INTRODUCCION.....1

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.....95

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....103

MATERIAL Y METODOS.....106

RESULTADOS.....123

DISCUSION DE LOS RESULTADOS.....231

CONCLUSIONES.....252

RESUMEN.....255

BIBLIOGRAFIA.....259

INTRODUCCION

INTRODUCCION

- A. - Desarrollo glándulas lagrimales principales y accesorias .
 - 1.a. - Desarrollo glándula lagrimal principal.
 - 2.a. - Desarrollo glándulas lagrimales accesorias.
 - 1.2.1.a. - Glándula de Harder.
 - 1.2.2.a. - Glándulas mucosas unicelulares: células caliciformes
 - 1.2.3.a. - Glándulas mucosas de Henle .
 - 1.2.4.a. - Folículos pilosos y glándulas asociadas.
 - 1.2.5.a. - Glándulas de Meibomio.

- B. - Desarrollo de vasos y nervios .
 - 1.b. - Arteria temporal superficial.
 - 2.b. - Arteria maxilar interna .
 - 3.b. - Arteria estapedia .
 - 4.b. - Arteria oftálmica .
 - 5.b. - Desarrollo de los nervios .

- C. - Morfofisiología e Histología de la glándula lagrimal principal.
 - 1.c. - Morfofisiología .
 - 1.1.c. - Glándula lagrimal principal .
 - 1.2.c. - Histología glándula lagrimal principal .

1.3.c.- Conductos excretores glándula lagrimal principal.

D.- Morfofisiología e Histología glándulas lagrimales accesorias .

1.d.- Glándulas de Krause .

2.d.- Glándulas de Wolfring-Ciaccio.

3.d.- Glándulas mucosas .

3.1.d.- Células caliciformes .

3.2.d.- Criptas mucosas de Henle .

4.d.- Glándulas oleosas .

4.1.d.- Glándulas de Meibomio .

5.d.- Glándulas pilosebáceas .

5.1.d.- Glándulas de Zeis .

5.2.d.- Glándulas de Moll .

E.- Vasos sanguíneos de las glándulas secretoras .

F.- Nervios de las glándulas secretoras .

G.- Fisiología de la secreción lagrimal .

1.g.- Composición de las lágrimas .

2.g.- Evaporación de las lágrimas .

3.g.- Características físico-químicas de las lágrimas .

3.1.g.- Contenido protéico .

- 3.2.g. - *Inmunoglobulinas en lágrimas .*
- 3.3.g. - *Concentración osmótica de las lágrimas .*
- 3.4.g. - *Compuestos inorgánicos .*
- 3.5.g. - *Enzimas .*
- 4.g. - *Variedades o tipos de lagrimación .*
 - 4.1.g. - *Lagrimación basal .*
 - 4.2.g. - *Lagrimación refleja .*
 - 4.3.g. - *Lagrimación psíquica .*
- 5.g. - *Secreción lagrimal .*
- 6.g. - *Cuantificación de la producción lagrimal .*
- 7.g. - *Variaciones cuantitativas de la producción lagrimal basal .*
 - 7.1.g. - *Variaciones según la edad .*
 - 7.2.g. - *Variaciones según el sexo .*
- 8.g. - *Mecanismos de secreción lagrimal .*
- 9.g. - *Eliminación de las lágrimas .*

H. - Muramidasa o Lisozima .

- 1.h. - *Mecanismos de acción .*
- 2.h. - *Distribución .*
- 3.h. - *Acciones .*
- 4.h. - *Secreción .*

I. - Antecedentes Bibliográficos .

A. -DESARROLLO DE LAS GLANDULAS LAGRIMALES PRINCIPALES Y ACCESORIAS.

1.a. -Desarrollo de la glándula lagrimal principal.

En el embrión de 24 mm , antes de que los párpados hayan empezado a unirse , comienzan a proliferar algunas células epiteliales del fondo de saco formado entre la porción temporal del esbozo palpebral superior y el globo ocular. Así se inician cinco o seis raíces epiteliales que progresan en dirección craniodorsal , casi en contacto con la esclerótica ocular profundizando en el mesodermo. Las raíces epiteliales serán el origen del parénquima glandular lagrimal y de las células mioepiteliales; la cubierta ectomesenquimal será la base del estroma glandular , que más tarde se irá completando con tejidos de otras procedencias

.Perez Llorca⁽¹⁾ en 1954 , encontró por primera vez estas raíces en el embrión de 25 mm , así como las primeras bifurcaciones en el de 38 mm. En el feto de 40-60 mm , el epitelio del fórnix superior vuelve a producir cuatro o cinco raíces ectodérmicas , que se hunden en el mesodermo menos que las anteriores, formando un nuevo estrato glandular bajo aquellas.

Durante el tercer mes se forman el tendón y la extensión ligamentosa del músculo elevador del párpado superior.

Esta extensión divide la glándula lagrimal en dos estratos glandulares el superior, que será la porción orbital de la glándula, formado por las bifurcaciones de la primera promoción de raíces, y el estrato inferior que posteriormente será la porción palpebral, formado por ramificaciones de la primera y segunda promoción de raíces. Ambas porciones se confunden sin límites de separación en la parte posterior de la glándula ya que la extensión ligamentosa no se extiende tan atrás.

A lo largo del cuarto mes, se desarrollan los acinis secretorios en las ramificaciones finales de los conductillos glandulares, pudiéndose observar como los acinis se disponen en lobulillos, y éstos en lóbulos. Así mismo se pueden distinguir en los acinis, las células contráctiles de Boll.

Posteriormente, la glándula lagrimal va madurando, el epitelio de los acinis se hace monoestratificado, aumentan de número las células de Boll, se van comprimiendo los lobulillos unos sobre otros, y las estructuras vasculares y nerviosas que invaden la glándula, se ordenan en el mesénquima de la glándula que queda entre ellos.

2. a. - Desarrollo de las glándulas lagrimales accesorias.

Se inician al final del segundo mes de desarrollo, por una raíz de células epiteliales diferenciadas de la conjuntiva, similar a las de la

glándula lagrimal principal. Se localizan preferentemente , en los fórnices , plica semilunar y parte orbital del tarso.

Algunos autores , observaron su aparición en la cara anterior de la plica semilunar , pocos días después de formarse ésta , para otros , no se iniciaría hasta la segunda mitad de la gestación.

1.2.1.a. -Glándula de Harder.

También denominada glándula infraorbitaria , aparece normalmente asociada a la membrana nictitante existente en numerosos vertebrados , también se presenta aunque de forma fugaz , sobre la plica semilunar del feto humano. Esto ocurre hacia el sexto o séptimo mes de desarrollo , cuando algunas células epiteliales de la plica aumentan de tamaño y toman aspecto de células mucíparas , que crecen en forma de cripta. Pronto desaparecen o quedan transformadas en glándulas mucíparas normales. La localización más frecuente es en el borde libre de la plica , sobre todo del fórnix inferior.

1.2.2.a. -Glándulas mucosas unicelulares: células caliciformes.

Las primeras glándulas se inician a partir del tercer mes de desarrollo, por diferenciación del epitelio conjuntival, que forma células caliciformes aisladas. Sin embargo, la mayoría de los autores que han tratado el tema no la han encontrado hasta fechas bastante más tardías, hacia el sexto o séptimo mes. En los meses siguientes, nuevas

células caliciformes surgen por toda la conjuntiva del feto, alcanzando su máxima densidad en la conjuntiva bulbar nasal.

1.2.3.a. -Glándulas mucosas de Henle.

Tres son las variedades fundamentales de criptas mucosas de Henle: reticulares, intraepiteliales y saculoarboriformes.

Las criptas mucosas reticulares no se desarrollan hasta después del nacimiento. En el feto, la conjuntiva tarsal carece del sistema papilar, entre cuya retícula de pliegues, surgirán las glándulas de Henle del tarso. Estas criptas se van formando a lo largo de la lactancia en la conjuntiva tarsal superior e inferior, así como en la superficie de la plica semilunar, por soldadura de los labios del sistema reticular de hendiduras que, previamente han aparecido en la superficie conjuntival.

Las criptas mucosas intraepiteliales aparecen durante el último trimestre del desarrollo fetal, pero siguen formándose y desarrollándose en la vida postnatal, extendiéndose abundantemente por la plica y el fórnix inferior, y en excaso número por el fórnix superior, alcanzando su máximo desarrollo en la pubertad.

Las criptas mucosas saculares y arboriformes, se inician por una proliferación diferenciada del epitelio conjuntival, que se hunde en el corion submucoso. Estos hundimientos dan lugar a formaciones glandulares que permanecen con forma sacular o se dicotomizan sucesivamente en forma arborescente en los meses siguientes. alguna de estas proliferaciones

epiteliales evolucionarán hacia glándulas túbuloacinosas (glándulas lagrimales accesorias de producción serosa) y otras, hacia glándulas tubulosas (criptas de secreción mucosa), apareciendo a veces ambas formaciones simultáneamente en una misma glándula durante los últimos meses de desarrollo. Las criptas mucosas del feto surgen preferentemente en los fórnices y conjuntivas septales superiores e inferiores, también se desarrollan con frecuencia en el borde libre de la plica semilunar, por lo que en la cuarta parte de los adultos, puede encontrarse criptas mucosas arboriformes en éste lugar.

1.2.4.a. -Folículos pilosos y glándulas asociadas.

Apenas terminada la soldadura epitelial de los párpados, se inicia la formación de los folículos de las pestañas y glándulas asociadas, ocurriendo tal circunstancia al final del segundo mes. El párpado superior suele ir más adelantado que el inferior en cuanto a la maduración, no sólo por lo que respecta a estas glándulas, sino en cuanto a otras características, como formación del tarso, glándulas de Meibomio, etc. Así mismo se desarrollan glándulas pilosebáceas en la carúncula lagrimal. El primer signo de la aparición de esbozos de las glándulas pilosebáceas del borde palpebral es el desarrollo de unas raíces epiteliales, dispuestas irregularmente en dos o más filas, que profundizan hacia atrás en el mesodermo del borde palpebral.

Estas raíces foliculares presentan enseguida dos engrosamientos, uno dará origen a las glándulas, y otro profundo, que formará el bulbo piloso.

Al comienzo del cuarto mes, los folículos de las pestañas, al mismo tiempo que se alargan y profundizan hasta el plato tarsal, van desarrollando en su interior un tallo piloso ya cornificado. La secreción de la glándula de Zeis se iniciará hacia el final del quinto mes.

1.2.5.a. - Glándulas de Meibomio.

Hacia finales del tercer mes, el epitelio que une entre sí los bordes palpebrales, prolifera por detrás de los folículos pilosos, produciendo una raíz sólida que se hunde en el mesodermo y alcanza los esbozos tarsales. Los primeros signos de secreción surgen al final de quinto mes.

Bruniquel y cols⁽²³⁾, en 1977, sugirieron que las glándulas de Meibomio tienen ya una importante secreción al final de la vida intrauterina, al igual que las glándulas sebáceas cutáneas.

B. - DESARROLLO DE VASOS Y NERVIOS.

Las arterias temporal superficial, maxilar interna, estapedial y oftálmica son las arterias implicadas en la irrigación del aparato lagrimal

1. b. - Arteria Temporal Superficial.

Una de sus ramas, la maxilar externa, constituida por vasos surgidos de la porción ventral del primer arco vascular, cruza superficialmente la cara en dirección ascendente y medial, para penetrar en el esbozo orbital

pegada a la cápsula nasal y anastomosarse con la nasociliar estapedial. Antes de hacerlo, da un ramo que se distribuye por la región nasorbital.

Desde la última semana del período embrionario, el tramo inicial de la maxilar externa, recibe el nombre de arteria facial, y el tramo que se anastomosa con la nasociliar, el de arteria angular.

2. b. -Arteria Maxilar Interna.

Uno de sus ramos, conecta con el espesor del mamelón maxilar, en el esbozo de la fosa pterigomandibular de la carótida interna, al que más tarde absorberá para construir la arteria menígea media. Otro ramo sigue a la segunda rama del trigémino, dando origen a un ramillo que se hace intraorbital y más tarde contribuirá a la irrigación del esbozo de la glándula lagrimal principal. El ramo terminal de la maxilar interna primitiva, que más tarde recibirá el nombre de arteria esfenopalatina, da un ramillo que se distribuye por el mesoderma que limita la cara lateral de la fosa nasal y que en estadios evolutivos más avanzados, irrigará los meatos nasales y parte del ductus lacrimonasal.

3. b. -Arteria Estapedia.

Se forma de los residuos vasculares de la parte dorsal del segundo arco aórtico.

Tras pasar por el orificio del estribo auricular o estapedio, sigue un corto trayecto común con el séptimo par craneal, por el acueducto de

Falopio, penetrando por un orificio propio de la cavidad craneal. Una vez dentro de la cavidad craneal, se bifurca en dos ramas que se distribuyen por la fosa cerebral temporal: la arteria maxilomandibular y la arteria supraorbital.

La arteria maxilomandibular embrionaria acompaña a la segunda y tercera rama del trigémino, independizándose de ellas y haciéndose extracraneal por el agujero redondo menor. Ya extracraneal, irriga los procesos maxilares y mandibulares, conectando en su espesor con la carótida externa. Al principio del tercer mes de desarrollo, regresa el tronco de la estapedia, y la arteria maxilomandibular comienza a recibir sangre por sus conexiones con el sistema de la carótida externa, transformándose su tronco en una rama de la maxilar interna. La arteria supraorbital embrionaria se divide en tres ramas, uno, recurrente para la tienda del cerebelo, otro meníngeo y otro orbital. Este último, entra en la órbita por la hendidura esfenoïdal, acompañando a la primera rama del trigémino, dividiéndose en una arteria lagrimal embrionaria y en una nasociliar embrionaria, cuyas ramas riegan toda la órbita, excepto el globo ocular. A veces, esta división se hace todavía en la fosa temporal, en cuyo caso, lo más frecuente es que la arteria nasociliar penetre en la órbita por la hendidura esfenoïdal, mientras que la arteria lagrimal lo hace por un canal, situado en el ala mayor del esfenoïdes, que conecta la fosa cerebral media con la órbita, es el denominado canal de Hyrtl.

La arteria lacrimonasal irriga la glándula lacrimal por un ramo glandular superior y otro glándulopalpebral, dando además un tercer ramo

músculoanastomótico. Al final del segundo mes o principios del tercero, el origen del tronco estapedio involuciona paulatinamente, pero no así sus ramos de distribución, que comienzan a recibir sangre por sus anastomosis con la carótida externa.

Desde que se clausura el tronco estapedio, la supraorbital, meníngea y la maxilomandibular, que toman sangre de la carótida externa, reciben el nombre de arteria meníngea media.

4. b. - Arteria Oftálmica.

La retina o parte sensorial del ojo, es un prolapso del ectodermo cerebral, que se exterioriza desde la cavidad craneal hacia la órbita, arrastrando su propia vascularización por las arterias oftálmicas.

Este prolapso se hunde en medio del tejido mesodérmico orbital, que está irrigado en el embrión por ramas de la arteria estapedia.

Originariamente, la carótida interna emite hacia la órbita dos arterias oftálmicas, una ventral y otra dorsal, la primera acaba clausurándose en su origen, quedando la segunda como arteria oftálmica embrionaria única. Esta arteria oftálmica conecta por anastomosis con la orbital, de esta forma comienzan a recibir sangre de la arteria oftálmica, y la orbital, ya inútil se clausura.

Al hacerse cargo la arteria oftálmica embrionaria de las ramas orbitales del tronco estapedio, la porción inicial de la arteria

embrionaria y la porción distal de la nasociliar constituirán la arteria oftálmica definitiva, mientras que la porción distal de la oftálmica embrionaria pasa a denominarse arteria central de la retina.

5. b. - Desarrollo de los nervios.

En el embrión de 22 días, el neurencéfalo o porción cefálica del tubo neural, se estructura en tres vesículas, que en dirección craniocaudal son prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. Diez días después, la primera y tercera de éstas vesículas volverán a dividirse, quedando el neurencéfalo formado por: telencéfalo, diencéfalo, mesencéfalo, metencéfalo, mielencéfalo.

Del metencéfalo derivará ventralmente la protuberancia anular, y dorsalmente, el cerebelo. El núcleo lacrimonal se desarrollará en la porción caudal de la protuberancia anular y su nervio saldrá por el surco que queda entre ella y el bulbo raquídeo.

En la médula raquídea, donde se sigue con facilidad la evolución de las paredes del tubo neural, se aprecia claramente como las paredes dorsales forman a cada lado del plano sagital sendas placas o engrosamientos (columnas alares), que darán origen a neuronas sensitivas, mientras que las paredes ventrales darán también a cada lado del plano sagital otros engrosamientos (columnas basales), origen de neuronas motoras.

En el rombencéfalo, al ensancharse la luz endimaria y transformarse la pared dorsal en la fina alca tectal, las columnas alares se desplazan ventralmente, situándose lateralmente a las columnas basales

En la columna alar del rombencéfalo, los neuroblastos más laterales forman el largo núcleo sensitivo del trigémino, que recogerá toda la sensibilidad del aparato lagrimal y en general de toda la cara. Los neuroblastos más mediales de la columna alar, darán en el mielencéfalo el núcleo gustatorio, el terminal y el del ala cinérea. Estos núcleos recogerán la sensibilidad de la lengua, oído medio, faringe, laringe, etc.

En la columna basal del rombencéfalo, los neuroblastos más ventrales dan origen a las neuronas motoras de los músculos estriados faciales y cervicales; los situados en el metencéfalo forman los núcleos motores de origen del facial y del trigémino, y los situados en el mielencéfalo, los núcleos motores del glosofaríngeo, vago y espinal

Los neuroblastos de la parte dorsal de la columna basal, dan origen a neuronas motoras o secretoras, que, tras conectar con otras neuronas situadas en un ganglio vegetativo periférico, regirán músculos lisos y glándulas secretoras. Los situados en el metencéfalo, formarán el núcleo salivar superior (*N. salivatorius pontis*), que inerva secretoriamente las glándulas lacrimal, sublingual, submaxilar, salivares menores, etc. Los situados en el mielencéfalo dan origen al núcleo dorsal del vago, que inerva las glándulas faríngeas, miocardio, etc (*N. salivatorius medullae oblongatae*), que inerva la glándula parótida.

Estos núcleos están delimitados hacia el mes del desarrollo. Inmediatamente después, sus neuroblastos comienzan a emitir prolongaciones que, se ocupan, como el resto de la célula, por paquetes de neurofibrillas, emitiendo prolongaciones eferentes que alcanzan la

superficie ventral o lateral del rombencéfalo, y, a través del mesénquima cefálico, caminan hacia sus puntos de destino.

Las fibras motoras de los músculos estriados, prolongan ininterrumpidamente sus axones hasta alcanzar las masas blastémicas musculares. El facial se distribuye por el segundo arco branquial, y las fibras correspondientes a los músculos orbicular y de Duverney-Horner se deslizarán, acompañando a los mioblastos superficiales de este arco, bajo el epiblasto de la cara.

El ganglio semilunar de Gasser tiene su origen en la cresta neural rombencefálica y en una placoda del epiblasto inmediato de la superficie lateral de la cabeza. Los axones en T surgidos de las células del ganglio semilunar se dirigen por un lado hacia el metencéfalo para conectar con los núcleos trigeminales, mientras que por el otro lado se dirigen hacia sus territorios periféricos: la primera rama del trigémino se distribuye por el mamelón frontonasal, la segunda por el mamelón maxilar del segundo arco branquial, y la tercera, por el mamelón mandibular o cuerpo del primer arco branquial.

Los ganglios parasimpáticos craneales vegetativos (ótico, ciliar, etc) proceden de células emigradas de las crestas neurales, y hasta el presente, sólo en alguno de ellos se ha demostrado que también hay una representación placodial.

Casi todos estos ganglios alcanzan su ubicación definitiva muy precozmente, pero otros emigran muy lentamente y no la logran hasta el

final de la vida fetal o principio de la extrauterina. Por ello, no es raro encontrar durante la vida fetal, acúmulos ganglionares en el trayecto de los nervios facial, petrosos, vidianos, etc, la mayoría de los cuales no mantendrán su posición durante la vida adulta.

Estos ganglios pierden rápidamente su autonomía, sobre todo cuando empiezan a recibir las fibras axónicas de los núcleos de origen de los pares craneales y comienzan a depender de ellos.

Los ganglios vegetativos simpáticos prevertebrales cervicales, proceden también de las crestas neurales. Las fibras que van a la glándula lacrimal y que proceden del sistema nervioso central, hacen estación en el ganglio cervical superior, aquí surgen las que van a la glándula lagrimal, ya acompañando al trigémino o a los vasos.

Las fibras vegetativas pregangliónicas, que tienen su cuerpo neuronal en el sistema nervioso central, son envueltas por espirales mielínicas de las células de Schwann. Las fibras postgangliónicas, que tienen su cuerpo neuronal en el ganglio, cursan en paquetes de fibras escasamente rodeadas de mielina.

Los neuroblastos de estos ganglios, envían sus prolongaciones axónicas a sus respectivos territorios, pero no hacen su camino aisladamente, sino que se suman a los pares craneales.

Los centros y vías supranucleares que rigen el lagrimeo psíquico, no maduran hasta las pocas semanas del nacimiento, como parece deducirse de

que el recién nacido o lactante de pocos días pueda tener lagrimeo basal-
lo que indica la existencia de lacrimocitos funcionantes-, lagrimeo
reflejo, -neurona parasimpática pre y postgangliónica madura-, y no
lagrimeo psíquico

C. -**MORFOFISIOLOGIA E HISTOLOGIA GLANDULA LAGRIMAL PRINCIPAL**

1. c. -**Morfofisiología**

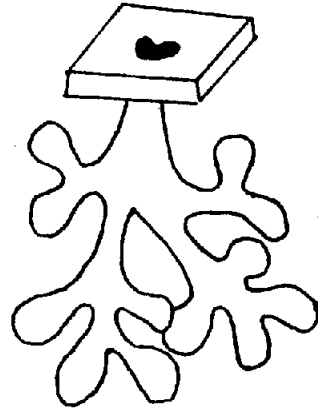
Las glándulas exocrinas del organismo se clasifican desde el punto de
vista morfológico según las características de su porción secretora y de
su porción excretora. Por la porción secretora, según la disposición de las
células alrededor del lumen, se dividen en : a) tubulosas, b) acinosas y en
tercer lugar c) alveolares. (Dibujo 1) Por la porción excretora, las
glándulas se denominan : a) superficiales, cuando falta el canal
excretor, de manera que está formada por células independientes que
vierten directamente al exterior, b) simples o no ramificadas si sólo
poseen un canal excretor, y c) compuestas o ramificadas, si el canal
excretor es arboriforme.

Clasificaremos las glándulas de la cuenca lagrimal según la naturaleza
de su secreción en:

A. -**Glándulas serosas**



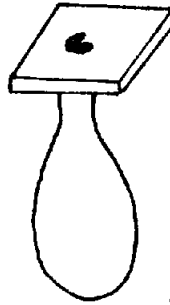
TUBULOSA
RECTA



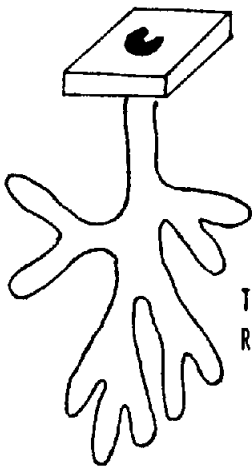
TUBULO
ACINOSA



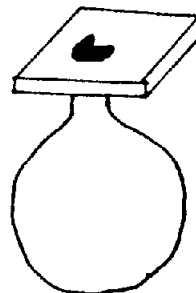
TUBULOSA
CONTORNEADA



ACINOSA



TUBULOSA
RAMIFICADA



ALVEOLAR

DIBUJO Nº 1

1.-Glándula lagrimal principal.

2.-Glándulas lagrimales accesorias.

a) de Krause

b) de Wolfring-Ciaccio

B.-Glándulas mucosas.

1.-Células caliciformes

2.-Criptas mucosas de Henle

a) reticulares

b) saculares y dendríticas

c) intraepiteliales.

glándulas de Manz

C.-Glándulas oleosas.

a) de Meibomio

b) pilosebáceas

de Zeis y de Moll.

1.1.c. -Glándula lagrimal principal

Es una masa glandular arracimada túbuloacinososa de producción seromucosa, mayoritariamente serosa, situada en la parte anterior del ángulo súperoexterno de la órbita, que vierte su secreción a la cuenca lagrimal.

Está formada por una porción superior u orbital y otra inferior o palpebral. Ambas porciones están separadas por la expansión ligamentosa externa de los músculos elevador del párpado superior y recto superior, y sólo contactan entre sí por detrás de esa expansión. (Dibujo 2)

Porción orbital

Esta porción queda alojada en una fosa ósea propia, situada en el ángulo súperoexterno de la órbita, justo por detrás del reborde orbital. Su eje mayor tiene una dirección más o menos transversal e inclinada hacia abajo y fuera; el eje medio, de dirección anteroposterior, y el eje menor de dirección hacia abajo y dentro.

En la porción orbital, pueden considerarse dos caras, súperoexterna e inferointerna, dos polos, súperinterno e inferoexterno y dos bordes, posterior y anterior.

La cara súperoexterna, está alojada en la fosa ósea de la glándula lagrimal. La unión de la glándula a su fosa ósea hace que la porción orbital sea prácticamente inmóvil y no siga libremente los movimientos del párpado superior o del globo ocular.

La cara inferointerna es cóncava y reposa sobre la expansión ligamentosa de los músculos elevadores del párpado superior y del globo ocular, a la que está unida la cápsula propia de la glándula por débiles trabéculas. La parte posterior de ésta cara, contacta con la cara superior externa de la porción palpebral, por detrás de la expansión ligamentosa. La parte anterior de la cara inferointerna da salida hacia abajo a los dacriodocos, los cuales, atravesando la expansión ligamentosa y la porción glandular palpebral, abocarán a la cuenca lagrimal.

El polo súperointerno alcanza el borde interno del músculo elevador del párpado superior, con el que se relaciona y está débilmente unido por sus estructuras limitantes. El polo inferoexterno, alcanza el nivel horizontal de la sutura ósea frontomalar, relacionándose en parte con el borde superior del músculo recto externo.

El borde posterior alcanza a menudo el plano frontal que pasa por el polo posterior del globo ocular. Este borde se relaciona con el tejido celular graso situado entre el techo orbital y el cono músculo-aponeurótico ocular ; también por este borde posterior, en su extremo más externo o inferior, llegan a la glándula los vasos y nervios lagrimales. El borde anterior, bastante agudo, alcanza la parte más alta del septum orbital.

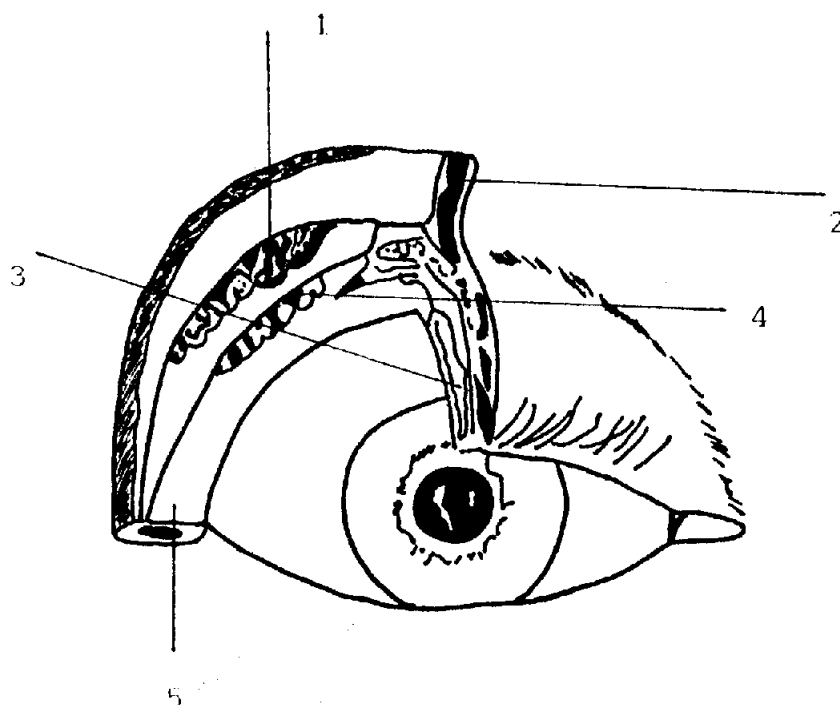
Esta es la vía más común de acceso quirúrgico a la glándula.

Porción palpebral.

Esta porción es muy variable en forma y tamaño según los individuos. Puede alcanzar igual al de la porción orbital, o poseer una dimensiones medias, o bien ser pequeñas o incluso faltar. Por término medio, el volumen de la porción palpebral es la mitad del orbital. En esta porción pueden considerarse dos caras: súperoexterna e inferointerna; dos polos: súperointerno e inferointerno, y dos bordes: anterior y posterior, al igual que en la porción orbital.

La cara súperoexterna es convexa y se relaciona con la expansión ligamentosa del elevador del párpado superior, a la que está unida por trabéculas conjuntivas. La cara inferointerna se relaciona por detrás con la cápsula de Tenon del cuadrante súperoexterno del globo ocular, a la que está laxamente unida, y por delante, con la conjuntiva del vértice y de la cara anterior del fórnix conjuntival súperoexterno, al que está íntimamente unida y con la que se prolapsa a menudo ligeramente en la cavidad de la cuenca lagrimal. Estas uniones hacen que la porción palpebral de la glándula lagrimal sea bastante móvil y siga parcialmente los movimientos del globo ocular y de los párpados.

El polo o borde súperointerno llega hasta la unión del tercio externo con los dos tercios internos del párpado superior, es decir, casi al mismo plano parasagital que la porción orbital. Este polo se continúa con las glándulas lagrimales accesorias de Krause.



- 1.-Porcion orbital
- 2.-Musculo orbitario
- 3.-Tarso superior y gl.tarsales
- 4.-Porcion palpebral
- 5.-Conjuntiva palpebral

DIBUJO N° 2

El polo o borde inferoexterno se insinúa entre el globo ocular y la pared lateral de la órbita, generalmente hasta algo más abajo de la horizontal que pasa por la comisura palpebral externa.

El borde posterior se relaciona con el tejido celular graso de la órbita, a cuya retícula fibrosa envía algunas trabéculas conjuntivas de su cápsula.

El borde anterior, paralelo al borde orbital del tarso superior, corresponde a la parte anterior de la glándula que se ha insinuado entre el elevador del párpado superior por delante y la falda anterior del fórnix conjuntival por detrás, llegando hasta cerca del tarso. Este borde está íntimamente unido a la conjuntiva, no sólo por el tejido capsular de la glándula, sino por los dacriodocos. La parte más anterior de este borde, se relaciona con las fibras del músculo palpebral de Muller, que recorre la superficie posterior del septum orbital.

1.2.c. -Histología de la glándula lagrimal principal

Hemos de considerar dos porciones distintas: el estroma y el parénquima. El estroma es un tejido de aporte nutritivo, mientras que el parénquima es el tejido secretor o noble de la glándula.

El estroma es de naturaleza principalmente conjuntiva, formado por fibras colágenas, elásticas, fibroblastos y una sustancia intersticial amorfa, rica en mucopolisacáridos. Forma una cápsula conjuntiva alrededor

de la glándula, continuándose interiormente por numerosos tabiques que compartimentan la glándula sucesivamente en lóbulos, lobulillos y acinis

La glándula lagrimal está rodeada por una cápsula fibrosa, íntimamente unida a ella, que contornea por separado la porción orbital y la porción palpebral. Esta cápsula está formada básicamente por fibras colágenas y elásticas, que discurren casi todas paralelamente a la superficie de la glándula. Por su espesor corren colectores linfáticos, vasos sanguíneos, fibras nerviosas y todos los elementos celulares propios del tejido conectivo.

La cápsula de la porción orbital es fácilmente separable por disección roma de los tejidos que la rodean, incluso en su borde posterior, por donde la aborda el pedículo vasculonervioso, y en su cara súperoexterna, unida al periostio de la fosa de la glándula lagrimal por unas trabéculas que algunos autores describen como un verdadero ligamento fibroso.

La cápsula de la porción palpebral, no puede separarse por disección roma en todo su contorno, pues su unión a la conjuntiva de la cuenca lagrimal es muy firme, y el corion mucoso conjuntival se continúa con el tejido conjuntivo del estroma glandular. Por otra parte, esta cápsula es más fina y peor definida que la de la porción orbital, de manera que, a veces los diversos lóbulos de la glándula, no dan impresión de formar un todo compacto, sino que aparecen como dispersos e independientes entre sí en el espesor palpebral.

La superficie interior de la cápsula se continúa con los tabiques interlobulares que compartimentan la glándula en diversos lóbulos. También se continúa con el estroma interlobulillar e intralobulillar de los lobulillos más periféricos de la glándula que quedan en contacto con la cápsula.

La cápsula emite hacia el interior de la glándula tabiques que dividen las dos porciones glandulares en lóbulos y que constituyen el estroma interlobular. La estructura de los tabiques es similar al de la cápsula. Por su espesor corren vasos, nervios, colectores linfáticos y los conductos excretores de la glándula.

De las paredes de los tabiques interlobulares salen otros tabiques muy finos y débiles que compartimentan los lóbulos en lobulillos. Por su espesor corren elementos vasculares y nerviosos de la glándula, así como los conductos excretores.

Tanto de la cápsula como de los tabiques interlobulares e interlobulillares sale una red irregular y tridimensional de tejido conjuntivo laxo, formado por escasas fibras colágenas, elásticas y fibroblastos, con abundancia de sustancia fundamental amorfa. En el espesor de los tabiques de este retículo hay células extrínsecas, espacios linfáticos, una abundante red capilar de vasos fenestrados y numerosas fibras pertenecientes al sistema nervioso autónomo, que son amielínicas, y otras, más escasas, pertenecientes al sistema nervioso sensitivo, entre las que abundan las mielínicas en las partes más periféricas de la glándula y las amielínicas en la partes más profunda.

Este retículo rellena todos los espacios no ocupados por el parénquima acinar, de modo que donde los acini están compactamente apretados entre ellos y contactan entre sus membranas basales unos con otros, el estroma intralobulillar sólo ocupa los espacios que quedan entre tres o cuatro acini, mientras que donde los acini están más separados entre sí, pueden rodear casi la totalidad de su membrana basal.

El parénquima o porción parenquimatosa de la glándula lagrimal, posee una parte secretora o acinar y una parte excretora o ductal. Cada acinus es un saquito secretorio que vierte su producción a una cavidad central, el túbulo intraacinar.

La pared de cada acino está constituida por una capa monoestratificada de células secretoras, denominadas lacrimocitos. La capa de lacrimocitos no secretora está rodeada por una membrana basal. Entre la cara basal de los lacrimocitos y la membrana basal se interponen espaciadamente otras células de capacidad contráctil, son las células mioepiteliales de Boll.

Diversos acinis desembocan en un túbulo, cuyo epitelio sigue siendo secretorio. Estos túbulos se reúnen con otros, formando un ductulus, cuyo epitelio tiene unas características estructurales y funcionales distintas al de los túbulos. El conjunto de varios acinis con su correspondiente estroma constituye un lobulillo. La unión de varios lobulillos forma un lóbulo, y la de varios lóbulos, una porción de la glándula lagrimal.

Rennie y col ⁽³³⁾, obtienen muestras de tejido ocular procedentes de cadáveres a los cuales se les practicó autopsia, excluyendo según la historia clínica cualquier patología ocular.

Estos autores toman tejido de la glándula lagrimal principal, conjuntiva y glándulas de Meibomio. Las muestras de tejido la fijan al menos durante cuarenta y ocho horas en suero salino al 4%, incluyéndolos posteriormente en parafina, para cortarlos después a cinco micras. Estos cortes lo tiñen con hematoxilina-eosina, PAS, etc.

La presencia de muramidasa se demuestra inmunohistoquímicamente usando el método de Mason y col ^(34, 35) descrito en 1966, modificado con PAP, es decir, utilizando peroxidasa-antiperoxidasa en 1975.

Según estos autores, la muramidasa está presente en la glándula lagrimal principal y en las glándulas accesorias de Krausse y Wolfring. No se detecta esta enzima en las células del epitelio conjuntival o de las glándulas de Meibomio. La distribución anatómica de la muramidasa es idéntica tanto en la glándula lagrimal principal como en las accesorias. Dicha enzima estaría en el citoplasma de las células secretoras de los acinis y de los túbulos, no conteniéndola de forma detectable las células mioepiteliales de Boll.

La ausencia de secreción " in vitro " de muramidasa por la conjuntiva fue descrita por McClelland y Furth en 1975 ⁽³⁶⁾.

Jones⁽⁷⁾, considera a las glándulas lagrimales accesorias como las responsables de la secreción lagrimal basal.

Allen y col⁽⁸⁾, consideran que un solo tipo de células de los túbulos y acinos son las responsables de la secreción de muramidasa, a estas células las denominaron , células tipo A o lacrimocitos tipo A.

Mediante fluorescencia específica, Gillette y col⁽⁹⁾, encuentran muramidasa entre el 20-50 % de las células epiteliales de los acinos y túbulos tanto en la glándula lagrimal principal como en las accesorias. No encuentran esta fluorescencia específica en los elementos intersticiales y vasculares, conjuntiva, esclera, córnea, etc.

El lacrimocito o célula lagrimal acinar, tiene forma de pirámide truncada. La cara luminal, que corresponde a la superficie truncada, presenta expansiones citoplasmáticas digitiformes (microvilli), en sus inmediaciones pueden observarse vesículas de pinocitosis en el citoplasma.

La cara basal del lacrimocito, está rodeada de la membrana basal del acino, presentando unos pliegues citoplasmáticos tapizados por la membrana citoplasmática.

Cada una de las caras laterales del lacrimocito, en número de cuatro a seis, contacta con uno a tres lacrimocitos vecinos. La parte media y la más cercana a la base de estas caras laterales, presenta interdigitaciones, mientras que la más cercana al lumen, es recta, con

uniones junturales, que desde la base al lumen son, desmosomas, zónulas o máculas adherentes y zónulas ocludentes. En las inmediaciones del lumen, los lacrimocitos están unidos entre sí por una zónula ocludente o pentalaminar.

Entre las caras laterales de lacrimocitos contiguos, en sus porciones medias y apicales, existen canalículos intercelulares, que conectan el lumen del acino con los espacios intercelulares. En la luz de los canalículos intercelulares, afloran microvillis surgidos de las paredes celulares de los lacrimocitos.

Como en otras células del organismo, en el lacrimocito existe un sistema de membranas, constituidas por la membrana citoplasmática, membrana nuclear, retículo endoplásmico y organelas citoplasmáticas.

La membrana citoplasmática a microscopía electrónica se detecta como una membrana formada por tres capas. El núcleo es grande, redondeado u ovalado, situado en el tercio basal del lacrimocito.

El citoplasma en microscopía electrónica, aparece como finamente granular y bastante electrodenso. Contiene vesículas, microtúbulos y filamentos. Este citoplasma tiene aproximadamente un 80 % de agua, en la que hay disueltas sustancias minerales y orgánicas.

El aparato de Golgi está muy desarrollado, al igual que el de las células secretoras del organismo. Se sitúa sobre el núcleo y está formado por un sistema de cisternas aplanadas y paralelas entre sí, así como por

vesículas. En la cara de transformación del aparato de Golgi, pueden descubrirse evaginaciones que corresponden a la formación de microvesículas. Los gránulos secretorios se localizan preferentemente en las regiones supranucleares, acumulándose sobre todo en la región apical de la célula..

1.3.c. - Conductos excretores

Los conductos excretores presentan tres porciones de distintas características. Siguiendo la dirección del flujo secretorio estas porciones son : túbulos, ductulos y dacriodocos.

Los túbulos o porción inicial de los conductos excretores de la glándula lagrimal, no son sino los lúmina de la porción túbuloacinososa o secretora de la glándula. Sus paredes están formadas por una capa monocelular de lacrimocitos, una malla de células mioepiteliales y una membrana basal. Los diversos túbulos de cada acino, terminan en un túbulo colector, cuyas paredes son también de parénquima secretorio, que a su vez puede terminar en otro túbulo colector de mayor capacidad. Los túbulos son intraacinares e intralobulillares.

Los ductulos son los conductos intraglandulares que continúan a los túbulos. Tienen una compleja función, ya que participan en la síntesis de diversos componentes lagrimales, así como en la conducción hídrica transtisular para la nivelación osmótica de la lágrima primaria.

En el tramo inicial de la pared de los ductulos, el epitelio es monoestratificado, pero rápidamente se hace biestratificado y a veces triestratificado. Las células de éste epitelio son columnares-cilindrocúbicas. En el citoplasma de las células existe gran cantidad de glucógeno, así como vesículas de pinocitosis, aunque en menor cantidad que en los lacrimocitos acinares.

Según Guillette y col ⁽²⁾, las células del epitelio ductular, se diferencian de la de los túbulos acinares, en que carecen de gránulos secretorios y gránulos PAS positivos y por no tener lactoferrina.

Los dacriodocos, son las porciones de los conductos excretores que corren por el espesor de los tabiques interlobares y por fuera de la glándula, que aguas arriba conectan con los ductulos y aguas abajo desembocan en la cuenca lagrimal.

Los que proceden de la porción orbital de la glándula se dirigen hacia abajo y delante, y una vez extracapsulares, perforan la expansión ligamentosa del elevador del párpado superior, atraviesan la porción palpebral y desembocan en la conjuntiva. Por ello, si se extirpa la porción orbital de la glándula, la porción palpebral sigue vertiendo la lágrima a la cuenca lagrimal, pero si se extirpa la porción palpebral, se corre el peligro de dejar aislada la porción orbital.

La desembocadura de los dacriodocos en la cuenca lagrimal, se hace a lo largo de una curva imaginaria, de concavidad inferior e interna, que corre por la cara posterior del tercio externo del párpado superior.

D. -MORFOFISIOLOGIA E HISTOLOGIA GLANDULAS LAGRINALES ACCESORIAS.

Son aproximadamente medio centenar de glándulas túbuloacinosas que, morfológicamente y por su secreción, se cree en la actualidad que son similares a la glándula lagrimal principal, y que dispersas por la conjuntiva, vierten su secreción, independientes unas de otras, en la cuenca lagrimal. (Dibujo 3)

Según su localización topográfica, se denominan glándulas de Krause, si desembocan en los fórnicos conjuntivales o en la carúncula, y glándulas de Wolfring-Ciaccio, si desembocan en la conjuntiva tarsal. La igualdad histológica de las glándulas lagrimales principales y accesorias ha sido confirmada por Gillette y col ⁽⁹⁾ .

1. d. -Glándulas de Krause.

La ubicación y número de las glándulas de Krause de los fórnicos conjuntivales es muy variable. Para algunos autores, su concentración y volumen aumentaría desde el ángulo interno al externo.

La ubicación y número de las glándulas de Krause de la carúncula lagrimal es también algo variable. Generalmente se sitúan en el centro de la carúncula, cerca de su superficie. Su porción secretora se sitúa en el tejido submucoso de la conjuntiva. En su interior hay acinis formados por lacrimocitos poligonales, rodeados de una membrana basal, similar a la de la glándula lagrimal principal. El conducto excretor es bastante oblicuo, casi paralelo a la superficie conjuntival. Por su extremo

profundo se divide en varias ramas que van a los acinis, por su extremo superficial desemboca en la cuenca lagrimal por un orificio de diámetro igual o mayor que el de los dacriodocos.

La morfología de la glándula de Krause de la carúncula es parecida a la de las glándulas del fórnix. El conducto excretor es tortuoso y bastante más largo que el de las glándulas de Krause de los fórnices.

2. d. -Glándulas de Wolfring-Ciaccio.

La ubicación y número de las glándulas de Wolfring-Ciaccio parece ser también bastante variable de unos individuos a otros.

Se sitúan en altura a cualquier nivel del tarso, pero generalmente en las cercanías de su borde orbital, y a veces incluso fuera de él. En profundidad se sitúan cerca de la cara posterior del tarso o por detrás del plano formado por la inserción tarsal del músculo de Muller y el septum orbitale, aunque a veces lo hacen más profundamente en el espesor del párpado, cerca de la cara anterior del tarso.

La morfología de éstas glándulas no tienen variación con respecto a las de Krause, mas que las correspondientes a los tejidos que la rodean. La porción secretora es túbuloacinososa, al igual que las de Krause, siendo su tamaño generalmente menor que las de éstas. Su carcasa conjuntiva se continúa con el conectivo tarsal.

El canal excretor, cuando la porción secretora de la glándula queda situada muy anteriormente, describe un recorrido largo y sinuoso de dirección ánteroposterior, que acaba desembocando en la cuenca lagrimal a nivel de la conjuntiva tarsal o de la conjuntiva septal.

3. d. -GLANDULAS MUCOSAS.

3. 1. d. -Células caliciformes.

Las glándulas mucíparas de la conjuntiva son de dos tipos, células caliciformes independientes y criptas mucosas. Las células caliciformes independientes son células mucíparas aisladas que vierten su contenido individualmente en la superficie conjuntival. Las criptas mucosas están formadas por células caliciformes agrupadas que vierten a una cavidad común a varias de ellas, cavidad que a su vez aflora a la superficie conjuntival.

La zona de la cuenca lagrimal donde las células caliciformes alcanzan su máxima concentración, es según, algunos autores, en la de la conjuntiva de los fórnices y de los tarsos, y según otros autores, en la de los fórnices y de la conjuntiva bulbar.

Hay células caliciformes, pero pocas, en la conjuntiva del borde libre de los párpados, en la franja limitada entre las bocas de las glándulas de Meibomio y la arista posterior de este borde.

Se ha determinado que las células caliciformes no están uniformemente dispersas, sino agrupadas en pequeñas manchas. Estas manchas tienen su máxima concentración en el tercio más nasal de la conjuntiva particularmente, en la región del lago lagrimal, sobre la parte inferior de la plica semilunar, le sigue, con algo menos de densidad, el fórnix inferior, y con menos aún, la conjuntiva palpebral.

Según la profundidad a que se encuentre la célula caliciforme, cambia su forma, ya que cuando aún están profundas, son redondeadas y más pequeñas que las células epiteliales, mientras que cuando se hacen superficiales, se ovalan y se hacen más grandes que las epiteliales.

La membrana citoplasmática, en su polo apical, varía de forma con el momento funcional. Cuando la célula tiene pocos gránulos secretorios, la membrana apical citoplasmática posee microvillis aunque en escaso número. Cuando los gránulos aumentan, la membrana se distiende y desaparecen los microvillis. Una vez expulsada la secreción, vuelven a aparecer.

El núcleo de las células caliciformes, es de cromatina muy condensada, está desplazado hacia la base, y adquiere forma aplastada al ser comprimido por los gránulos secretorios. Están descritas dos variedades de estos gránulos de secreción, unos electrodensos, cuyo contenido es de glucoproteínas neutras, y otros, no electrodensos, cuyo contenido es de glucoproteínas ácidas.

El aparato de Golgi es muy evidente, su polo de maduración está asociado a los gránulos de secreción.



3. 2. d. -Criptas mucosas de Henle.

Las glándulas mucíparas cripticas, genéricamente denominadas criptas mucosas de Henle, adoptan diversas formas : reticular, sacular, arboriforme o intraepitelial. Se forman a lo largo de los primeros meses y años de la vida, no existiendo en toda la conjuntiva, sino que están limitadas a la conjuntivas tarsales superiores e inferiores, así como en la plica semilunar.

Las criptas mucosas saculares y arboriformes, son formaciones saculares simples o ramificadas del epitelio de la mucosa conjuntival, cuya boca se abre en la cuenca lagrimal y cuyas paredes contienen células mucíparas. Las paredes de estas criptas, formadas por dos estratos de epitelio columnar, contienen células caliciformes en mayor proporción que el epitelio circundante. Son más abundantes en la conjuntiva del fórnix superior y algo menos en la del fórnix inferior, disminuyendo progresivamente en las conjuntivas septales inferior y superior.

Las criptas mucosas intraepiteliales, son geodas de células caliciformes, que drenan en una pequeña cavidad intraepitelial sin aumentar el espesor de dicha capa, de modo que esta no hace prominencia a nivel de la cripta, ni hacia la superficie ni en profundidad.

Estas criptas ya existen al nacer, aumentan de número y tamaño en los primeros años de la vida.

4. d. -Glandulas oleosas

4. 1. d. -Glandulas de Meibomio

Son glándulas alveolares arracimadas de secreción sebácea, situadas en el espesor de los tarsos palpebrales, que vierten su contenido en el borde palpebral.

Parece ser, que las glándulas de Meibomio son glándulas pilosebáceas, que a lo largo de la evolución de las especies, han perdido su folículo piloso.

Estas glándulas se disponen más o menos equidistantes unas de otras, paralelas entre si, en el espesor del tejido tarsal que va, desde los puntos lagrimales, hasta el canto externo. Cada glándula, está formada por un largo tubo excretor, en el que desembocan varios conductillos glandulares, que provienen de los alveolos simples o compuestos, visibles a simple vista a través de la cara conjuntival del tarso, cuando los párpados se evierten.

El epitelio secretor de éstas glándulas se dispone en dos o tres estratos celulares, siendo la secreción de las glándulas de Meibomio de tipo holocrino, es decir, se vierte íntegramente la célula al desprenderse el epitelio secretor.

5. d. -Glándulas pilosebáceas

5.1. d. -Glándulas de Zeis

La cuenca lagrimal posee dos tipos de glándulas pilosebáceas que no difieren fundamentalmente entre sí : a) una de ellas son las glándulas que están asociadas a los folículos de las pestañas, denominadas glándulas de Zeis. b) las otras son las glándulas pilosebáceas extraciliares, asociadas a otras formaciones pilosas no ciliares.

Las glándulas de Zeis, son glándulas sebáceas de tipo acinoalveolar, situadas en el borde libre de los párpados por delante de las glándulas de Meibomio, y generalmente asociadas a los folículos pilosos de las pestañas. Casi todas desembocan en el interior de los folículos de las pestañas, y por consiguiente se localizan donde éstas. En cada folículo piloso suelen existir dos glándulas pilosebáceas.

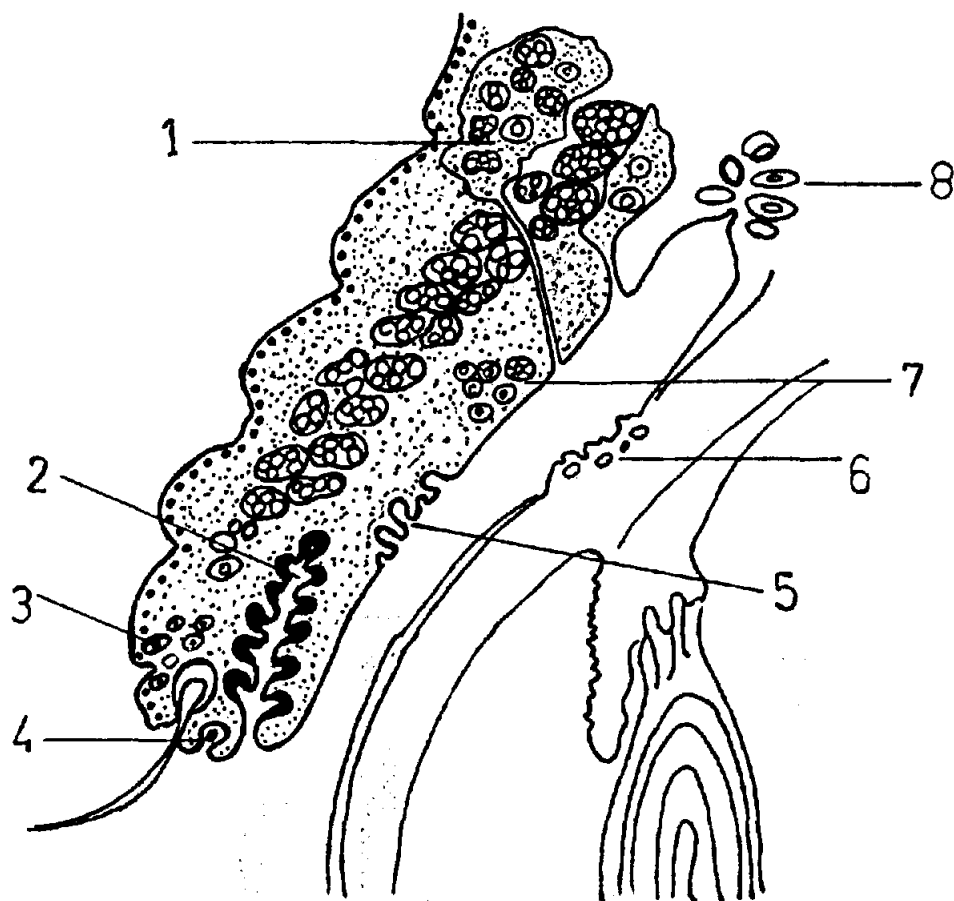
La secreción de estas glándulas es de tipo holocrino, y su sebo consta, no sólo de gotas lipídicas, sino de los restos nucleares y demás componentes de la célula.

Las glándulas pilosebáceas extraciliares se localizan en la porción no ciliar del borde libre del párpado y en la carúncula lagrimal.

5.2.d. -Glándulas de Moll.

Son glándulas sudoríparas apocrinas del borde libre de los párpados y de la carúncula lagrimal. La ubicación de las glándulas de Moll va asociada a la del sistema piloso de la cuenca lagrimal.

Estas glándulas tienen una porción secretora de tipo tubuloso en la que se esbozan alveolos, y una porción excretora de tipo tubuloso puro. El conducto excretor atraviesa la dermis y epidermis del folículo pilosebáceo, desembocando en el interior de éste, más superficialmente que las glándulas de Zeis.



GLANDULAS LACRIMALES

LOCALIZACION

- | | |
|---|------------------------|
| 1 | GL. LACRIMAL PRINCIPAL |
| 2 | GL. MEIBOMIO |
| 3 | GL. MOLL |
| 4 | GL. ZEIS |
| 5 | CRIPTAS DE HENLE |
| 6 | GL. MANZ |
| 7 | GL. WOLFRING |
| 8 | GL. KRAUSSE |

E. -VASOS SANGUINEOS DE LAS GLANDULAS SECRETORAS

La glándula lagrimal principal se irriga por la arteria lagrimal, perteneciente al sistema de la carótida interna. Alguno de los lóbulos de la glándula lagrimal principal también pueden recibir sangre del sistema de la carótida externa, por medio de la rama infraorbital de la arteria maxilar interna.

La arteria lagrimal nace en el fondo de la órbita como rama de la oftálmica, rama a su vez de la carótida interna. A veces, tiene un origen mixto, recibiendo sangre de la carótida interna y de la externa. Cualquiera que sea su origen, corre por la pared externa de la órbita, sobre el borde superior del músculo recto externo. (Dibujo 4)

A lo largo de su recorrido, origina algunas colaterales:

1.-Ramo recurrente que se hace intracraneal y sigue el borde del ala menor del esfenoides, o se conecta con el sistema arterial de la hoz del cerebro. Es un ramo poco frecuente.

2.-Ramo recurrente que se hace intracraneal por la hendidura esfenoidal y se anastomosa con la arteria menígea media.

3.-Ramos periósticos para la periórbita de la pared orbital externa.

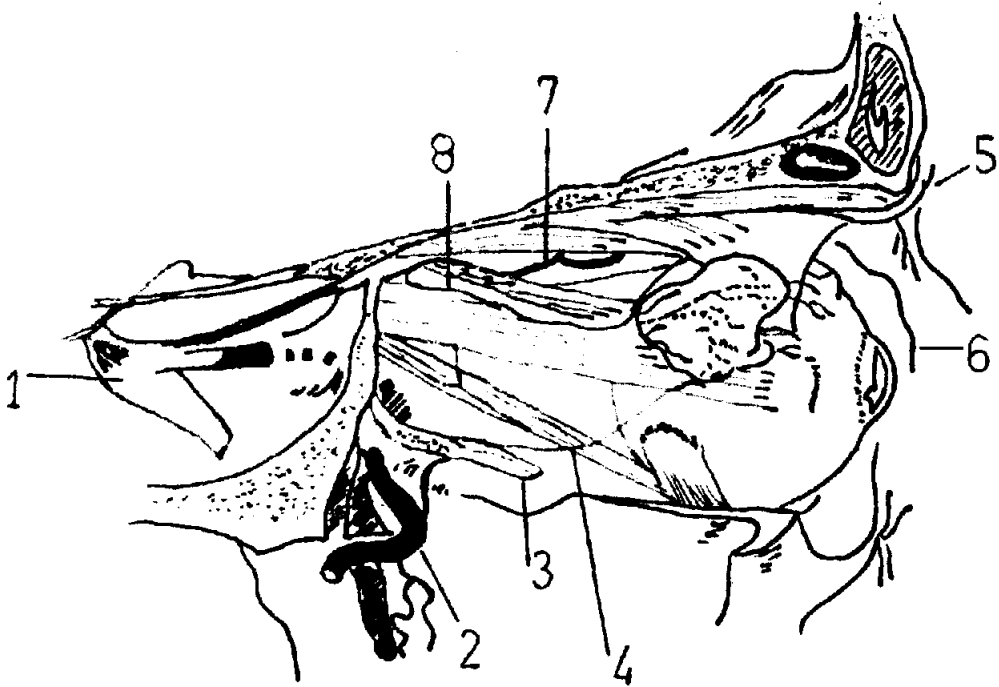
4.-Ramos musculares para el recto externo,recto superior y elevador del párpado superior. A veces,alguno de estos ramos emite uno o más de los vasos ciliares anteriores de la mitad súperoexterna del polo anterior del ojo. En ocasiones todas las arterias ciliares anteriores provienen de la lagrimal.

5.-Ramo cigomático,que,acompañando al nervio cigomático,perfora el hueso malar y,haciéndose extraorbital,se distribuye por la fosa temporal.

6.-Finalmente,se distribuye por la glándula lagrimal principal,salvo uno o dos ramillos que continúan su camino en dirección anterior,atraviesan el septum orbital y se distribuyen por la porción externa del párpado superior,contribuyendo a formar el circulo arterial mayor de los párpados,al dividirse en una arteria palpebral súperoexterna y una arteria palpebral inferoexterna. .

Cuando la arteria lagrimal alcanza la glándula lagrimal,penetra en ella por la cara posterior de la porción orbital. Antes de hacerlo se bifurca en un tronco glandular externo y un tronco glandular interno.

En el tejido conectivo de la glándula,especialmente en el interlobular,hay cortocircuitos arteriovenosos que,cuando funcionan,permiten la derivación del flujo sanguíneo hacia el sistema venoso. Los capilares se concentran por sus extremos venosos en pequeñas vénulas que,por uniones sucesivas en el estroma glandular,dan venas de mayor calibre que salen por el borde posterior de la glándula lagrimal y se dirigen hacia atrás y dentro en dirección al vértice de la órbita.



DIBUJO N° 4

- 1 - Ganglio de Gasser
- 2 - Art.maxilar interna
- 3 - Nervio maxilar superior
- 4 - Rama infraorbital del maxilar superior
- 5 - Nervio frontal
- 6 - Art.Angular
- 7 - Art.Oftalmica
- 8 - Art.Lagrimal

Allí , por uno o más troncos , desaguan en la vena oftálmica superior, la cual , haciéndose intracraneal por la hendidura esfenoidea , desagua en el seno cavernoso.

Las glándulas lagrimales accesorias reciben vasillos de los troncos que irrigan la cuenca lagrimal o del plexo vascular subconjuntival .

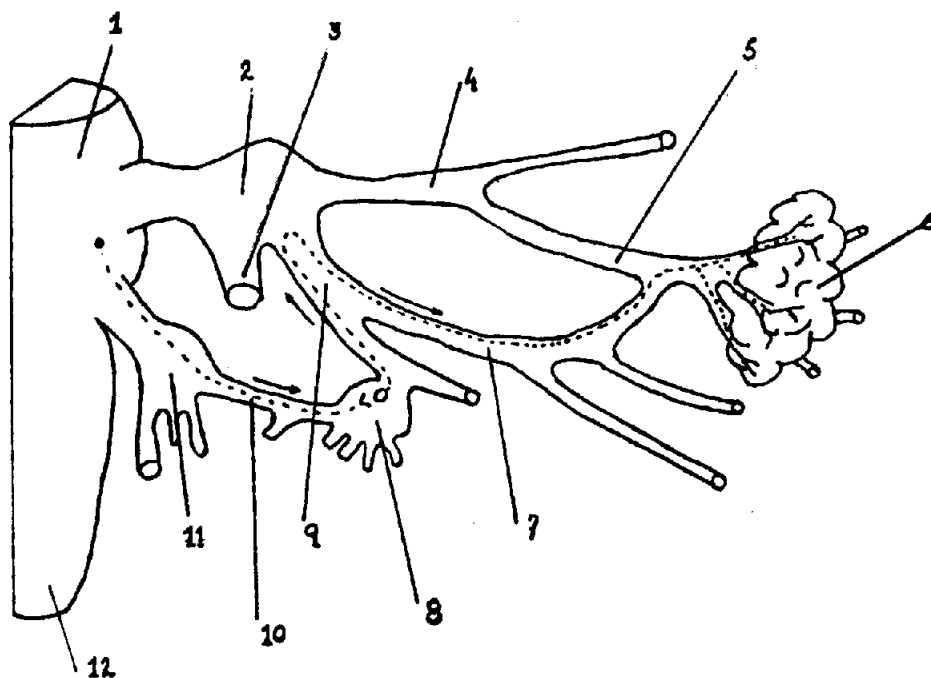
Las glándulas mucíparas de la cuenca lagrimal , carecen de una red vascular propia , nutriéndose de la red coriónica. Las glándulas sebáceas presentan una red vascular capilar , que procede de los plexos vasculares pretarsal y conjuntival .

La irrigación de las glándulas pilosebáceas procede de los plexos superficiales de sus respectivas zonas .

F. -Nervios de las glándulas secretoras

La sensibilidad de la glándula lagrimal principal , se transmite al sistema nervioso central , por el nervio lagrimal , rama del oftálmico y rama a su vez del trigémino . (Dibujo 5).

El nervio oftálmico o primera rama del trigémino , emerge del ganglio de Gasser y se divide , cuando alcanza la parte anterior del seno cavernoso , en tres nervios: lacrimal , frontal y nasociliar .



DIBUJO N° 5

- 1 - Protuberancia
- 2 - Ganglio del Trigemino
- 3 - Nervio Maxilar Inferior
- 4 - Nervio Oftalmico
- 5 - Nervio Lacrimal
- 6 - Glandula Lacrimal
- 7 - Nervio Orbitario
- 8 - Ganglio Esfenopalatino
- 9 - Nervio Maxilar Inferior
- 10 - Nervio Petroso Superficial
- 11 - Ganglio Facial
- 12 - Bulbo Raquideo

Cuando el nervio está a punto de alcanzar la glándula lagrimal principal, se divide en una rama o filete súperinterno y otro inferoexterno. Ambos ramos penetran en la glándula lagrimal por su borde posterior, dividiéndose en su espesor en numerosos ramillos de diámetro variable.

La vía parasimpática lacrimosecretora está formada por el núcleo lagrimal, nervio facial, ganglio geniculado, nervio petroso superficial mayor, nervio vidiano, ganglio esfenoopalatino, segunda rama del trigémino, nervio orbitocigomático y nervio cigomático-lacrimal.

G. - FISILOGIA DE LA SECRECIÓN LAGRIMAL

Fisiológicamente, las glándulas exocrinas se clasifican por la naturaleza química del producto que segregan y por su mecanismo de secreción.

Por la naturaleza química se agrupan en cinco clases :

- serosas.
- mucosas.
- sebáceas.
- sudoríparas.
- lácteas.

El fluido lagrimal, como resultado de la secreción de glándulas diversas, está formado mayoritariamente por secreción serosa y mucosa, de forma minoritaria por secreción sebácea y de secreción sudorípara ínfimamente.

Por su mecanismo de secreción, las glándulas exocrinas se clasifican en merocrinas, eccrinas, holocrinas y apocrinas. Las células de las glándulas merocrinas y eccrinas, elaboran un producto secretorio y lo expulsan en forma de gránulo, por un mecanismo de exocitosis, manteniendo la célula la integridad en el resto de sus estructuras.

Las células de las glándulas holocrinas, elaboran un producto secretorio que queda retenido en el citoplasma, y cuando éste ocupa casi todo el citoplasma la célula se muere, se desprende y desintegra, constituyendo ella misma el segregado.

Las células de las glándulas apocrinas, producen una secreción que se almacena en el polo luminal de la célula, eliminándose finalmente esta zona apical en el lumen glandular.

A la glándula lagrimal, llegan fibras simpáticas y parasimpáticas, las primeras en menor cantidad que las segundas. Las fibras parasimpáticas, envían sus terminaciones a las células musculares lisas de las arteriolas, a las células mioepiteliales de Boll y a las caras basal e intercelular de los lacrimocitos. Cuando las fibras son estimuladas, sus terminaciones liberan simultáneamente un neurotransmisor inhibitor en las

fibras musculares de las arteriolas y un neurotransmisor excitador en las células de Boll y en los lacrimocitos.

Consecuentemente, se produce vasodilatación del árbol vascular de la glándula, contracción de las células mioepiteliales de Boll y estimulación secretora de los lacrimocitos.

Esto, es producido por la abundante respuesta secretora de tipo parasimpático.

Las fibras simpáticas envían sus terminaciones a las células musculares lisas de las arteriolas y células mioepiteliales de Boll. Al ser estimuladas sus terminaciones liberan un transmisor excitador, que se traduce en una ligera contracción de las células mioepiteliales de Boll.

Al estimularse simultáneamente los dos sistemas, no se alcanza la suma cuantitativa de las dos secreciones, ya que predomina el efecto vasoconstrictor de la estimulación simpática.

1.8. - COMPOSICION DE LAS LAGRIMAS

La película lagrimal es la estructura que normalmente separa los epitelios superficiales oculares del medio aéreo. Clásicamente se consideran tres capas : lipídica, acuosa o serosa y mucosa, si bien últimamente la capa mucosa tiende a considerarse como parte de los epitelios corneal y conjuntival (HOLLY F.J) (1973) (10) . Su espesor

total es de unas 7 μm , siendo variable en función de la exposición de la película lacrimal a la evaporación, es decir, al parpadeo (BERTRAND J.P.) (1983) ⁽¹¹⁾.

Analizaremos por separado la composición y funciones más importantes de cada una de estas capas: (Dibujo 6)

Capa lipídica externa: Es segregada principalmente por las glándulas de Meibomio y las glándulas accesorias de Zeis, es de 0.1 μm aproximadamente. Consta de ésteres, ácidos grasos y triacilgliceroles (WOLF.E) (1954) ⁽¹²⁾, (McDONAL J.E) (1969) ⁽¹³⁾ y (BRAUNINGER G.E, SHAH D.O, KAUFMAN H.E) ⁽¹⁴⁾

Es la capa más superficial que "flota" sobre la acuosa, si bien es relativamente independiente de ésta, ya que está sujeta a ambos rebordes palpebrales. Con el parpadeo, sigue un ciclo, desde un máximo grosor con los párpados cerrados, hasta la simple monocapa al extenderse completamente (BROEKHUYSE R.M.) (1974) ⁽¹⁵⁾. Sus funciones específicas incluyen:

-Retrasar o limitar la evaporación de la capa acuosa de la película lagrimal, sobre todo en condiciones de baja humedad ambiental o flujo turbulento de aire (HOLLY F.J.) (1973) ⁽¹⁶⁾

-Aumentar la tensión superficial y facilitar la estabilidad vertical de la película lagrimal, es decir, proteger a la capa acuosa contra la ruptura prematura por contaminación con moléculas polares, y evitar la caída de las lágrimas al constituir una barrera hidrofóbica anclada en

los orificios de las glándulas de Meibomio, de tal manera que las lágrimas no rebasen el borde palpebral inferior. ⁽¹⁰⁾ , ⁽¹⁶⁾ (HOLLY F.J.) (1978) ⁽¹⁷⁾ .

Capa acuosa media: Es la principal y constituye casi la totalidad de las 7 μ m de la película lagrimal (HOLLY F.J.) (1977) ⁽¹⁸⁾ . Es segregada por la glándula lagrimal principal, que está bajo control neurógeno y también por las glándulas lagrimales accesorias de Krause y Wolfring (secretoras basales sin control neurógeno). La capa acuosa está formada por un 90 % de agua ⁽¹⁹⁾ . Contiene numerosos electrolitos, proteínas, enzimas y diversos metabolitos como glucosa, urea, aminoácidos, lactatos y especialmente los gases (oxígeno, anhídrido carbónico) (MURUBE DEL CASTILLO (1981)) ⁽²⁰⁾ , (LAMBERTS D.W , (1983)) ⁽²⁰⁾

Esta capa tiene cuatro funciones principales :

-La más importante consiste en suministrar oxígeno atmosférico al epitelio corneal . Sólo la disponibilidad de oxígeno en la película lagrimal tiene importancia esencial en la nutrición del epitelio corneal, pues otros metabolitos son demasiado escasos en la lágrima como para satisfacer las necesidades de dicho epitelio , como es el caso de la glucosa ⁽²¹⁾ ; (THOFT R.A., FRIEND J.) (1972) ⁽²¹⁾ .

El oxígeno lagrimal se halla a concentración atmosférica ($pO_2=155$ mm Hg) con los párpados abiertos, pero disminuye en relación a la sanguínea, por difusión a partir de los capilares conjuntivales, ($pO_2=55$ mm Hg) cuando los párpados están cerrados.

-La capa acuosa también cumple una importante función defensiva, no sólo como guía de transporte leucocitario o medio de dilución y lavado de noxas, sino por la presencia de muramidasa (Fleming A.A.) (1982)⁽²²⁾ (SEND D.K., SCARIN J.S.) (1980)⁽²³⁾, inmunoglobulinas (CHODIRKER. W, TOMASSI T.B. Jr) (1963)⁽²⁴⁾ y (ALLANSMITH M.R.) (1973)⁽²⁵⁾ sobre todo IgA secretoria, complemento (YAMAMOTO J.K., ALLANSMITH M.R.), (1979)⁽²⁶⁾, lactoferrina⁽²⁷⁾ y betalisisina (FORD L.C., DELANGE R.J., PETTY R.W.) (1976)⁽²⁷⁾.

-Proporciona una superficie óptica lisa, eliminando pequeñas irregularidades de la córnea.

-Arrastra los residuos de la conjuntiva y de la córnea.

Capa mucosa interna: Es muy fina, tiene sólo 0.02 a 0.05 μm de espesor⁽²⁸⁾. Es segregada por las células caliciformes (y quizás también por la glándula principal, aunque sólo en parte) y distribuida por toda la superficie, incluyendo la corneal, gracias a los movimientos del párpado. (HOLLY F.J., LEMP M.A.) (1971)⁽²⁹⁾. Esta capa consta de mucoproteínas hidratadas ricas en sialomucina. Se han hallado cuatro fracciones glucídicas (N-acetil glucosamina, fucosa, manosa y galactosa), tres con ácido siálico y una neutra (IWATA S., KABASAWA I.) (1971)⁽³⁰⁾.

Sus principales funciones son :

-Hidrofilizar la superficie epitelial que tapiza , es decir , convertir al epitelio corneal de un superficie hidrófoba en hidrófila . Cuando se coloca sobre una superficie hidrófila una solución acuosa forma una capa lisa y uniforme , mientras que sobre una superficie hidrófoba se contrae formando pequeñas gotas (como un parabrisas grasiento) . En ausencia de mucina , las células del epitelio corneal son hidrófobas y , por tanto , no pueden humedecerse con lágrimas acuosas . La mucina , que es una glucoproteína , queda absorbida sobre las membranas celulares de las células epiteliales y ancladas por sus microvillosidades . De esta forma convierte una superficie hidrófoba en hidrófila y permite que se humedezca adecuadamente el epitelio corneal . La sequedad ocular producida por el déficit de mucina se denomina xeroftalmia , ⁽¹⁶⁾ , (HOLLEY F.J. , LEMP M.A.) (1971) ⁽³⁰⁾ Y (GIBBSONS R.J. , SPINELL D.M. , SKOBE Z.) (1976) ⁽³¹⁾ .

Otra función de la capa mucosa es la estabilización de la película lagrimal precorneal , ya que dificulta la formación de manchas secas por reunión de los lípidos de la superficie epitelial con los de la capa lipídica de la película lagrimal ⁽¹⁶⁾ , ⁽¹⁶⁾ , ⁽¹⁷⁾ .

-El moco también colabora en la defensa al impedir al acercamiento de ciertas bacterias a la superficie epitelial así como favorecer la concentración de IgA en su interfase con la capa acuosa (FRANKLIN R.M. , RICE C. D.) (1980) ⁽³²⁾ y (WILLIAMS R.C. , GIBBONS R.J.) (1975) ⁽³³⁾

Brown y Dervichian ⁽³⁴⁾ , ⁽³⁵⁾ , sugirieron que el componente oleoso de la película lagrimal precorneal en realidad es una capa multimolecular

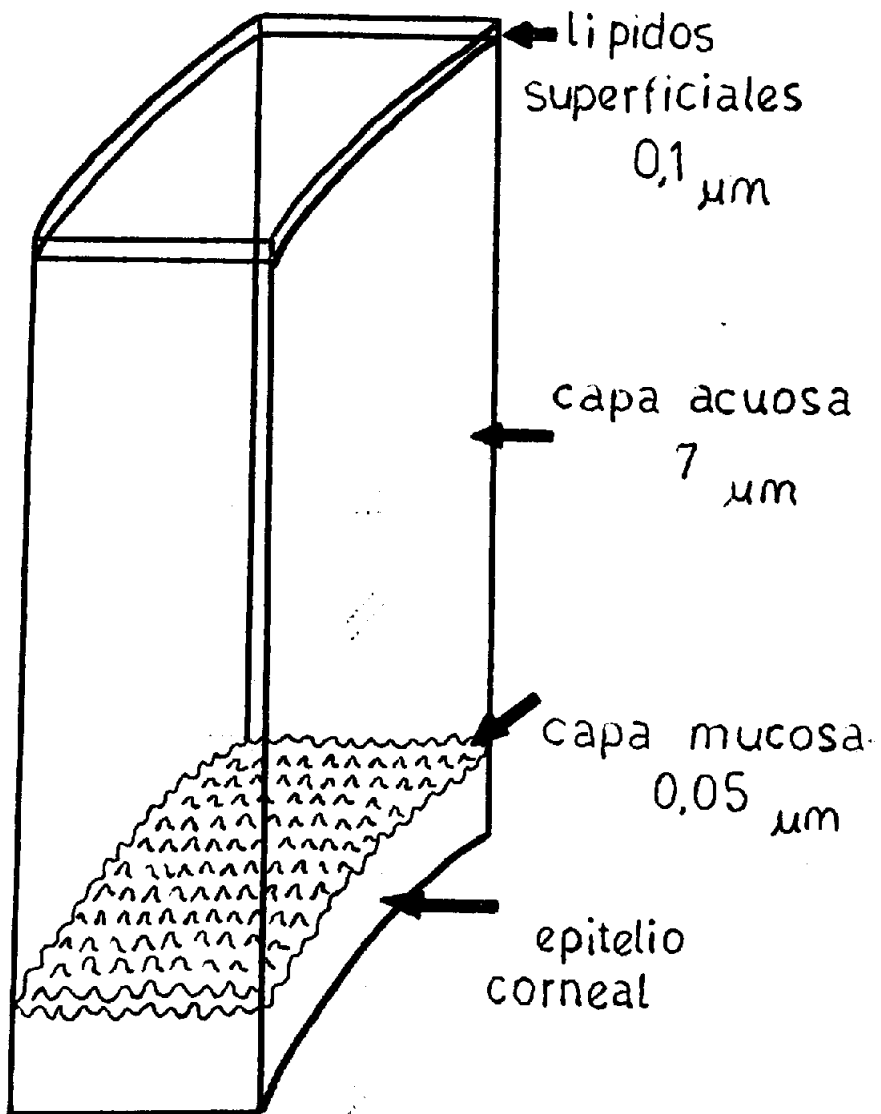
la cual en sí misma, no puede diseminarse sobre una solución acuosa e impedir la evaporación de esa forma .

Experimentos " in vitro " , los han llevado a pensar que el parpadeo produce un movimiento bifásico de las lágrimas a través de la córnea . A medida que el parpado superior se eleva , existe en primer lugar un movimiento hacia arriba del componente acuoso , esto es seguido por una diseminación más lenta de la capa oleosa , la cual arrastra consigo más lágrimas , estabilizando y engrosando toda la película precorneal lagrimal .

Lemp M.A (1970 , 1971) (35 , 37) realizó la importancia de la capa de mucina en la humidificación normal de la córnea . Al incidir sobre la naturaleza hidrófoba del epitelio corneal , demostró que la capa de mucina conjuntival se disemina y se absorbe en el epitelio corneal por el acto de parpadear , proporcionado así una superficie hidrófila sobre la cual se disemina regularmente el líquido lagrimal .

A medida que los párpados se abren en la fase de relajación del parpadeo , la alta tensión superficial en la interfase aire-capa acuosa, facilita una rápida diseminación de la capa lipídica .

Cuando la película lagrimal disminuye por evaporación entre parpadeos, la capa superficial oleosa se mezcla con la película mucinosa , recreando el estado hidrófobo del epitelio corneal y favoreciendo la destrucción de la película lagrimal . Así cada parpadeo , ayuda a mantener la humedad normal de la córnea por diseminación de la capa de mucí



DIBUJO N° 6

Normalmente , el tiempo de destrucción de la película lagrimal (BUT , del inglés ,, " break up time ") , es más prolongado que el intervalo entre parpadeos y no se produce secado corneal .

Por lo general , existe un equilibrio entre la secreción y excreción lagrimales , aumentando la tasa de drenaje lagrimal al existir un mayor volumen de lágrimas . En estados de deficiencia lagrimal , la retención de las lágrimas puede facilitarse con el uso de ciertos polímeros sintéticos . Las características de diseminación por la superficie de estos polímeros , en virtud de sus propiedades de humidificación de la superficie o su viscosidad , estabilizan la película lagrimal , arrastrando una capa más gruesa de lágrimas a medida que se diseminan con el parpadeo (BENEDETTO D.A , SHAH D.O , KAUFMAN H.E , (1975)) . ⁽²⁸⁾

2.g.-Evaporación de las lágrimas

En la película lagrimal normal , la tasa de evaporación es baja , debido a la superficie oleosa protectora . Entre un 10 y 25 % de las lágrimas totales secretadas se pierden por evaporación . En ausencia de la capa oleosa protectora , la tasa de evaporación aumenta de diez a veinte veces ⁽²⁹⁾ , (MISHIMA S. , (1965)) ⁽³⁰⁾ .

La tonicidad de las lágrimas humanas está sujeta a un cambio dinámico debido al proceso de evaporación y tasa de flujo lagrimal . Cuando la

evaporación está impedida , la presión osmótica de las lágrimas es equivalente a una solución de cloruro de sodio al 0.9 % .

A medida que aumenta el flujo lagrimal , disminuye el efecto de la evaporación . Mastman y col (1961) ⁽⁴⁰⁾ , afirman que cuando el componente acuoso de las lágrimas disminuye , como en el síndrome de Sjogren , las lágrimas se vuelven marcadamente hipertónicas , produciéndose una deshidratación corneal .

Cuando los ojos están cerrados , no hay evaporación de lágrimas , y la película lagrimal precorneal , está en equilibrio osmótico con la córnea. Con los ojos abiertos , hay evaporación , aumentando la tonicidad de la película lagrimal , produciéndose un gradiente osmótico desde el humor acuoso a través de la córnea hasta la película lacrimal .

Puede producirse una disminución de la producción de lágrimas con diversos agentes terapéuticos sistémicos , tales como beta-bloqueantes , fenotiazinas , diazepam , y otros . (MILDER B , WEIL B.A (1983)) ⁽⁴¹⁾

Del mismo modo encontramos referencias del aumento de secreción lagrimal con el uso de fluoruracilo , ácido nicotínico y bromhexina ⁽⁴¹⁾

3.g.-Características físico-químicas de las lágrimas

El pH de la lágrima varía según sea tomada en la porción distal de los dacriodocos o en la cuenca lagrimal . Rexed en 1958 recogió lágrimas

cerca de la desembocadura de los dacriodocos , no permitiendo su exposición al aire para evitar perder la mínima cantidad de CO_2 ; luego determinó el pH con un microelectrodo capilar de vidrio, encontrando un pH de 7.49 ± 0.02 .

Aunque se han hallado amplias variaciones en sujetos normales, (entre 5.2 y 8.35) , el espectro usual es el comprendido entre 7.3 y 7.7 (ALTMAN P.L (1961)) (42)

El pH lagrimal es más bajo al despertar como resultado de productos ácidos intermedios asociados con las condiciones relativamente anaeróbicas con un cierre palpebral prolongado y aumentos debidos a pérdidas de CO_2 cuando los ojos están abiertos .

El pH lagrimal es característico para cada persona , ya que el mecanismo amortiguador normal mantiene el pH en un nivel relativamente constante durante las horas de vigilia (CARNEY L.G, HILL R.M (1976)) (43)

El pH de la cuenca lagrimal puede oscilar en relación con la actividad metabólica de los tejidos oculares , así mismo presenta fluctuaciones según el ciclo nictameral.. Del mismo modo , trata de mantener estable el pH mediante un sistema amortiguador , cuyo principal componente , al igual que en los demás líquidos extracelulares , es el sistema bicarbonato , pero al que también contribuyen proteínas, fosfatos, etc . Sapse y col (1969) (44) , tras hacer electroforesis de la lágrima , observaron que la dacrioalbúmina emigra al extremo anódico y la muramidasa o lisozima al extremo catódico de la banda , sugiriendo que el

equilibrio entre estas dos proteínas puede jugar un papel tampón , y que un fuerte desequilibrio entre ellas posiblemente sería causa de irritación ocular.

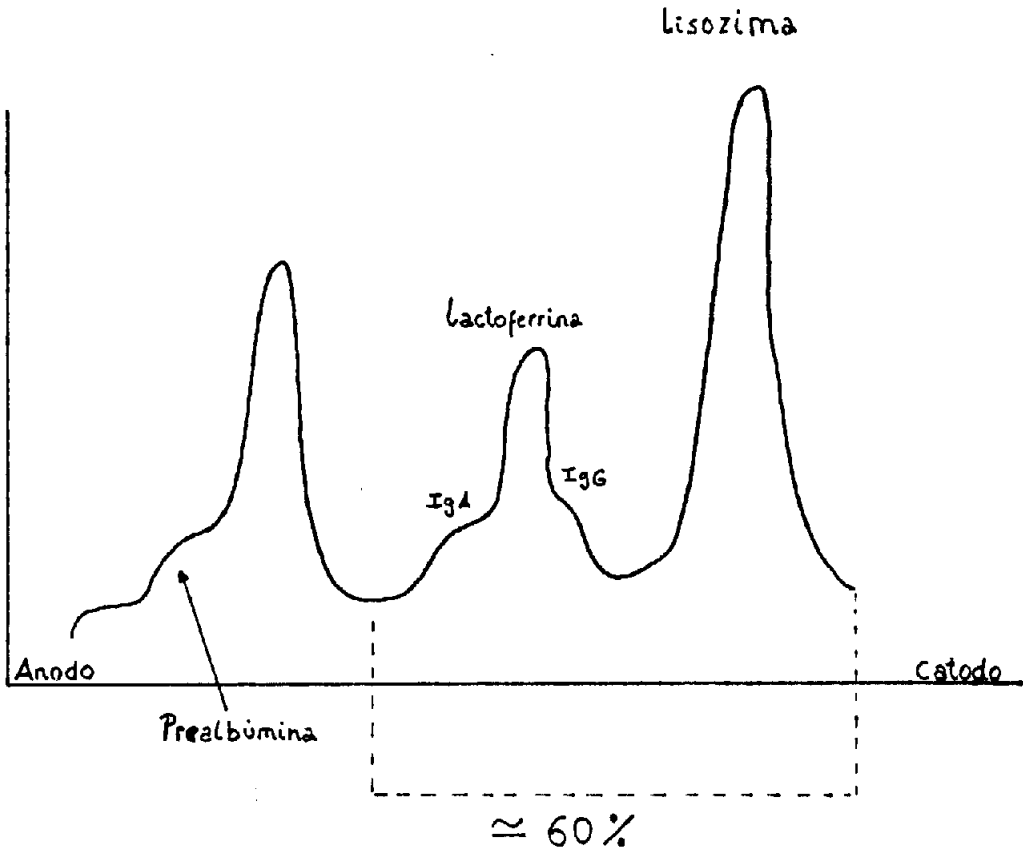
En las grandes ciudades industrializadas , las diversas sustancias que se vierten a la atmósfera , les dan a ésta un cierto poder oxidante . No es raro que , teniendo la lágrima del mare lacrimale escaso volumen y una gran superficie de contacto con la atmósfera , se vea influida por ésta última en el sentido de su acidificación. (Shimizu y col (1979) , Okawada y col (1977) , Harada (1977)).

3.1.g. -Contenido protéico

El contenido protéico de las lágrimas difiere en varios aspectos del de la sangre , proporcionando más evidencias de que el líquido lagrimal es una verdadera secreción . En lágrimas humanas , las fracciones protéicas , determinadas por diversas técnicas electroforéticas , son albúmina , fracciones de globulina y muramidasa .

Liotet (1980) , ⁽⁴⁵⁾ , describió el proteinograma electroforético lagrimal sobre acetato de celulosa como constituido por cuatro picos , que desde el ánodo hasta el cátodo son : (Dibujo 7)

-Un pico que contiene el 25-35 % del componente protéico lagrimal , formado por dos proteínas de peso molecular 17.000 y 18.000



DIBUJO N° 7

respectivamente , y por una pequeña fracción , que corresponde a la seroalbúmina que existe en lágrimas .

-Un pico muy bajo que comprende el 3-10 % del componente protéico lagrimal , contiene proteínas comunes al suero y lágrimas .

-Un pico que contiene el 35-45 % de las proteínas , corresponde a lactoferrina , y en una pequeña parte a la transferrina sérica .

-Un pico , el único catódico , que es el 25-35 % de las proteínas y que se corresponde a la muramidas o lisozima .

3.2.g.-Inmunoglobulinas en lágrimas

En el componente globulínico de la sangre y diversas secreciones corporales , incluyendo las lágrimas , se han identificado cierto número de inmunoglobulinas . (ALLANSMITH M (1973)) ⁽⁴⁶⁾ , (CARNEY L.G. HILL R.M. (1979)) ⁽⁴⁷⁾ , (HORWITZ B.L., CHRISTENSEN G.R., RITZMANN S.R. (1978)) ⁽⁴⁸⁾ , (SEN D.K. (1978)) ⁽⁴⁹⁾

Estas inmunoglobulinas constituyen importantes elementos de las defensas corporales contra ciertas enfermedades , variando su papel según el lugar de estimulación antigénica . La IgG es la inmunoglobulina circulante sérica más importante , presente con una concentración cinco veces mayor que la IgA , sin embargo , en lágrimas y saliva , predomina

la IgA hallándose en concentraciones similares a las de IgG . Se ha demostrado que el uso prolongado de lentes de contacto blandas , no induce cambios en la concentración de inmunoglobulinas . (MANNUCCI L.L (1984) ⁽⁵⁰⁾

La IgA de secreciones externas , difiere de la IgA circulante , presentando una molécula adicional denominada " pieza secretora " . Se han hallado células plasmáticas que secretan IgA en la glándula lagrimal y se ha identificado la pieza secretora en las puntas de las células acinares . Mientras que las inmunoglobulinas circulantes actúan bloqueando infecciones sistémicas , los anticuerpos producidos localmente, proporcionan una defensa más efectiva contra antígenos virales o bacterianos externamente invasores . Los valores de IgA del suero fluctúan con la edad (SEN D K (1978)) ⁽⁴⁹⁾ , encontraron que los niveles de IgA en lágrimas son más altos en la mujer que en el hombre. (MONTERO MARCHENA Y COL (1977) ⁽⁵¹⁾ , encontraron que los valores medios de IgA en suero y en lágrimas son respectivamente en niños de 1-10 años de 1.495 y 67.4 mgr/l ; en jóvenes de 11-20 años de 1.533 y 119.5 mgr/l , y en adultos de 21-30, años , de 1650 y 53.6 mgr/l .

3.3.g.-Concentración osmótica de las lágrimas

La concentración osmótica de las lágrimas es de gran importancia , ya que la integridad óptica de la córnea es influida significativamente por la tonicidad de las lágrimas .

La presión osmótica normal de las lágrimas , es equivalente a una solución de cloruro de sodio de 0.9 a 0.95 %. (SHAEEFFER A.J , (1950) ⁽⁵²⁾

Ridley en 1940 , halló que la presión osmótica de las lágrimas es levemente menor que la de la sangre , llegando a la conclusión de que las lágrimas son un dializado de la sangre .

La presión osmótica es sensible a los cambios del flujo lagrimal (GILBARD J.P , FARRIS R.L , SANTAMARIA J , (1978) ⁽⁵³⁾ . Así la estimulación refleja de lágrimas durante la adaptación temprana a lentes de contacto , da como resultado una disminución de electrolitos y proteínas totales . La hipotonicidad relativa resultante , puede ser responsable del edema corneal que se observa con frecuencia en los primeros estadios de adaptación a lentes de contacto duras , de polimetilmetacrilato (CALLENDER M , MORRISON P.E , (1974) ⁽⁵⁴⁾

La cantidad media de glucosa en lágrimas , oscila entre 2.5 a 4.1 mg por cien mililitros , lo cual representa un 40 % de la sustancia reductora total en comparación con el 80 % que supone en la sangre . (GASSET A.R , (1968) ⁽⁵⁵⁾ . Los cambios de concentración de glucosa en sangre y en lágrimas , muestran una estrecha correlación . Es posible hacer una determinación semicuantitativa de hiperglucemia con diversas tiras de pruebas con reactivos , comercialmente disponibles , humedecidas con lágrimas . (DAVES J.G , (1976) ⁽⁵⁶⁾ .

Las concentraciones de potasio y cloro son mayores en lágrimas que en el plasma , lo cual sugiere que estos elementos son secretados por la

glándula lagrimal . La cantidad total de urea en lágrimas es pequeña en comparación con la del plasma , pero aumenta con el flujo lagrimal , aunque la concentración disminuye a medida que aumenta la secreción lagrimal .

El análisis cuantitativo o cualitativo de la lágrima , según los conocimientos actuales , han mostrado la existencia de los siguientes componentes :

3.4.g. -Compuestos inorgánicos

agua

oxígeno

anhidrido carbónico

sodio

potasio

calcio

magnesio

hierro

cobre

cloruros

bicarbonato

fosfatos

-HIDRATOS DE CARBONO Y DERIVADOS

glucosa

lactato

piruvato

citrato

ácido ascórbico

ácido siálico

-LIPIDOS Y DERIVADOS

colesterol

otros lípidos

cuerpos cetónicos

prostaglandinas

-SUSTANCIAS NITROGENADAS NO PROTEICAS

amoníaco

urea

beta-lisina

otros aminoácidos libres

histamina

catecolaminas

-SUSTANCIAS NITROGENADAS PROTEICAS

seroalbúmina

dacrioalbúmina

alfa uno glucoproteína ácida

alfa uno antitripsina
alfa dos macroglobulina
ceruloplasmina
transferrina
lactoferrina
beta dos microglobulina
proteina C reactiva
fracciones del complemento
crioglobulinas

-INMUNOGLOBULINAS

IgA

IgG

IgM

IgD

IgE

-ENZIMAS

L- iditoldeshidrogenasa

Lactatodeshidrogenasa

Malatodeshidrogenasa

Isocitratodeshidrogenasa

Glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa

Glutamatodeshidrogenasa

Peroxidasa

Aspartatoaminotransferasa

Alaninaminotransferasa

Piruvatoquinasa

Fosfatasa alcalina

Fosfatasa ácida

Fosfodiesterasa

Arilsulfatasas

Amilasas

L-serindeshidratasas

Muramidasa

Alfa-D-glucosidasa

Beta-D-glucosidasa

Alfa-D-galactosidasa

Beta-D-galactosidasa

Alfa-D-manosidasa

Beta-N-acetil-D-glucosaminidasa

Beta-D-glucuronidasa

Alfa-N-acetil-D-glucosaminidasa

Alfa-L-fucosidasa

Beta-N-acetil-D-hexosaminidasa

L-iduronidasa

Arilamidasa

Plasmina

Catepsina D

Fructosabifosfatoaldolasa

-CELULAS

celulas epiteliales

leucocitos

hematies

microorganismos

-COMPONENTES ENDOGENOS YATROGENICOS

-COMPONENTES EXOGENOS

3.5.g. -ENZIMAS

La comisión de enzimas define cada uno de los enzimas con cuatro descriptores o números códigos . El primer número código lo divide en seis clases , según su actividad básica :

1.-Oxidorreductasas : catalizan reacciones de oxidorreducción .

2.-Transferasas : transfieren un grupo de un sustrato a otro .

3.-Hidrolasas : escinden moléculas rompiendo algún enlace con una molécula de agua .

4.-Liasas : rompen enlaces C-C , C-O , C-N .

5.-*Isomerasas* : catalizan a alguno de sus isómeros .

6.-*Ligasas o sintetasas* : catalizan la formación de enlaces .

En lágrimas han sido detectados hasta el presente enzimas de las clases 1 , 2 , 3 , 4 .

El segundo código define la subclase según donde actúen .

El tercer descriptor nos indica la subclase .

El cuarto número código nos indica el número de serie que el enzima ocupa en su correspondiente subclase .

Hay enzimas que se producen en las glándulas de la cuenca lagrimal y otras que pasan al mare lacrimale procedentes del suero . Dado el alto peso molecular de algunos enzimas de las lágrimas , es poco probable que sean enzimas del suero que pasan a la lágrima . Otras veces el mayor contenido de enzima en lágrima que en suero induce a pensar que el enzima se produce en las glándulas lacrimales .

En ocasiones puede detectarse actividad enzimática en los lacrimocitos Otros enzimas provienen del suero y pasan a la lágrima por difusión a través de los epitelios glandular , conjuntival o corneal , ya sea en condiciones normales o al estar dañados los epitelios .

En lágrima , los enzimas que más abundan son los que actúan sobre los hidratos de carbono o derivados , siendo el más abundante de ellos la muramidasa o lisozima , que ocupa aproximadamente el 25 % del total de las proteínas lagrimales .

Son muy escasos o faltan los enzimas proteolíticos en lágrima normal, aunque puede abundar en aquellas circunstancias en que se rompe la barrera epitelial de la cuenca lagrimal .

Los enzimas de los que hemos encontrado referencias son :

C. E. 4.1.2.13.....Fructosabifosfatoaldolasa

C. E. 3.4.23.5.....Catepsina D

C. E. 3.4.21.7.....Plasmina

C. E. 3.4.11.10.....Arilamidasa

C. E. 3.2.1.76.....L-iduronidasa

C. E. 3.2.1.52.....Beta-N-acetil-D-hexosaminidasa

C. E. 3.2.1.51.....Alfa-L-fucosidasa

- C.E. 3.2.1.50.....Alfa-N-acetil-D-glucosaminidasa
- C.E. 3.2.1.31.....Beta-D-glucuronidasa
- C.E. 3.2.1.30.....Beta-N-acetil-D-glucosaminidasa
- C.E. 3.2.1.24.....Alfa-D-manosidasa
- C.E. 3.2.1.23.....Beta-D-galactosidasa
- C.E. 3.2.1.22.....Alfa-D-galactosidasa
- C.E. 3.2.1.21.....Beta-D-glucosidasa
- C.E. 3.2.1.20.....Alfa-D-glucosidasa
- C.E. 3.2.1.17.....Muramidasa o lisozima
- C.E. 3.2.1.13.....L-serindeshidratasa
- C.E. 3.2.1.1. y 2.....Amilasas
- C.E. 3.1.6.1.....Arilsulfatasas
- C.E. 3.1.4.1.....Fosfodiesterasa
- C.E. 3.1.3.2.....Fosfatasa ácida

- C. E. 3.1.3.1.....Fosfatasa alcalina
- C. E. 2.7.1.40.....Piruvatoquinasa
- C. E. 2.6.1.2.....Alaninaminotransferasa
- C. E. 2.6.1.1.....Aspartatoaminotransferasa
- C. E. 1.11.1.7.....Peroxidasa
- C. E. 1.4.12.....Glutamato-deshidrogenasa
- C. E. 1.1.1.49.....Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
- C. E. 1.1.1.41.....Isocitratodeshidrogenasa
- C. E. 1.1.1.37.....Malatodeshidrogenasa
- C. E. 1.1.1.27 y 28.....Lactatodeshidrogenasa
- C. E. 1.1.1.14.....L-Iditoldeshidrogenasa

4. g. - Variedades o tipos de lagrimación

4. 1. g. - Lagrimación basal

El término de lagrimación basal debe aplicarse como nombre genérico de todos los tipos de lagrimación que producen lágrimas suficientes , exclusivamente , para mantener humedecidas las paredes de la cuenca lagrimal , es decir , para los tipos de lagrimación no incluidos en el concepto de lagrimación refleja y psíquica. Dentro del concepto de lagrimación basal existen dos tipos fisiológicos característicos :

A. - Lagrimación periquerática o vigil : se denomina así a la secreción lagrimal moderada y continua que en condiciones fisiológicas normales , mantiene húmeda la cuenca lagrimal durante el período vigil del día , cuando sobre el individuo no influye ningún estímulo secretorio ambiental anormal . En estas circunstancias la cantidad de secreción lagrimal es pequeña .

B. - Lagrimación somnil : es la que tiene lugar durante el sueño , el cual se divide en dos grandes fases :

- Fase de sueño paradójico (S.P.) : se le denomina paradójico porque el electroencefalograma es parecido al del estado de vigilia . También se le denomina fase de movimiento ocular rápido (F.M.O ; Rapid Eye Movement, R.E.M) o fase de sueño rápido . En ésta fase , la respiración y el ritmo cardíaco se hacen irregulares .

-Fase de sueño tranquilo o lento : está desprovisto de actividad motriz , existe gran relajación , disminuye el tono vascular periférico y casi todas las funciones vegetativas así como el metabolismo y el nivel respiratorio .

Parece que la lagrimación somnifera se hace muy baja en los periodos de sueño profundo y algo mayor en los periodos de sueño paradójico.

En conjunto , la producción de las glándulas mucossecretoras está muy disminuida con respecto a la producción vigil . Las glándulas de Zeis y de Meibomio , según se ha comprobado , producen muy poco durante la noche.

4.2.g.-Lagrimación refleja

Los reflejos que determinan una actividad secretoria lagrimal , pueden clasificarse por la situación en que ocurren en :

A.-Reflejos fisiológicos : son aquellos que se producen en situaciones peripatéticas , como por ejemplo , ante la desecación de la película lagrimal precorneal , luz , parpadeo , etc .Estos reflejos cumplen una función de regulación de estímulos normales y se producen continuamente para el sostenimiento de la homeostasis del organismo .

B.-Reflejos parafisiológicos : son aquellos que se producen en situaciones ambientales de emergencia , a las que el organismo necesita adaptarse , como son el viento , la luz intensa , etc .Estos reflejos se producen por los mismos receptores , vias y reactores que los primeros , pero se dan esporádicamente como respuesta a estímulos intensos .

C.-Reflejos patológicos : son aquellos que se producen en situaciones patológicas como cuerpo extraño corneal , conjuntivitis , etc .Si se clasifican por la intencionalidad , los estímulos pueden ser :

-Espontáneos , si no hay intencionalidad .

-Exploratorios , si se intenta con ellos conseguir una prueba clínica y terapéutica , si se pretenden producirlo como tratamiento de la hiposecreción lagrimal .

Si clasificamos los reflejos lacrimosecretores por la naturaleza del estímulo , los podemos agrupar en :

.Reflejos mecánicos .

.Reflejos químicos .

.Reflejos luminosos .

Si se clasifican desde el punto de vista anatómico , se denominan según la vía nerviosa que sigue la parte aferente del arco reflejo , en :

.Opticolagrimales .

.Trigéminolagrimales .

.Etc .

La vía eferente no carece de interés , pues si bien la secreción lagrimal refleja se produce por estímulos nerviosos directos , que actúan sobre los lacrimocitos a través de la vía parasimpática lácrimosecretora, otras lo hacen indirectamente a través de la vía parasimpática vasodilatadora . No se ha demostrado la existencia de reflejos lácrimosecretores cuya vía eferente sea la simpática .

4.3.g.-Lagrимación psíquica

Es la producida como consecuencia de un estado anímico . Distinguimos dos tipos principales de esta lagrimación :

A.-Lagrимación peripatética : la palabra " patética " deriva del griego y etimológicamente significa padecer ,por tanto, la lagrimación patética acompaña a estados anímicos de sufrimientos más o menos elementales , como son los producidos por dolor físico , miedo , etc .

B.-Lagrимación estética o mírome : las palabras " estética y mírome " derivan del griego , y significan respectivamente sensibilidad y llorar

por otra persona . Este tipo de lagrimación acompaña a estados anímicos de hiperestesia psíquica y anímica altamente elaborados , como los producidos por el amor , sentimiento artístico , etc .

De los trabajos existentes (Axenfeld , (1899) , Baratz , (1902) , Sor Saint -Anne Dargassies , (1974), etc, citados por Murube del Castillo (19) pueden extraerse las siguientes conclusiones :

-Las glándulas lagrimales son capaces de iniciar la secreción peripatética en los últimos meses de gestación , no estando determinado si esta secreción se inicia ya durante la vida intrauterina .

-Las posibilidades de tener secreción lagrimal refleja se inicia entre unas semanas antes y unas semanas después del nacimiento , según la maduración del arco nervioso reflejo .

-La secreción lagrimal psíquica , se desarrolla entre unas semanas y unos meses después del nacimiento , dependiendo del estado de maduración de los centros y vías nerviosas supranucleares .

5.g.-Secreción lagrimal

El líquido lagrimal está compuesto por las secreciones de la glándula lacrimal y tejido glandular lacrimal accesorio , junto con las

secreciones de la glándula de Meibomio y glándulas mucosas de la conjuntiva .

Jones ⁽⁵⁷⁾ , adjudica la función de secreción refleja de lágrimas a la glándula lagrimal principal , y que las glándulas lagrimales accesorias son las responsables de la formación de la película lagrimal .

El control nervioso de la secreción lagrimal proviene de tres fuentes, del nervio trigémino , nervio facial y fibras simpáticas cervicales .El nervio lagrimal , división del ramo oftálmico del quinto par , proporciona la principal vía aferente del arco reflejo . La vía eferente del arco reflejo está constituida por ramas del séptimo par que se originan en la protuberancia anular por encima del núcleo salival superior .

Estas fibras se unen con la raíz sensitiva del nervio facial , pasando a través del núcleo del facial y ganglio geniculado , saliendo en el nervio intermediario de Wrisberg del nervio facial , uniéndose con el nervio petroso superficial mayor , que junto con el nervio petroso profundo , se convierte en el nervio vidiano (nervio del conducto pterigoideo) .

Las fibras parasimpáticas hacen sinapsis en el ganglio esfenopalatino, a partir de éste ganglio , fibras lagrimales postganglionares entran en el nervio orbitario , ramo de la división maxilar superior del quinto par , para llegar al nervio lagrimal , terminando en la glándula lagrimal .

La glándula lagrimal también está inervada por fibras simpáticas . Estas fibras se originan en el hipotálamo y por vía del ganglio cervical superior y plexo carotídeo , llegan a la glándula lagrimal por varios caminos . Algunas pasan a lo largo de la arteria lagrimal , otras se unen con fibras parasimpáticas en el nervio vidiano por medio del nervio petroso profundo llegando a la glándula con el nervio lagrimal .

El complejo control neurogénico de la secreción lagrimal , puede comprenderse mejor en términos del concepto de Jones ⁽⁵⁷⁾ , de secreciones " básica y refleja " . Desde este punto de vista , la producción refleja de lágrimas , es la función de la glándula lagrimal , la cual sólo secreta líquido lagrimal . La secreción refleja puede ser de origen sensitivo periférico , a través del quinto par (conjuntiva , córnea , piel , nariz) , o de origen sensitivo central .

Si la estimulación es de origen sensitivo central , puede ser por estimulación de la retina , al variar la intensidad de la luz , o psicógena , como en el llanto causado por alteraciones emocionales o por diversas enfermedades del sistema nervioso central . La producción de lágrimas sobre una base emocional es única en el hombre sobre y entre todos los vertebrados .

Si el estímulo del quinto par en un lado es leve , el lagrimeo reflejo puede ser unilateral , pero estímulos más fuertes pueden involucrar a ambos ojos . El lagrimeo reflejo psicógeno puede ser siempre bilateral y no puede anularse con anestesia superficial o parálisis del quinto par . El lagrimeo sensitivo psicógeno y periférico puede anularse por bloqueo

del ganglio esfenopalatino (via eferente) . No obstante , el lagrimeo psicógeno permanece normal si se corta la raiz sensitiva del quinto par .

El lagrimeo reflejo sensitivo periférico está mediado por las fibras aferentes de la división oftálmica del trigémino . Las vías para el llanto emocional o psicogénico no están claras , aunque los lóbulos frontales , ganglios basales e hipotálamo parecen ser que desarrollan algún papel . Cualquiera que sea el estímulo para el lagrimeo , la via eferente parece ser parasimpática a través de fibras del séptimo par y ganglio esfenopalatino .

En caso de lesiones del ganglio facial , la regeneración de fibras nerviosas para las glándulas salivales , pueden tomar una dirección equivocada hacia la glándula lacrimal , de modo que , la masticación produce lagrimeo , así como salivación , es el fenómeno denominado "lágrimas de cocodrilo" . (GOLDING-WOOD P.H , (1963) (50) , JACKLIN H.W. (1966) (51) .

Mientras que la secreción refleja de la glándula lagrimal está controlada por la inervación parasimpática , las fibras simpáticas pueden controlar a los secretores básicos en los párpados y conjuntiva . El papel de las fibras simpáticas puede ser el de la regulación del flujo sanguíneo a través de la glándula , influyendo indirectamente en la secreción .

Se han encontrado evidencias del papel eferente de las fibras parasimpáticas en las respuestas farmacológicas de la glándula lagrimal .

Drogas parasimpaticomiméticas , como la pilocarpina , producen un aumento de flujo lacrimal , mientras que inhibidores como la atropina y escopolamina , reducen el flujo lacrimal .

(DeHAAS E. (1960) , «⁶⁰» , halló que después de una denervación parasimpática , la glándula lacrimal es hipersensible a parasimpaticomiméticos tales como pilocarpina y metacolina , pero no a estimuladores indirectos como la neostigmina . No obstante , cuando se destruye el quinto par y el nervio facial queda intacto , la glándula lagrimal no se sensibiliza a la pilocarpina .

6.g. -Quantificación de la producción lagrimal

Test o prueba de Schirmer : en 1903 , Schirmer , diseñó una prueba útil para determinar la tasa de formación de lágrimas . En esta prueba utiliza una tira de 5 por 30 milímetros de papel de filtro Whatman del número 41 , un extremo de dicha tira lo pliega y se inserta en el saco conjuntival inferior , en la unión de los tercios medio y temporal del párpado inferior .

La humidificación de la porción expuesta de la tira de papel (excluyendo el apéndice doblado) , en un período de cinco minutos , nos ofrece una medida de la tasa de secreción lagrimal . Si la prueba se lleva a cabo después de la instilación de un anestésico tópico , medimos

sólo la secreción básica , ya que se elimina un estímulo principal para la secreción refleja .

Si la prueba inicial refleja una secreción inadecuada de lágrimas , puede efectuarse la prueba de Schirmer II , la cual se efectúa repitiendo el proceso descrito anteriormente mientras estimulamos la mucosa nasal con un irritante mecánico u aromático .

Aunque la prueba de Schirmer deja mucho que desear como prueba cuantitativa , es rápida , simple y repetitiva en cualquier paciente . El espectro normal de hallazgos de Schirmer , es el comprendido entre 10-25 milímetros de humectación de la tira , disminuyendo con la edad . Esta prueba , lo que realmente mide es el componente acuoso de la película lacrimal.

No obstante , los resultados de esta prueba , deben interpretarse en término de síntomas del paciente , tales como sensación de sequedad , arenilla , etc .

Al efectuar estudios estadísticos sobre éste método , se ha comprobado que ambos ojos habitualmente , secretan igual , y que una diferencia de secreción del 27 % entre ambos ojos no era clínicamente significativa (HANSON J. , FIKENTSCHER R. , ROSEBURG B. , (1975)) (51) .

Del mismo modo , se relacionó la prueba de Schirmer con respecto a la sensibilidad corneal, (LAMBERTS D.W, FOSTER C.S, PERRY H.D, (1979)) (52) .

Estos autores hallaron que cuando la prueba se efectúa con anestesia tópica , no existe una disminución de los valores respecto a la edad . Así mismo , sugieren que una disminución progresiva de los valores de Schirmer en ojos no anestesiados , es en realidad el resultado de una menor sensibilización corneal a causa de la edad .

Las deficiencias de la capa mucosa de la película lagrimal , pueden detectarse por un método indirecto , el tiempo de ruptura o destrucción de la película lacrimal (BUT , " break-up time ") . Si tal como se ha sugerido , la humedad normal uniforme de la superficie corneal , depende de una disminución regular de la capa de mucina absorbida , entonces la rapidez de aparición de puntos secos en la córnea entre parpadeos , se convierte en un índice evaluatorio de la capa de mucina (LEMP M.A , HAMIL J.R , (1973)) .

El BUT se mide instilando una solución de fluoresceína en el saco conjuntival , analizando la córnea con lámpara de hendidura utilizando luz azul cobalto , buscando el primer signo de áreas secas , (sin fluoresceína) . El BUT normal de la película lacrimal es de 10-35 segundos , lecturas de menos de 10 segundos sugieren una deficiencia de mucina .

Pruebas de Jones : en ésta prueba , se instila una gota de solución de fluoresceína al 2 % en el saco conjuntival . Al mismo tiempo , se inserta un hisopo de algodón humedecido con epinefrina 1 : 1.000 y cocaína al 5 % debajo del cornete inferior . Las soluciones acuosas pueden pasar desde el saco conjuntival hacia la nariz en poco tiempo (aproximadamente un

minuto) , si el sistema de eliminación está funcionando normalmente (JONES L.T , MARQUIS M.M (1972) ⁽⁶⁴⁾ , la tintura se recupera en el hisopo o al soplar el paciente en un pañuelo de papel . (ZAPPIA R , MILDER B. , (1972) ⁽⁶⁵⁾ , observaron que en aproximadamente un 22 % de los pacientes , no se encuentra o identifica la tintura en la nariz .

Así mismo , una prueba positiva indica una función normal , pero una prueba negativa no lo excluye . Esta es la denominada prueba de Jones I .

Si la prueba anteriormente descrita , es negativa , se efectúa la prueba de Jones II . Esta prueba se realiza eliminando mediante lavado , la fluoresceína residual del saco conjuntival , instilándose a continuación solución fisiológica .

Si la solución irrigante pasa a la nariz fuertemente teñida con fluoresceína , el segmento superior del sistema es normal , es decir , que el orbicular de los párpados , puntos y canaliculos están funcionando de forma suficiente como para haber transportado la fluoresceína hacia el saco lagrimal . Si la solución irrigante , entra o pasa a la nariz limpia, la fluoresceína no ha pasado al conducto excretor y el sistema superior en consecuencia está fallando . Si no se recupera líquido por la nariz , nos indica que existe una obstrucción completa .

Prueba de la desaparición de la fluoresceína : mediante ésta prueba puede lograrse una apreciación más o menos exacta , de la capacidad excretora del sistema lagrimal , observando el comportamiento de una gota de fluoresceína instilada en el fondo de saco conjuntival inferior

(ZAFFIA R.J , MILDER B , (1972)) (66) . La intensidad del color que persiste después de cinco minutos , puede graduarse en una escala de 0 a 4 . Con una excrección normal , la fluoresceína retenida , puede ser desde 0 a 1 + . Cualquier residuo mayor es indicativo de un flujo alterado . Esta prueba , no permite distinguir entre los segmentos superior e inferior del sistema .

Otros autores , citados por (12) , encuentran los siguientes valores.:

Bonzas y col , hallaron como media y desviación típica en sujetos normales los valores de 54.8 ± 4.6 milímetros .

Shapiro y col , determinaron unos valores normales de 33.1 ± 33.2 .

Royer y col , determinaron unos valores normales de 8-10 milímetros.

Norn , dedujo una producción lagrimal de unos $10 \mu\text{l}/\text{m}$

Mishima y col . encontraron una producción media de $1.2 \mu\text{l}/\text{m}$.

González de la Rosa y col , determinaron un flujo de $1.1 \pm 0.5 \mu\text{l}/\text{m}$.

Ehlers y col , determinaron que la producción es de $1.2 \mu\text{l}/\text{m}$.

7.g.-Variaciones cuantitativas de la producción lagrimal basal

7.1.g.-Variaciones según la edad

A.-En el neonato : el vulgo interpreta que los lactantes no tienen secreción lagrimal , al observar que la mayoría de ellos no derraman lágrimas al llorar . Esto es un gran error , del que incluso tenemos referencia en la literatura científica (De Wecker (1899)), y otros autores .

Duke Elder en (1968) refiere que se trata de un problema controvertido. Para Mutch (1944) , citado por Patrick (1964) , las lágrimas no aparecen antes de varias semanas , esto podría deberse a una dificultad de las glándulas para responder a los estímulos secretorios , e incluso a una deficiencia del desarrollo de la glándula en el nacimiento . Para Axenfeld (citado por Patrick) , los lactantes tienen una secreción lagrimal ligada a la glándula normalmente desarrollada .

Sin duda , el recién nacido tiene una secreción lagrimal , al menos la basal , suficiente para lubricar la córnea , pero no para derramarse en gotas por las mejillas . Si el lactante careciese de esta mínima secreción lagrimal , su epitelio corneal degeneraría y su córnea se ulceraría en unas horas .

En un estudio se halló que el 82 % de neonatos de término secretaba lágrimas en el primer día aumentando al 96 % al estimular los niños para llorar . Los recién nacidos pueden no secretar lágrimas al nacer ,

dependiendo de su grado de madurez . (APT L , CULLEN B.F , (1964)) (67)
 (PATRICK R.K , (1975)) (68)

B.-En el telenato : durante los primeros meses y años de la vida , la secreción lagrimal va aumentando paulatinamente hasta alcanzar su máximo entre el segundo y tercer decenio de la vida , más adelante disminuye alcanzando los valores más bajos en la vejez (Schirmer , (1903) , Mikukawa y col , (1951) , etc) .

El volumen lagrimal en el anciano , medido con el test de Schirmer I , está disminuido en relación con las cifras encontradas en el adulto . Esta hiposecreción en el anciano no es tan acusada como podría parecernos a primera vista , pues se considera que está ligada a una acusada hipoestesia conjuntival presente en el anciano , ya que el test de Schirmer I no sólo mide la secreción peripatética , sino que añade un cierto componente reflejo por irritación del papel sobre la conjuntiva .

La evaluación cuantitativa del flujo lagrimal es difícil , pero con diferentes métodos de investigación y teniendo en cuenta variables tales como la evaporación de las lágrimas , las estimaciones de producción de lágrimas varían de 0.5 a 1.25 gramos en un periodo de vigilia de 16 horas.

7.2.g. -Variaciones según el sexo

La diferencia de secreción entre el hombre y la mujer es objeto de controversia .

Algunos autores , encuentran que la cantidad de lágrimas es igual en ambos sexos , (Mizukawa y col (1951) , Norn (1965) , Sing y col (1973),etc)

De Rotth (1941) , dedujo que en la juventud la mujer produce más cantidad de lágrimas que el hombre , y menos en la vejez . En estudios posteriores más completos , se ha comprobado que la mujer produce más cantidad de lágrimas que el hombre , salvo en la tercera y cuarta décadas en las que produce menor cantidad .

-Los autores referidos en este apartado han sido citados por Murube del Castillo (1982) .

-Los datos referentes a las variaciones cuantitativas de la producción lacrimal basal han sido extraídos de (1982) y de (Royer J ., Adenis J.P, Bernard J.A , Metaireau J.P , Reny A.) , (1982) (1982) .

8.g. -Mecanismos de secreción lagrimal

Fundamentalmente , existen tres mecanismos de secreción lagrimal , dos de ellos consumen energía , son los mecanismos hidrolónico y exocítico ,

el último o mecanismo osmótico , es pasivo , produciéndose a continuación de los dos primeros para recuperar la isotonia de la secreción , ya que los dos primeros son hipertónicos con respecto al plasma .

En el mecanismo hidroiónico , se estimulan las terminaciones colinérgicas , así como los receptores de la membrana de la célula secretora , determinando una entrada de calcio iónico en los lacrimocitos

Mediante el mecanismo de excitosis , los lacrimocitos sintetizan los componentes orgánicos de la lágrima que no proceden del suero , tales como muramidasa , mucina , etc .

Al ser la secreción de los mecanismos hidroiónico y exocítico fuertemente osmótica con respecto al suero , hace que atraiga agua a través de los epitelios de los acinis y túbulos excretores . Conforme el líquido de secreción va siendo expulsado , va anulándose su diferencia de osmolaridad , de modo que cuando llega a la boca exterior del dacriodoco, es prácticamente isotónica con respecto al suero . Básicamente es el denominado mecanismo de secreción osmótico .

9. g. - Eliminación de las lágrimas

El resto de lágrimas que no se han perdido por evaporación , salen del saco conjuntival a través del sistema excretor lacrimonasal . Las lágrimas secretadas hacia el fondo de saco temporal superior , son

conducidas hacia el punto lacrimal en tres formas : mediante la fuerza de gravedad , las lágrimas caen en el canto externo para formar la franja lacrimal inferior ; en la conducción de las lágrimas hacia el punto y borde vertical del canalículo , adquiere un papel importante la atracción capilar , y la tercera forma de conducción lacrimal , la constituye los movimientos palpebrales , mecanismo importante para el transporte de las lágrimas hacia los puntos lagrimales . El parpadeo no sólo disemina las lágrimas sobre el ojo como una película , sino que también moviliza las lágrimas con cada parpadeo .

A medida que las lágrimas entran en los puntos lagrimales , son impulsadas a través de los canalículos hacia los sacos lagrimales por los mismos movimientos de parpadeo .

(DOANE M.G. , (1981),) ⁶⁷⁰ , empleó fotografía de alta velocidad para estudiar el papel de los movimientos de los párpados , película lagrimal y puntos en la excrección lagrimal . Comprobó que las papilas lagrimales se proyectan hacia arriba con el parpadeo y los puntos superior e inferior se encuentran cuando el cierre palpebral se ha completado a la mitad o al menos en sus dos terceras partes .

Tanto los estudios de ⁶⁵⁷ , como los de ⁶⁷⁰ , llegan a la conclusión de que la influencia del músculo orbicular de los párpados sobre los canalículos es el principal factor sobre el eflujo de las lágrimas .

(HILDITCH T.C , KWOK C.S , AMANAT L.A , (1983)) ⁶⁷¹ , ⁷²⁰ , usando tecnecio-99 , pudieron efectuar un estudio computerizado dinámico del

eflujo lagrimal , demostrando que la tasa de eflujo no es una función lineal , concluyendo estos autores en afirmar que el aumento de presión dentro del saco conjuntival es debido única y exclusivamente al parpadeo como fuerza impulsora que aumenta dicha presión .

H. -MURAMIDASA O LISOZIMA

En 1922 , Alexander Fleming , descubre de forma casual la lisozima . Estando constipado , permitió que unas gotas de su moco nasal se depositaran sobre una placa de cultivo que contenía bacterias . Poco tiempo después , quedó sorprendido al comprobar que las bacterias próximas al moco se habían disuelto , llegando a pensar que el moco podría contener el antibiótico universal que estaba buscando .

Demostró así mismo , que la sustancia antibacteriana era un enzima , al que denominó lisozima ("liso"-por su capacidad de lisar bacterias ; "zima"-por ser una enzima) . Del mismo modo , descubrió una pequeña bacteria que era particularmente sensible a la lisozima , a la que denominó *Micrococcus lysodeikticus* .

1. h. -Mecanismo de acción

Mucopéptidoglucohidrolasa , muramidasa o lisozima , es un enzima que hidroliza la unión beta 1'4 entre el ácido N-acetilmurámico y la 2-acetamido-2-deoxi-D-glucosa de los mucopéptidos y mucopolisacáridos .

Su mecanismo básico de acción consiste en destruir determinadas bacterias, al romper los polisacáridos de las paredes celulares bacterianas, ya que una célula bacteriana sin su pared celular normalmente constituida, estallaría a causa de la elevada presión osmótica de su interior.

El polisacárido de la pared celular bacteriana está formado por dos clases de azúcares, N-acetilglucosamina (NAG) y el ácido N-acetilmurámico (NAM). Estos dos azúcares son derivados de la glucosamina, en los que el grupo amino está acetilado.

En las paredes celulares bacterianas, el NAM y el NAG, están unidos mediante enlaces glicosídicos entre el carbono uno de un azúcar y el carbono cuatro del otro. El átomo de oxígeno del enlace glicosídico puede quedar localizado por encima o debajo del plano del anillo del azúcar, si queda por debajo estaría en la denominada configuración alfa, si queda por arriba estaría en configuración beta. Todos los enlaces glicosídicos del polisacárido de la pared celular tienen una configuración beta.

La muramidasa hidroliza el enlace glicosídico entre el carbono uno del NAM y el carbono cuatro del NAG de la configuración beta, no destruyendo el mismo enlace en la configuración alfa.

La muramidasa, es una enzima relativamente pequeña, la procedente de la clara de huevo, una fuente muy rica, está constituida por una sola cadena polipeptídica, con cuatro puentes cruzados -S-S-, que

contribuyen a su elevada estabilidad . Es una molécula compacta , de forma aproximadamente elipsoidal , con unas dimensiones de 45 x 30 x 30 Å

La secuencia de aminoácidos de la muramidasa es la siguiente , en total contiene ciento veinte aminoácidos con veinte tipos diferentes :

| | |
|--------------------|----|
| Asparraginasa..... | 13 |
| Alanina..... | 12 |
| Glicerina..... | 12 |
| Arginina..... | 11 |
| Serina..... | 10 |
| Aspartato..... | 8 |
| Cisteína..... | 8 |
| Leucina..... | 8 |
| Treonina..... | 7 |
| Isoleucina..... | 6 |
| Lisina..... | 6 |
| Triptófano..... | 6 |
| Valina..... | 6 |
| Glutamina..... | 3 |
| Fenilalanina..... | 3 |
| Tirosina..... | 3 |
| Glutamato..... | 2 |
| Metionina..... | 2 |
| Prolina..... | 2 |
| Histidina..... | 1 |



La acción de la muramidasa depende del pH , el óptimo para la lisis , varía con la solubilidad de las proteínas bacterianas , pero en general se ubica entre 6 y 7.4 de pH .

Aunque durante mucho tiempo , se consideró , que la muramidasa era la sustancia antibacteriana de las lágrimas , se ha demostrado que cuando se calientan las lágrimas , pierden su acción antiestafilocócica , sin embargo no se afecta su contenido en lisozima . Se halló que este componente sensible al calor , es una proteína de bajo peso molecular no relacionada con las inmunoglobulinas , pero que aparentemente posee una actividad antibacteriana bastante mayor que la de la lisozima , es la fracción denominada betalisisina (FRIEDLAND B.R , ANDERSON D.R , FORSTER R.K , (1972)) (23) .

La betalisisina , actúa primariamente sobre la membrana celular , mientras que la muramidasa , disuelve la pared celular bacteriana , encontrándose esta proteína en lágrimas y en humor acuoso (FORD L.C , DELANGE R.J , PETTY R.W , (1976)) (24) .

2. h. - Distribución

La lisozima o muramidasa , está presente en lágrimas , moco nasal , esputos , pus , semen , saliva , suero y leche humana .

En condiciones normales , falta en líquido cefalorraquídeo , sudor y orina . Es más abundante en lágrimas , donde aparece mucho más concentrada que en suero .

Del mismo modo , su presencia está demostrada en tejidos orgánicos como leucocitos , mucosa intestinal , bazo , hígado , pulmones , etc , siendo el cartílago el que la contiene en mayor proporción .

También existe en el resto del mundo animal y vegetal , tales como en la clara de huevo de gallina , lágrimas del perro , conejo , mono , coliflor , nabo y algunas flores .

3. h. -Acciones

La muramidasa o lisozima , posee varias acciones :

- A. -Hemocoagulante .
- B. -Antiflogósica .
- C. -Regeneradora y cicatrizante .
- D. -Antimicrobiana .

La acción hemocoagulante es muy ligera , y parece deberse a su efecto antiheparínico , y a una influencia positiva en la formación de tromboplastina .

La acción antiflogósica también es muy ligera , posiblemente no sea directa , sino consecuencia de su acción antimicrobiana .

La acción regeneradora y cicatrizante es negada por la mayoría de los autores .

La acción antimicrobiana es clara contra algunos gérmenes , dudosa para otros y ausente para muchos .

Esta enzima fue probada ante numerosos gérmenes , (Fleming , Ridley , Salton , etc ,) , con resultados coincidentes en algunos aspectos y contradictorios en otros .

El germen más sensible encontrado hasta el momento , continúa siendo el que sirvió para el descubrimiento de esta fracción , el *Micrococcus lysodeikticus* . Con menor intensidad actúa también sobre algunos gérmenes patógenos , sobre todo bacterias gram positivas , y sobre algunos gérmenes saprofitos . Sobre estafilococos y estreptococos posee actividad, pero en grado variable , así como neumococos , meningococos , brucela , bacilo TBC , vibrión colérico ,etc .

Según Friedlan y col (1972)⁽⁷³⁾ , de los numerosos gérmenes probados, la muramidasa sólo tuvo acción sobre el estafilococo alfa y difteroides . También tiene cierto efecto sobre la bedsonia del tracoma .

La acción antivírica ha sido comprobada frente al virus del herpes simple por Orzalesi y col , frente al herpes zoster , fiebre aftosa , parotiditis epidémica por Malgrasi y col , etc .Según Harada , es la

sustancia bactericida más importante en lágrimas . Estos autores son citados por ⁽¹²⁾ .

4. h. - Secreción

La producción de muramidasa se conoce desde antiguo que se hace en la glándula lagrimal principal . Esto lo confirmaban porque al extirpar la glándula lagrimal principal , desaparecía este enzima del mare lacrimale, ya que se ha comprobado que ni la conjuntiva ni la córnea la producen ni permiten , en condiciones normales , que la muramidasa del suero las atraviesen .

Allen y col , en 1972 ⁽¹³⁾ , postularon que se produce la muramidasa en los lacrimocitos que denominaron tipo A .

Guillette y col , en 1981 ⁽¹⁴⁾ , encuentran muramidasa tanto en la glándula lagrimal principal como en las accesorias .

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

Metodos de determinacion y cuantificacion

La presencia de lisozima en lágrimas humanas , es conocida desde que FLEMING la descubrió en 1922 ⁽²²⁾ .

JOLLES P , ZOWALL H , JAUREGUI-ADELL J and JOLLES J ⁽²⁵⁾ en 1962 , preparan una nueva metodología para conseguir el aislamiento y purificación de lisozima mediante método cromatográfico . Dicho método , básicamente , consiste en el ajuste del pH lacrimal a 4.5 , equilibrándolo con tampón fosfato sódico 0.08 molar y pH 6.5 .

Todo ello lo mezclan con gel de Amberlita CG 50 durante cuatro horas , introduciéndolo posteriormente en columna cromatográfica de intercambio iónico que contiene en su interior tampón fosfato 0.2 molar y pH 6.9 .

Determinan la concentración protéica con espectrofotómetro Zeiss⁽⁶⁾ con una lente de 2800 Å .

La concentración de lisozima purificada hallada por estos autores estaba comprendida entre 2-3 mgr/ml.

Estos estudios permitieron que BONAVIDA B , SAPSE A and SERCARZ E (1967)⁽⁷⁾ completaran las características físico-químicas e inmunoquímicas así como la purificación de la lisozima lagrimal humana .

Estos autores realizan electroforesis sobre acetato de celulosa y gel de acrilamida , encontrando , según el sustrato cuatro o cinco bandas de desplazamiento catódico .

Miden la actividad de lisozima usando *Micrococcus lysodeikticus* como sustrato , midiendo el decrecimiento de la actividad óptica de la suspensión estandar después de diez minutos de incubación de la lisozima con los *Micrococcus* a 37° C usando espectrofotómetro con lente de 5400 Å .

La actividad de lisozima humana la comparan con la lisozima de huevo, encontrando que la actividad específica entre lisozima de huevo y humana está comprendida entre 2 y 4 .

Posteriormente , BONAVIDA B and SAPSE A (1968)⁽⁸⁾ , cuantifican lisozima utilizando el papel de Schirmer . Incuban *Micrococcus* en solución de agarosa , calibran los papeles de Schirmer con el objeto de que absorban 0.5 microlitros de lágrimas por milímetro o 2.5 microlitros

cada cinco milímetros . Cortan cinco milímetros del papel y lo introducen en la placa con los *Micrococcus* , incubándolos en estufa a 37 °C durante 24 horas , midiendo la zona de lisis provocada por la lisozima en el sustrato de *Micrococcus* , en milímetros de diámetro.

Preparan el sustrato estándar con 2.5 microlitros de lisozima humana en 5 milímetros de papel de Schirmer , utilizando varias concentraciones, con objeto de preparar la curva estándar de la actividad de lisozima .

Expresan los resultados en microgramos por mililitro , al extrapolar los milímetros de diámetro de lisis en la curva estándar de lisozima humana.

RONEN D , EYLAN B , ROMANO A , STEIN R and MODAN M (1975) , describen un método para la determinación de lisozima mediante espectrofotometría .

Recogen las muestras de lágrimas insertando un tubo capilar en la cara lateral o superior del fórnix , estimulando la secreción lagrimal mediante irritación trigeminal . Preparan el sustrato mezclando *Micrococcus* en tres mililitros de tampón fosfato 0.15 molar y ph 6.24

Obtienen la densidad óptica de éste sustrato en un espectrofotómetro con lente de 450 nanómetros . A éste sustrato le añaden un cierto volumen del líquido problema , lo mezclan y lo vuelven a leer en el espectrofotómetro al cabo de un cierto tiempo , obteniendo de este modo una diferencia en la densidad óptica .

La curva estándar de lisozima de huevo la obtienen preparando cantidades entre 0.05 mgr/ml y 14 mgr/ml . Los resultados obtenidos en 60 personas sanas fueron de 6.1 mgr/ml \pm 1.57 de lisozima de huevo y de 1.5 \pm 0.39 mgr/ml de lisozima humana , no observando estos autores diferencias significativas entre los niveles de ambos ojos .

Otros autores , emplean como unidades de cuantificación , la actividad de lisozima lagrimal humana por microlitro . Definen una unidad de actividad , como la cantidad de enzima necesaria para causar un descenso en la absorción de un sustrato de *Micrococcus lysodeikticus* en tampón fosfato 10 molar , pH 7 , de 0.001 en el primer minuto de reacción en espectrofotómetro con lente de 450 nanometros . (MACKIE I . A and SEAL V. D) (1976)

Otros métodos de determinación y cuantificación utilizan la inmunoturbidimetría automatizada . Preparan el estándar con albúmina humana , usando así mismo antisuero de lisozima humana y *Micrococcus* como sustrato .

Usan analizadores automáticos para evaluar la reacción inicial y la terminal , así como espectrofotómetro con termostato incorporado para equilibrar la temperatura .

MORSKY P and AINE S. E (1983)²⁰ , utilizan este método descrito por ellos , obteniendo unos resultados de 1633 ± 548 mgr/litro , correlacionándose estos resultados con los obtenidos por otros autores .

La concentración de lisozima , según estos autores , es más baja en ambos extremos de la vida , comenzando el decrecimiento a partir de 31-45 años .

SEN D. K and SARIN S. G (1980)²³ , estudian 114 sujetos sanos , cuantificando lisozima mediante inmunodifusión radial simple , usando antisuero de lisozima humana . Para las placas de inmunodifusión utilizan agar con tampón fosfato sódico 0.045 molar y pH 7.4 . En un volumen de tres mililitros de agar le añaden 0.1 mililitro de antisuero , dejando esta mezcla a temperatura ambiente .

Posteriormente , a esta placa le añaden cuatro microlitros de lágrimas diluidas previamente en 96 microlitros de tampón fosfato , midiéndose posteriormente el diámetro de precipitación .

Los resultados obtenidos por estos autores fueron de 1.3 ± 0.6 mgr/ml, no encontrando diferencias significativas entre los niveles de lisozima entre hombres y mujeres .

GRABNER G , FORMANEK L , DORDA W , LUPER T (1982)²⁷ , comparan entre si las técnicas de electroinmunodifusión , inmunodifusión radial y

el método espectrofotométrico . Encuentran una serie de inconvenientes tanto en el método lisoplático clásico como en el espectrofotométrico .

El método lisoplático determina la difusión y por tanto la concentración de lisozima , no su actividad enzimática .

En el método espectrofotométrico , observan disturbios en la absorvancia al usar estandar de lisozima de huevo .

En la inmunodifusión radial , encuentran resultados inconsistentes al usar papel de Schirmer para recoger las muestras de lágrimas .

van BIJSTERVELD PAUL. O en 1974⁸² , describe metodología para la estandarización de la cuantificación de lisozima , así como la descripción de un test de sensibilidad del ensayo para distintos nutrientes , tales como DIFCO , AGARBASE , OXOIDE , usando como sustrato *Micrococcus luteus* , incubando la placa con el sustrato durante 24 horas a 37 °C .

Expresan los resultados determinando el grado de correlación entre el diámetro de lisis y concentración de enzima , según el medio de cultivo .

VELOS P , CHERRY M. H . PAUL and MILLER D , en 1985⁸³ , describen un método improvisado para la medida de la concentración de lisozima .

Recogen muestras de lágrimas previa anestesia tópica ocular , con discos de papel Whatman nº 1 de seis milímetros de diámetro , introduciéndolos posteriormente en 100 microlitros de tampón fosfato sódico , guardando las muestras a 4 °C durante 24 horas .

Las placas de inmunodifusión la preparan con gel de agarosa , tampón fosfato 0.02 molar y pH 7.4 , al cual le añaden una solución al 5 % de antisuero de lisozima humana , usando como sustrato *Micrococcus luteus* .

En quince controles sanos , obtienen unos valores medios de 1.4 ± 0.5 mgr/ml .

El coeficiente de variación , obtenido tras hallar la media de quince determinaciones en los controles , es de 5.4 % , indicando con ello gran reproductibilidad de la técnica .

SEAL V . D , MACKIE . A , COAKES . L .R and FAROOQ. B en 1980 ^(54) , desarrollan una nueva técnica para el transporte de las muestras y su posterior determinación de lisozima .

Fabrican unos contenedores de polipropileno , con un peso aproximado de 300 mgr , 10 milímetros de alto , 11 milímetros de ancho y con capacidad de 200 microlitros .

Toman las muestras lacrimales con discos de papel , introduciéndolos posteriormente en los contenedores con 100 microlitros de tampón fosfato sódico , cerrándolos y almacenándolos a 4 °C .

Una vez cuantificada la lisozima , según el método de Mackie ' 79 ' , en unidades de actividad por microlitro , guardan el resto a -20 °C para posterior análisis .

MAEDA K , KAZUHIKO K , YAMAGUCHI N , en 1980 ' 85 ' , utilizan el método lisoplático para la determinación de lisozima en suero , pero aumentando la sensibilidad del método tratando los papeles de filtro con una mezcla al 0.2 % de Triton X-100 .

COPELAND R . J , LAMBERTS W . D y HOLLY J en 1982 ' 86 ' , investigan los efectos de la congelación de las muestras en microcapilares , discos de papel y esponjas , en la concentración de lisozima .

Llegan a la conclusión de que , el almacenamiento de las muestras congeladas durante nueve días , hace decrecer la actividad de lisozima entre el 20-50 % , dependiendo de la concentración de la enzima , no ocurriendo igual con las muestras estandar , que se mantienen en unos niveles de actividad aceptables .

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Planteamiento del Problema

El problema , es poder discriminar el grado de hiposecreción lagrimal que , frecuentemente , está implicado en diversas patologías del segmento anterior .

Nuestra hipótesis principal es que , la determinación de muramidasa en lágrimas , es un buen método para evaluar el grado de secreción acuosa del film lagrimal .

Como objetivos de la presente Tesis Doctoral , nos planteamos en primer lugar , el intento de conseguir una metodología analítica para la determinación o cuantificación de lisozima lagrimal humana , que nos

englobase o cumplierse una serie de características que , previa consulta de la literatura existente al respecto , en principio , nos parecen fundamentales , tales como :

A. - Sencillez de realización

B. - Que sea una técnica fiable

C. - Que cumpla el requisito de reproductibilidad

D. - Que sea realizable en el menor tiempo posible

y todo ello en comparación con distintas técnicas de cuantificación , sobre todo en relación con los resultados obtenidos .

En segundo lugar , nuestro objetivo será el demostrar si existen o no diferencias significativas entre los niveles de lisozima de ambos ojos , entre los distintos grupos de edad y entre sexos en el grupo control compuesto por personas sanas.

Otro de los objetivos de la presente Tesis Doctoral , en tercer lugar, el estudio del nivel de lisozima de las Queratoconjuntivitis Alérgicas en nuestro medio , en sus dos variedades , las Conjuntivitis Atópica Crónica y las Queratoconjuntivitis Primaverales .

En realidad , el estudio de éste grupo patológico , es el profundizar detalladamente tanto en edad de presentación , diferencias entre sexos , así como el no haber encontrado en la literatura existente , consultada por nosotros , la existencia de trabajos realizados sobre el nivel de lisozima en las Queratoconjuntivitis Atópica Crónica en nuestro entorno .

En cuarto lugar , evaluaremos la Queratoconjuntivitis Seca en nuestro medio , según estén afectados de con o sin Enfermedad Autoinmune asociada .

En quinto y último lugar , tomamos un grupo de pacientes afectados de Queratitis por virus de herpes simplex , en los que intentaremos averiguar la existencia o no de diferencias entre ojo afecto y ojo sano , así como la existencia o no de diferencias entre diversos estadios clínicos de ésta patología ocular .

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODOS

Material

Grupo Control

Para realizar este estudio , hemos seleccionado un grupo control compuesto por 300 personas sanas , 150 varones y 150 hembras , distribuidas de forma homogénea en grupos de edad de cinco en cinco años, en el cual , el grupo que denominamos 75 , corresponde a las personas de más o igual a 70 años .

Para el diseño de éste grupo control , y como criterios de exclusión, no admitimos aquellas personas que , durante las cuatro semanas

anteriores a la toma de la muestra , tuviesen medicación tópica ocular o general que pudiese influir en la secreción lacrimal y / o general , tales como beta-bloqueantes , derivados benzodiazepínicos , bromhexina , antihistamínicos , etc .

Las muestras fueron tomadas de voluntarios sanos , en ambos ojos , mediante Test de Schirmer I , previo examen ocular , en colegios públicos, consultas médicas no oftalmológicas , familiares de enfermos hospitalizados , etc , con objeto de evitar el sesgo en el grupo control.

En total , tomamos muestras de 600 ojos .

Síndrome Seco (Queratoconjuntivitis Seca

Estudiamos un total de 140 ojos afectados de Queratoconjuntivitis seca, diagnosticados en la Sección de Córnea e Inmunopatología Ocular , Servicio de Oftalmología , Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla , según protocolo que de forma habitual , se utiliza en dicha Sección , que adjuntamos en páginas 108 y 109 .

Distinguimos , para su mejor estudio , dentro del síndrome seco , dos grupos patológicos :

Nº _____ NO Nº _____ FECHA _____/_____/_____

0-0 SAÑO 0-0 QCS 0-0 SGS _____ 0-0 _____

APELLIDOS/NOMBRE _____
EDAD _____ SX _____ DOMICILIO _____
POBLACION _____ TFNO: _____
VIVIENDA _____
PROFESION/ES (TIEMPO) _____
LOCAL TRABAJO _____
MOTIVO DE CONSULTA _____

ANTECEDENTES OCULARES 0-0 NO 0-0 SI
QCS 0-NO 0-SI EVOLUCION..... TTO. ACTUAL
CONFORT TTO.
REFRACCION 0-NO 0-LEJOS 0-CERCA ULTIMA REFRACCION.....
LENTILLAS 0-0 DURAS 0-0 SEMI 0-0 BLANDAS PD 0-0 BLANDAS PP
COMPLICACIONES
INFECCIONES 0-0 NO 0-0
TRAUMAS 0-0 NO 0-0
OTROS 0-0 NO 0-0
TTO. OCULAR 0-0 NO 0-0

ANTECEDENTES PERSONALES 0-NO 0-SI
-HABITOS 0-NO 0-TABAQUISMO..... 0-ETILISMO 0-SEDENTARISMO.....
-DEPORTE 0-OTROS
-AP. LOCOMOTOR 0-NO DESDE
INTERCONSULTA FECHA INFORME/Hª
-DERMOPATIAS 0-NO 0- DESDE
PICOR 0-NO 0-SI SEQUEDAD 0-NO 0-SI ESCAMAS 0-NO 0-SI
SUDOR 0-NO 0-SI GRIETAS 0-NO 0-SI OTROS 0-NO 0-
INTERCONSULTA FECHA INFORME/Hª
-D.R.L. 0-NO 0-SI
INTERCONSULTA FECHA INFORME/Hª
-RESPIRATORIO 0-NO 0-
INTERCONSULTA FECHA INFORME/Hª
INFECCIONES RESPIRATORIAS 0-NO 0-
DISNEA 0-NO 0-REPOSO 0-ESFUERZO ASMA 0-NO 0-SI TOS 0-NO 0-SI
ESPECTORACION 0-NO 0-SI HEMOPTISIS 0-NO 0-
COLOR TORACICO 0-NO 0-
RX TORAX 0-NO FECHA INFORME/Hª
P. FUNCIONALES FECHA INFORME
-HTA 0-NO 0-SI/..... CARDIOVASCULAR 0-NO 0-
-SEMITUORINARIO 0-NO 0-
SEQUEDAD 0-NO 0-SI COITO DOLOROSO 0-NO 0-SI PICOR 0-NO 0-SI
-ENDOCRINO 0-NO 0-
-DIGESTIVO 0-NO 0-
-NEUROPSIQ 0-NO 0-
-OTROS 0-NO 0-
-LINGUA 0-NO 0-
TTO. ACTUAL 0-NO 0-
TTO. PREVIOS 0-NO 0-

ANTECEDENTES FAMILIARES 0-NO 0-SI
OCULARES 0-NO 0-
AP. RESPIRATORIO 0-NO 0-
OTROS 0-NO 0-

SINTOMA INICIAL:.....
FOSAS NASALES 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGICA
0-0 I.R.N. 0-0 SEQUEDAD 0-0 RINORREA: 0-0 ACUOSA 0-0 ESPESA
0-0 COSTRAS 0-0 EPISTAXIS 0-0 CATARROS CRONICOS
0-0 ALTERACION OLFACION: 0-0 NO 0-0 SI: 0-0 HIPOSMIA 0-0 ANOSMIA
GOTAS: 0-NO TIEMPO USO...No...MARCA.....

0-0 SEQUEDAD 0-0 COSTRAS SECRECION:0-0 SEROMUCOSA 0-0 PURULENTA
MUCOSA 0-0 NORMAL 0-0 EDEMA 0-0 CONGESTION 0-0 SECA
COLORACION: 0-0 NORMAL 0-0 PALIDA 0-0 ROJIZA 0-0 CIANOTICA
0-0 DESVIACION TABIQUE CORNETES: 0-0 ONOSMAL:0-0ATROFIA:0-0 HIPERT.
SINUSITIS: 0-0 MAX. 0-0 FRONTAL 0-0 ESF. 0-0 ETMOIDAL

BOCA 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGICA
0-XEROSTOMIA 0-MOLESTIAS AL COMER 0-NECESIDAD DE BEBER
0-FISURAS EN BOCA 0 LABIOS 0- LENGUA ASPERA.....
0-ALTERACIONES DENTARIAS.....

LABIOS: 0-NORMAL 0-FISURAS.....0-COLOR.....
MUCOSA: 0-NORMAL 0-ENROJECIDA 0-FISURAS.....
ENCIAS: 0-NORMAL 0-ESCORIACIONES 0-DEPOSITOS FIBRINOSOS
DIENTES: 0-NORMAL 0-PIDORREA 0-CARIES.....
LENGUA: 0-NORMAL 0-DEPAPILADA 0-SECA 0-GRIETAS 0-.....

FARINGE 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGICA
0-DOLOR 0-SEQUEDAD 0-SENSACION C.EXT. 0-PARESTESIAS 0-TOS
0-DOLOR REFLEJO 0-SECRECIONES.....
MUCOSA: 0-NORMAL 0-ENROJECIDA 0-PALIDA 0-ATROFICA 0-SECA
SECRECION 0-NO 0-SI.....

LARINGE 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGICA
0-CARRASPERA 0-DISFONIA: 0-MATUTINA 0-VESPERTINA 0-.....
CUERDAS VOCALES 0-NORMAL 0-.....

OIDO 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA
0-0 PRURITO 0-0 DOLOR REFLEJO 0-0.....
EXAMEN: 0-0 NORMAL 0-0.....

N° _____ / _____ / _____
 FECHA _____ / _____ / _____
SINTOMAS OCULARES
 O-O SENS. ARENILLA O-O ENROJECIMIENTO O-O NO FOTOFOBIA O-O SI
 O-O SEQUEDAD O-O PICOR O-O LAGRIMEO
 O-O BAJA AV O-O HINCHAZON O-O SECRECION
 O-O DOLOR O-O OTROS
 A.V. OD (.... ESF /) OI (.... ESF /)
 OFTALMOMETRIA OD OI

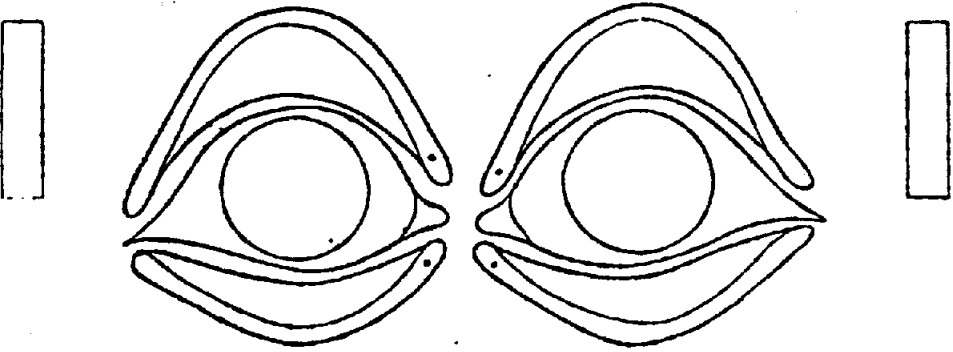
PARPADOS O-O NORMAL O-O PATOLOGIA
 PIEL O-O NORMAL O-O
 BORDE LIBRE O-O NORMAL O-O
 OTROS O-O NORMAL O-O

CONJUNTIVA O-O NORMAL O-O PATOLOGIA
 HIPEREMIA O-O NO O-O
 FORMACIONES O-O NO O-O
 SECRECION O-O NO O-O
 SIMBLEFARON O-O NO O-O
 RB / (.....) / (.....) /
 OTROS O-O NO O-O

FILM LAGRIMAL O-O NORMAL O-O PATOLOGIA
 T. SCHIRMER I / MENISCO / BUT /
 OTROS O-O NO O-O

CORNEA O-O NORMAL O-O PATOLOGIA
 RB / FL / (.....) /
 ULCERA O-O NO O-O DIFUSION O-O PUNTATA O-O
 EPITELIO O-O NO O-O
 ESTROMA O-O NO O-O
 ENDOTELIO O-O NO O-O
 ACUOSO O-O NO O-O
 UVEA O-O NO O-O
 ESCLERA O-O NO O-O
 CRISTALINO O-O NO O-O
 FONDO OJO O-O NO O-O

ORBITA O-O NORMAL AP. LAGRIMAL O-O NORMAL MOTILIDAD O-O NORMAL
 OTROS O-O NO O-O
 PIO / mmHg ESTESIONOMETRIA O-O NORMAL O-O
 EXOFTALMOMETRIA / mm APERTURA PALPEBRAL / mm



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS O-NORMAL O-PATOLOGIA
 O-HEMOGRAMA EOSINOFILIA VSC
 O-SMAC 20 O-ORINA
 O-ASLO W-R PCR O-HLA-(.....)
 O-PROTEINOGRAMA
 O-IgE O-IgA IgM IgG C3 C4 ICC
 O-ANA O-.....
 O-AUTO-AC
 O-MANTOUX O-I. CELULAR
 O-.....
 O-CULTIVO
 O-.....
 O-CITOLOGIA
 O-BIOPSIA
 O-GAMMAGRAFIA
 O-.....
 O-EOG % % O-PEV O-ERG

IMPRESION:

DIAGNOSTICO:
 1)
 2)
 3)
 4)
 5)

TRATAMIENTO
 TOPICO O-O CADA H DURANTE D
 O-O CADA H DURANTE D
 O-O CADA H DURANTE D
 O-O CADA H DURANTE D
 O-O CADA H DURANTE D

GENERAL O-.....
 O-.....
 O-.....
 O-.....
 O-.....

FISICO O-.....
CIRUGIA O-.....
OTROS O-.....

OBSERVACIONES:

REVISION EN CITADO EL DIA
 DR. D.:
FIRMADO

1.-Pacientes afectados de Queratoconjuntivitis seca sin enfermedad autoinmune asociada , 78 pacientes .

2.-Pacientes aquejados de Queratoconjuntivitis seca con enfermedad autoinmune asociada , 62 pacientes .

Conjuntivitis Alérgicas

Estudiamos un total de ojos afectados de Conjuntivitis Alérgicas , de los cuales , 74 están diagnosticados de Conjuntivitis Primavera y 84 de Conjuntivitis Atópica Crónica.

Estos diagnósticos , se hicieron según protocolo existente en la Sección de Córnea e Inmunopatología Ocular , Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla , que adjuntamos en páginas 111 y 112 .

SINTOMAS OCULARES 0-0 NO 0-0 SI

0-0 FICOR 0-0 FOTOFORIA 0-0 SENSACION ARENILLA
0-0 ENROJECIMIENTO 0-0 LAGRIMEO 0-0 HINCHAZON
0-0 BAJA AV 0-0 SEQUEDAD 0-0 SECRECION
0-0 OTROS

AV : OD (.....ESF...../.....CIL)..... OI (.....ESF...../.....CIL).....
OFALMOMETRIA OD OI

PARPADOS 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA
PIEL
BORDE LIBRE.....

OTROS.....
CONJUNTIVA 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA
HIFEMIA 0-0 NO 0-0.....
FALCITAS 0-0 NO 0-0.....
FOLICULOS 0-0 NO 0-0.....
INFLAMACION 0-0 NO 0-0.....
MEMBRANAS 0-0 NO 0-0.....
EDEMA 0-0 NO 0-0.....
OTRAS

FILM LAGRIMAL 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA
T.SCHIRMER I MENISCO BUT

OTROS
CEREO 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA
MICROPANNUS 0-0 FOLICULOS 0-0 FOSETAS 0-0 MANCHAS TRANTAS 0-0
NEVUSAS 0-0 NODULOS 0-0 QUISTES 0-0 COLOR

OTROS
CORNEA 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA
ULCERA : NO 0-0 PUNTATA 0-0 VERNAL 0-0 FLACA 0-0 0-0.....
INFILTRADOS 0-0 NO 0-0.....

LEUCOMAS 0-0 NEVUSAS 0-0 PSEUDOPERTONIXON 0-0 QUERATOCONO 0-0
OTROS 0-0.....
TINCIONES VITALES 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA

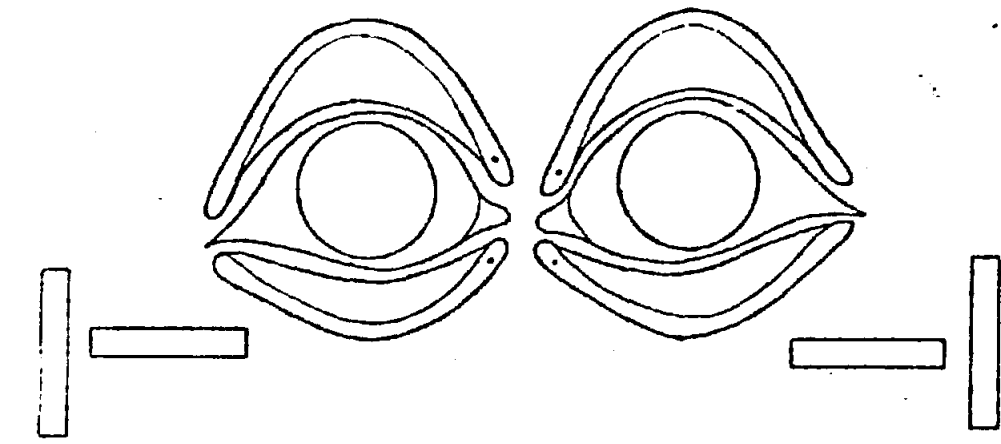
ROSA BENGALA
CLORESCEINA
OTROS

PIO mmHg
ORBITA Y ESCLERA 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA.....

MUTUALIDAD 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA.....
APL LAGRIMAL 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA.....
AGUOSO 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA.....
UVULA ANT. 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA.....
LACRISTALINO 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA.....
FONDO OJO 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA.....
OTROS.....

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS 0-NORMAL 0-PATOLOGIA
(HEMOGRAMA EOSINOFILIA ... VSG...

OSMAC-20 0-ORINA
OR IgE IgA IgM IgG C3 C4 ICC
PRODUCTIVO (.....)
0-CITOLOGIA



IMPRESION :
.....
.....

DIAGNOSTICO:
1.....
2.....
3.....
4.....

TRATAMIENTO:
TOPICO 0-0 CADA...H. DURANTE.....DIAS
0-0 CADA...H. DURANTE.....DIAS
0-0 CADA...H. DURANTE.....DIAS
0-0 CADA...H. DURANTE.....DIAS

GENERAL 0.....
0.....
0.....

INMUNOTERAPIA 0-NO 0-SI

OTROS.....

OBSERVACIONES:

REVISION EN..... MESES :EL DIA/...../.....

DR.D.....

FIRMADO:

Queratoconjuntivitis herpética

Tenemos un total de treinta y tres pacientes diagnosticados de herpes ocular en la Sección de Córnea e Inmunopatología Ocular , Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla , según protocolo usado habitualmente para el diagnóstico de herpes ocular, y que adjuntamos en páginas 114 y 115 .

Dividimos éste grupo patológico , en tres formas clínicas :

1.- Herpes ocular de forma epitelial , con virus replicantes (forma dendrítica o geográfica) -diez pacientes- .

2.- Herpes ocular con infiltrado inflamatorio activo , -diecisiete pacientes- .

3.- Herpes ocular con leucoma postherpético , sin actividad clínica , -seis pacientes .

Para todos los grupos , objeto de nuestro estudio , las muestras

Nº _____ HNº _____ FECHA ____/____/____
 0-0 QVHS 0-0 QCS 0-0 QCA 0-0 _____

APELLIDOS..... NOMBRE.....
 EDAD..... SX..... DOMICILIO.....
 POBLACION..... TFNO.....
 VIVIENDA.....
 TRABAJO.....

MOTIVO DE LA CONSULTA:.....

ANTECEDENTES OCULARES HERPETICOS 0-0 NO 0-0 SI
 ENFERMEDAD ACTUAL 0-0 NO 0-0D 0-0I DESDE.....
 AFECTACION INICIAL? 0-0 NO 0-0.....
 ESTIMULO PREVIO? 0-0 NO 0-0.....
 0-0 LESION PALPEBRAL.....
 0-0 LESION CONJUNT.....
 0-0 LESION EPITELIAL.....
 0-0 LESION ESTROMAL.....
 0-0 LESION UVEAL.....
 0-0 HIPERTENSION.....
 0-0 OTRAS.....
 TTD.OCULAR ACTUAL 0-0 NO 0-0.....

CONFORT TTD:.....
 ATAQUES PREVIOS Nº..... EDAD PRIMER ATAQUE..... EDAD ULTIMO ATAQUE.....
 FRECUENCIA.....
 RELACIONADO CON:.....
 TIPO AFECTACION:.....
 TTD.OCULAR PREVIO 0-0 NO 0-0.....
 SECUELAS 0-0 NO 0-0.....
 OTROS 0-0 NO 0-0.....

ANTECEDENTES OCULARES NO HERPETICOS 0-0 NO 0-0 SI
 QCS 0-NO 0-SI EVOLUCION..... TTD.ACTUAL.....

CONFORT TTD:.....
 QCA 0-NO 0-SI FORMA CLINICA..... T.EVOLUCION.....
 REALCION 0-NO 0-.....
 REFRACCION 0-NO 0-LEJOS 0-CERCA FECHA ULTIMA REF.....
 LENTILLAS 0-NO 0-0 DURAS 0-0 BLANDAS PD 0-0 BLANDAS PP.....
 COMPLICACIONES.....
 INFECCIONES 0-0 NO 0-0.....
 TRAUMATISMOS 0-0 NO 0-0.....
 OTROS 0-0 NO 0-0.....
 TTD.OCULAR 0-0 NO 0-0.....

ANTECEDENTES PERSONALES HERPETICOS 0-NO 0-SI
 HERPES CUTANEO 0-NO 0-H.FACIAL LOCALIZACION.....
 EDAD COMIENZO..... T.EVOLUCION..... FRECUENCIA.....
 TTD.PREVIO 0-NO 0-.....
 OTRAS HERPES NO-OCULARES 0-NO 0-LOCALIZACION.....
 EDAD COMIENZO..... T.EVOLUCION..... FRECUENCIA.....
 TTD.PREVIO 0-NO 0-.....
 OTROS 0-NO 0-.....

ANTECEDENTES PERSONALES NO HERPETICOS 0-NO 0-SI
 AP.LOCOMOTOR 0-NO 0-..... DESDE.....
 DERMOPATIA 0-NO 0-..... DESDE.....
 INTERCONSULTA FECHA..... INFORME/Hº.....
 U.R.L. 0-NO 0-..... DESDE.....
 INTERCONSULTA FECHA..... INFORME/Hº.....
 RESPIRATORIO 0-NO 0-.....
 HTA: 0-NO 0-SI...../..... CARDIOVASCULAR 0-NO 0-.....
 GENITOURINARIO 0-NO 0-.....
 ENDOCRINO 0-NO 0-.....
 DIGESTIVO 0-NO 0-.....
 NEUROPSIQUIAT. 0-NO 0-.....
 OTROS 0-NO 0-.....
 CIRUGIA 0-NO 0-.....
 TTD.ACTUAL 0-NO 0-.....
 TTD.PREVIOS 0-NO 0-.....

ANTECEDENTES FAMILIARES HERPETICOS 0-NO 0-SI
 PADRES 0-NO 0-.....
 HERMANOS Nº..... 0-NO 0-.....
 OTROS 0-NO 0-.....

ANTECEDENTES FAMILIARES NO HERPETICOS 0-NO 0-SI
 OCULARES 0-NO 0-.....
 NO-OCULARES: 0-NO 0-.....

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS 0-NORMAL 0-PATOLOGIA
 0-AC-VHS...../..... 0-PRIMOINFECCION 0-RECIDIVA 1º ATAQUE 0-RECIDIVANTE
 0-CULTIVO VIRUS 0-(+) 0-(-) 0-CULTIVO(.....)
 0-CITOLOGIA:.....
 0-HEMOGRAMA..... EOSINOFILIA..... VSG.....
 0-SMAC 20:..... 0-ORINA.....
 0-PROTEINOGRAMA.....
 0-IgE..... 0-IgA..... IgM..... IgG..... C3..... C4..... ICC.....
 0-MANTOUX..... 0-I.CELULAR.....
 0-(.....)
 0-(.....)
 0-(.....)
 0-(.....)
 0-(.....)

RECIDIVAS 0-0 NO 0-0 SI
 FECHA..... FORMA CLINICA..... T.CURACION..... SECUELAS/AV.....

SINTOMAS OCULARES
 0-0 SENSARENILLA 0-0 ENROJECIMIENTO 0-0 FOTOFOBIA
 0-0 SEQUEDAD 0-0 PICOR 0-0 LAGRIMED
 0-0 BAJA AV 0-0 HINCHAZON 0-0 SECRECION
 0-0 DOLOR 0-0 OTROS
 A.V. OD (.... ESF/.....) OI (.... ESF/.....)
 OFTALMOMETRIA OD OI

PARPADOS 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA
 PIEL 0-0 NORMAL 0-0
 BORDE LIBRE 0-0 NORMAL 0-0
 OTROS 0-0 NORMAL 0-0

CONJUNTIVA 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA
 HIPEREMIA 0-0 NO 0-0
 FORMACIONES 0-0 NO 0-0
 SECRECION 0-0 NO 0-0
 SIMBLEFARON 0-0 NO 0-0
 RB/..... (.....)...../..... (.....)...../.....
 OTROS 0-0 NO 0-0

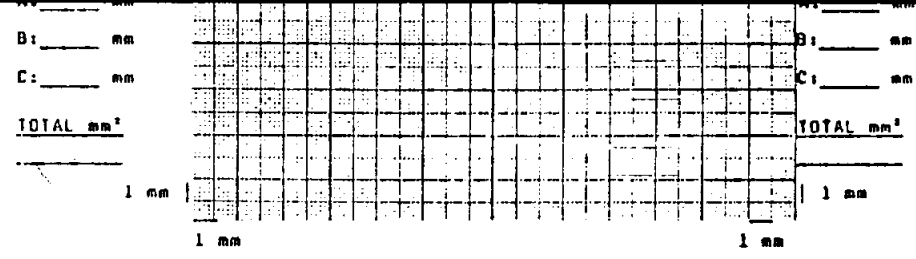
FILM LAGRIMAL 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA
 T. SCHIRMER I/..... MENISCO/..... BUT/.....
 OTROS 0-0 NO 0-0

CORNEA 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA
 RB/..... FL/..... (.....)...../.....
 ULCERA 0-0 NO 0-0 DIFUSION 0-0 PUNTATA 0-0
 EPITELIO 0-0 NO 0-0
 ESTROMA 0-0 NO 0-0
 ENDOTELIO 0-0 NO 0-0

ACUOSO 0-0 NO 0-0
 UVEA 0-0 NO 0-0
 ESCLERA 0-0 NO 0-0
 CRISTALINO 0-0 NO 0-0
 FONDO OJO 0-0 NO 0-0

ORBITA 0-0 NORMAL AP. LAGRIMAL 0-0 NORMAL MOTILIDAD 0-0 NORMAL
 OTROS 0-0 NO 0-0

PIO/..... mmHg ESTESIOMETRIA 0-0 NORMAL 0-0
 EXOFTALMOMETRIA/..... mm APERTURA PALPEBRAL/..... mm



IMPRESION:

DIAGNOSTICO:
 1)
 2)
 3)
 4)
 5)

TRATAMIENTO
 TOPICO 0-0 CADA H DURANTE DIAS
 0-0 CADA H DURANTE DIAS
 0-0 CADA H DURANTE DIAS
 0-0 CADA H DURANTE DIAS

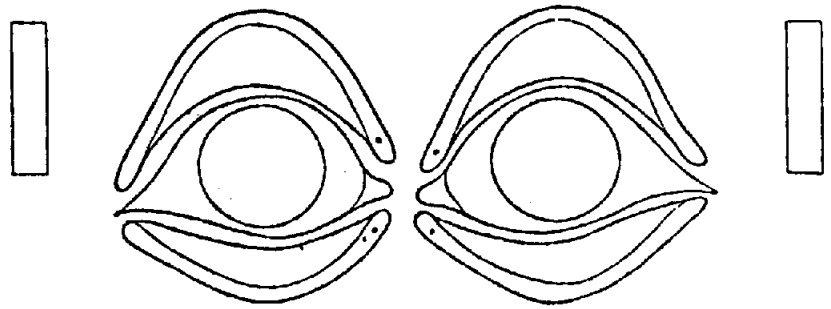
GENERAL 0
 0
 0
 0

FISICO 0
 CIRUGIA 0
 OTROS 0

OBSERVACIONES:

REVISION EN CIUDAD EL DIA

FIRMADO



lagrimales , las hemos obtenido mediante Test de Schirmer I , insertando papel de Schirmer en la unión del tercio medio con el tercio externo ocular , manteniendo los ojos cerrados , tomando siempre las muestras por la mañana , entre las nueve y las doce horas , con una temperatura ambiente constante , entre 18 y 20 °C , midiendo los milímetros de humectación de la tira de papel , como máximo a los 300 segundos (cinco minutos) , en el caso de que la tira no se rellenase antes de dicho tiempo , y siempre , en las mismas condiciones de luminosidad ambiental.

Analizamos estadísticamente los parámetros , edad , Test de Schirmer I, lisozima de huevo y humana para cada grupo patológico en particular , comparándolos posteriormente con el grupo control , compuesto por sujetos sanos .

Este análisis estadístico , lo hemos realizado usando ordenador Invest PC 640 X Turbo , los datos fueron almacenados y ordenados en base de datos DBASE III PLUS y procesados estadísticamente en programa SPSS PC PLUS .

METODOLOGIA

Preparación del sustrato

Micrococcus lysodeikticus liofilizados (Nº 0128 SIGMA[®]) a una concentración de 0.71 mgr en tres mililitros de tampón fosfato potásico 0.066 molar y pH 6.24 , homogeneizando la suspensión en vaso de precipitados con agitador magnético .

Curva Estandar

Pesamos cantidades de muramidasa de huevo comprendidas entre 0.01 y 5 mgr , mezclando cada una de éstas cantidades con dos mililitros de tampón fosfato potásico 0.066 molar y pH 6.24 .

Introducimos una tira de papel de Schirmer en cada una de éstas distintas concentraciones de muramidasa de huevo , dejando empapar completamente la tira , la extraemos , cortamos los cinco primeros milímetros de la tira (justo en la muesca existente para el doblez) , y lo introducimos en dos mililitros de tampón fosfato potásico .

Agitamos cada tubo , conteniendo el tampón fosfato y los cinco milímetros de la tira , en un agitador micronizador , centrifugando posteriormente cada tubo , a 15.000 revoluciones por minuto , durante tres minutos .

Reacción Química

Tomamos dos mililitros del sustrato de *Micrococcus* preparado anteriormente , depositándose en una cubeta de cuarzo de espectrofotometría con paso de luz de un centímetro .

Introducimos la cubeta en un espectrofotómetro Perkins Elmer^(R), ajustando la lente a 450 nanómetros , esperando la estabilización de la lectura de la densidad óptica de la suspensión .

A continuación , añadimos 200 lambdas o 0.2 microlitros de la solución estandar que habíamos preparado previamente , con los cinco milímetros de la tira de Schirmer empapadas en muramidasa de huevo e introducidas en el tampón fosfato .

En el mismo momento de añadir las 200 lambdas de la solución estandar, empezamos a tomar tiempo , agitando la cubeta por inversión, leyendo la densidad óptica a los dos minutos de reacción , con lo cual , obtenemos , entre la primera lectura de la densidad óptica cuando se estabiliza el sustrato y esta última , cuando añadimos los 0.2 microlitros de la solución estandar a los dos minutos de reacción , una diferencia entre las dos densidades ópticas de cada una de las distintas concentraciones de la solución estandar .

Con ello , construimos la curva estandar de la actividad de muramidasa de huevo , obteniendo una recta de regresión lineal , que exponemos en Gráficos números 1 y 2 .

Del mismo modo que el descrito , construimos la curva estandar de actividad de muramidasa humana , siendo también una recta de regresión lineal .

Hallamos la relación existente entre las actividades de muramidasa humana y de huevo , obteniendo un valor numérico entre ambas actividades de 3.28 .

MURAMIDASA DE HUEVO

Grafico Estandar

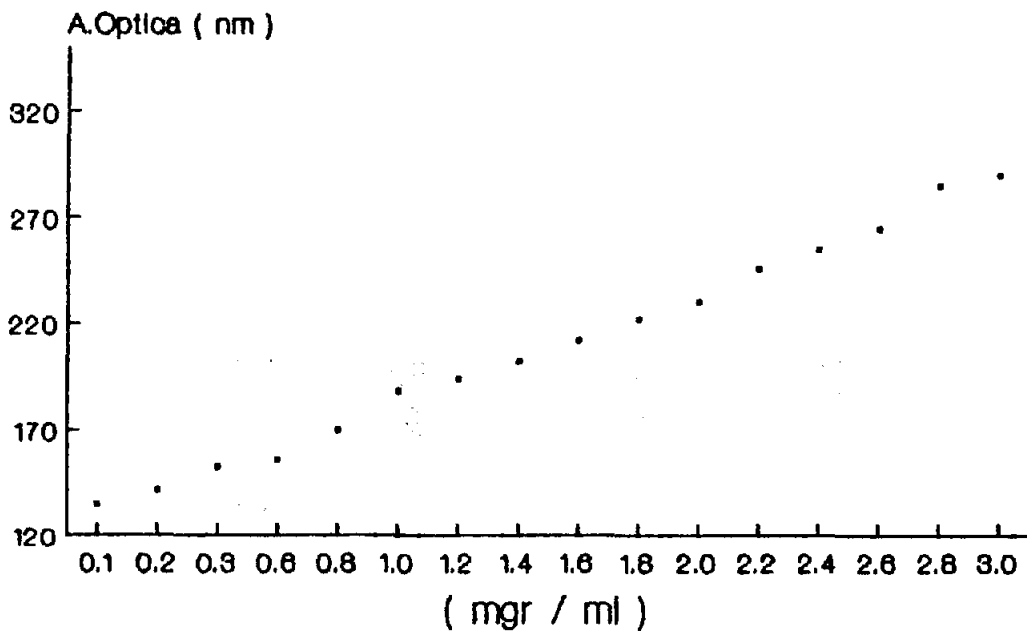


Grafico No.1

MURAMIDASA DE HUEVO

Grafico Estandar

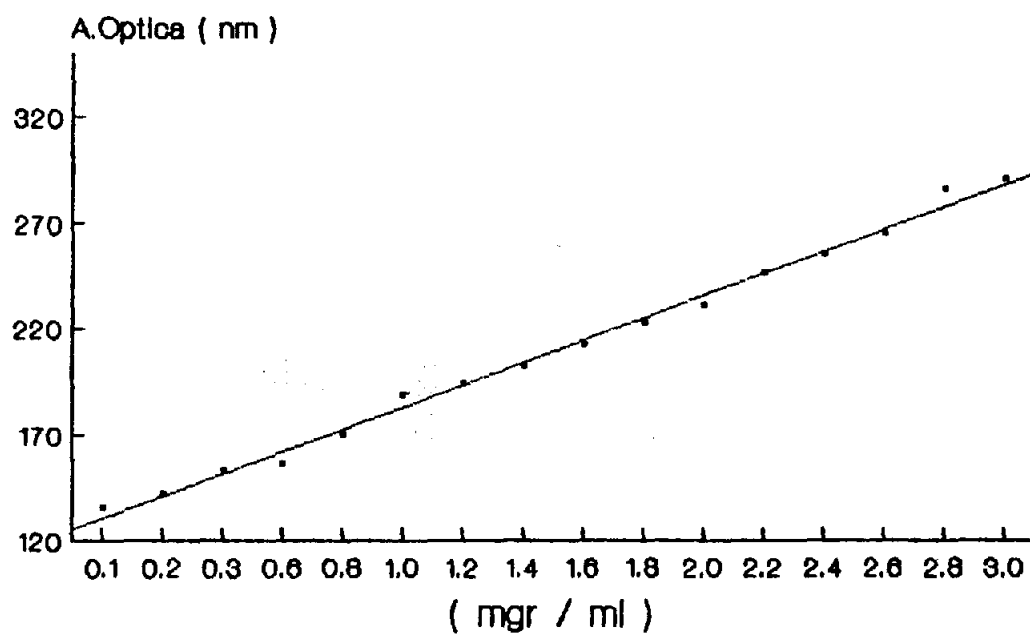


Grafico No.2

Quantificación de muramidasa

La determinación de muramidasa , se basa , en el mismo método seguido para la obtención de la curva estandar .

Una vez hallada la diferencia entre las dos densidades ópticas , la inicial y a los dos minutos de reacción , interpolamos el valor de la diferencia en la gráfica de la curva estandar de muramidasa de huevo , dividiendo el valor obtenido por 3.28 , obteniendo de esta forma , de forma directa , el valor de muramidasa humana , expresada en mgr/ml .

RESULTADOS

Grupo Control

Tenemos un total de 150 personas sanas , 150 varones y 150 hembras , con los que hacemos una serie de grupos de edad para un mejor estudio , dividiéndolos de cinco en cinco años , oscilando entre 0-5 años y más de 70 años .

La distribución por grupos de edad , sexo y media de edad por grupos la exponemos en Tabla Nº 1.

El Test de Schirmer I , estuvo comprendido entre 1 milímetro en 300 segundos (cinco minutos) y 30 milímetros en un segundo , con un valor medio entre los distintos grupos de edad de 30 milímetros en 136 segundos (dos minutos dieciséis segundos).

| EDAD | SX | \bar{X} EDAD | N CRLES | N OJOS |
|-------|----|----------------|-----------|-----------|
| 0-5 | ♂ | 4.9 | 20 | 40 |
| | ♀ | 4.6 | | |
| 6-10 | ♂ | 7 | 20 | 40 |
| | ♀ | 7.9 | | |
| 11-15 | ♂ | 14 | 20 | 40 |
| | ♀ | 13.4 | | |
| 16-20 | ♂ | 17 | 20 | 40 |
| | ♀ | 17.5 | | |
| 21-25 | ♂ | 22.9 | 20 | 40 |
| | ♀ | 22.6 | | |
| 26-30 | ♂ | 27.5 | 20 | 40 |
| | ♀ | 28.3 | | |
| 31-35 | ♂ | 33.1 | 20 | 40 |
| | ♀ | 33.7 | | |
| 36-40 | ♂ | 37.9 | 20 | 40 |
| | ♀ | 38.1 | | |
| 41-45 | ♂ | 43 | 20 | 40 |
| | ♀ | 42.9 | | |
| 46-50 | ♂ | 48 | 20 | 40 |
| | ♀ | 48.4 | | |
| 51-55 | ♂ | 53.5 | 20 | 40 |
| | ♀ | 53 | | |
| 56-60 | ♂ | 58.2 | 20 | 40 |
| | ♀ | 57.7 | | |
| 61-65 | ♂ | 63 | 20 | 40 |
| | ♀ | 63 | | |
| 66-70 | ♂ | 68.3 | 20 | 40 |
| | ♀ | 67.8 | | |
| 75 | ♂ | 75.7 | 20 | 40 |
| | ♀ | 76.6 | | |
| | | | TOTAL 300 | TOTAL 600 |

TABLA Nº 1

La relacion entre grupos de edad y Test de Schirmer I , la exponemos en Graficos 3 y 4.

Al principio , antes de realizar análisis estadístico de los parámetros objeto de nuestro estudio , distinguíamos los valores de lisozima para cada ojo en particular , hallando unos valores medios de 5.30 mgr/ml en ojo derecho y 5.40 mgr/ml en ojo izquierdo , referidos a lisozima de huevo , cuyos correspondientes valores de lisozima humana fueron de 1.62 mgr/ml en ojo derecho y 1.65 mgr/ml en ojo izquierdo , con unos valores medios de 5.35 mgr/ml de lisozima de huevo y 1.635 mgr/ml de lisozima humana .

En el Grafico 5 , exponemos la relacion entre lisozima y grupos de edad.

En el Grafico 6 , representamos los valores medios de lisozima humana con el intervalo de confianza del 95 % para la media de los distintos grupos de edad .

Al realizar el análisis estadístico de este grupo control para las variables edad , sexo , Test de Schirmer I y lisozima , encontramos que no existen diferencias estadísticamente significativas ni entre ambos sexos ni entre ambos ojos entre sí con respecto a Test de Schirmer I ,

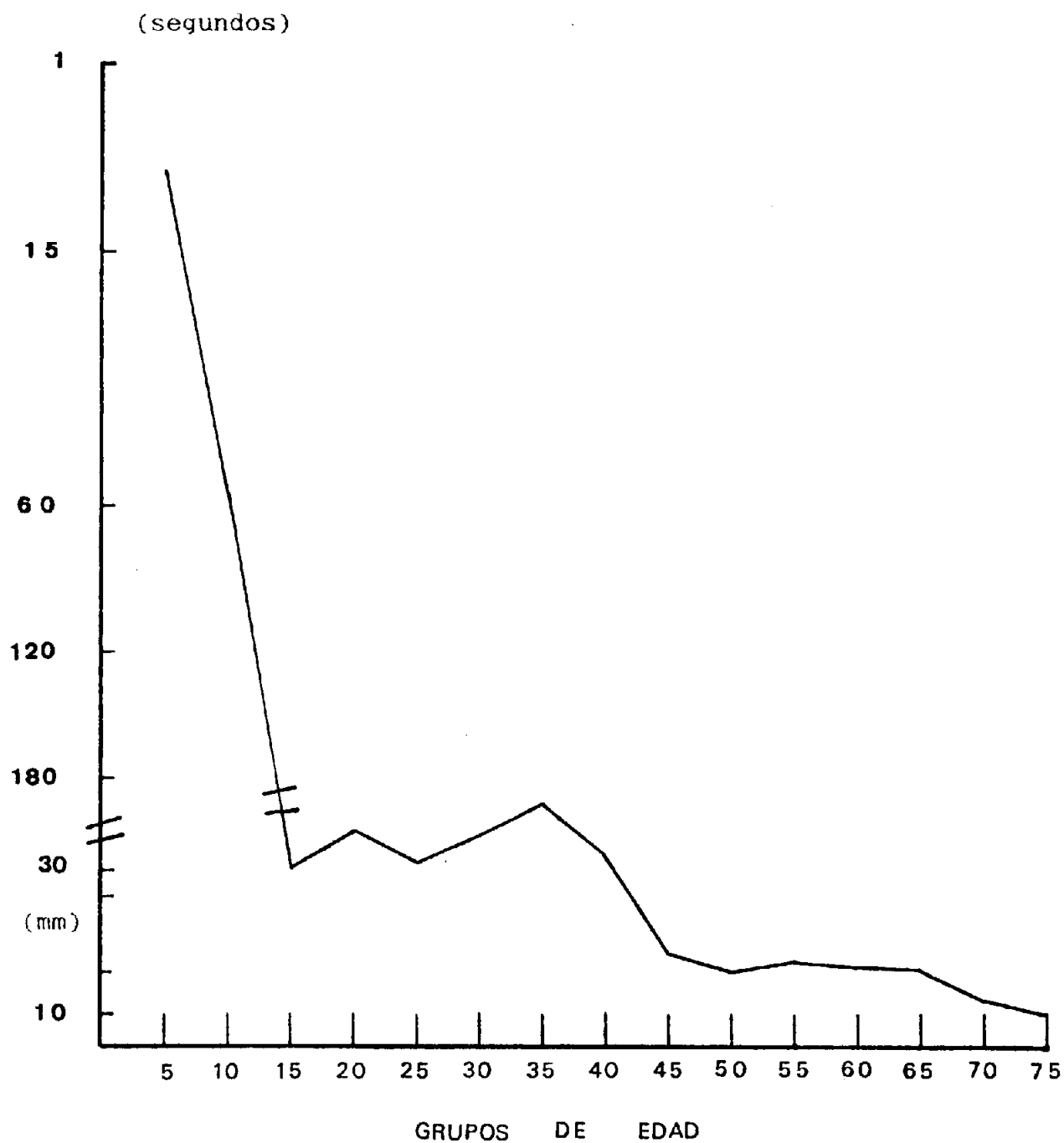


GRAFICO N° 3

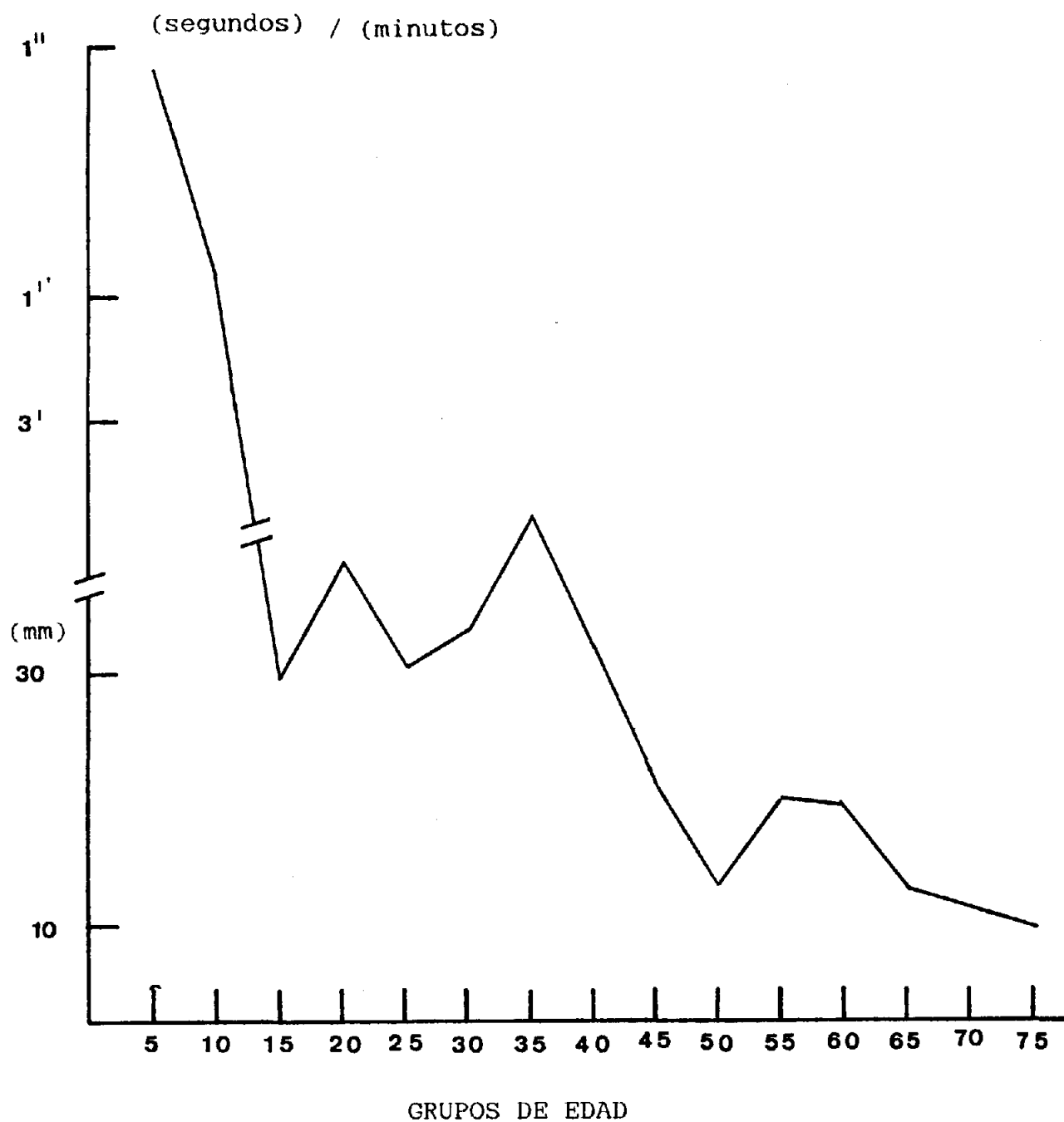


GRAFICO N° 4

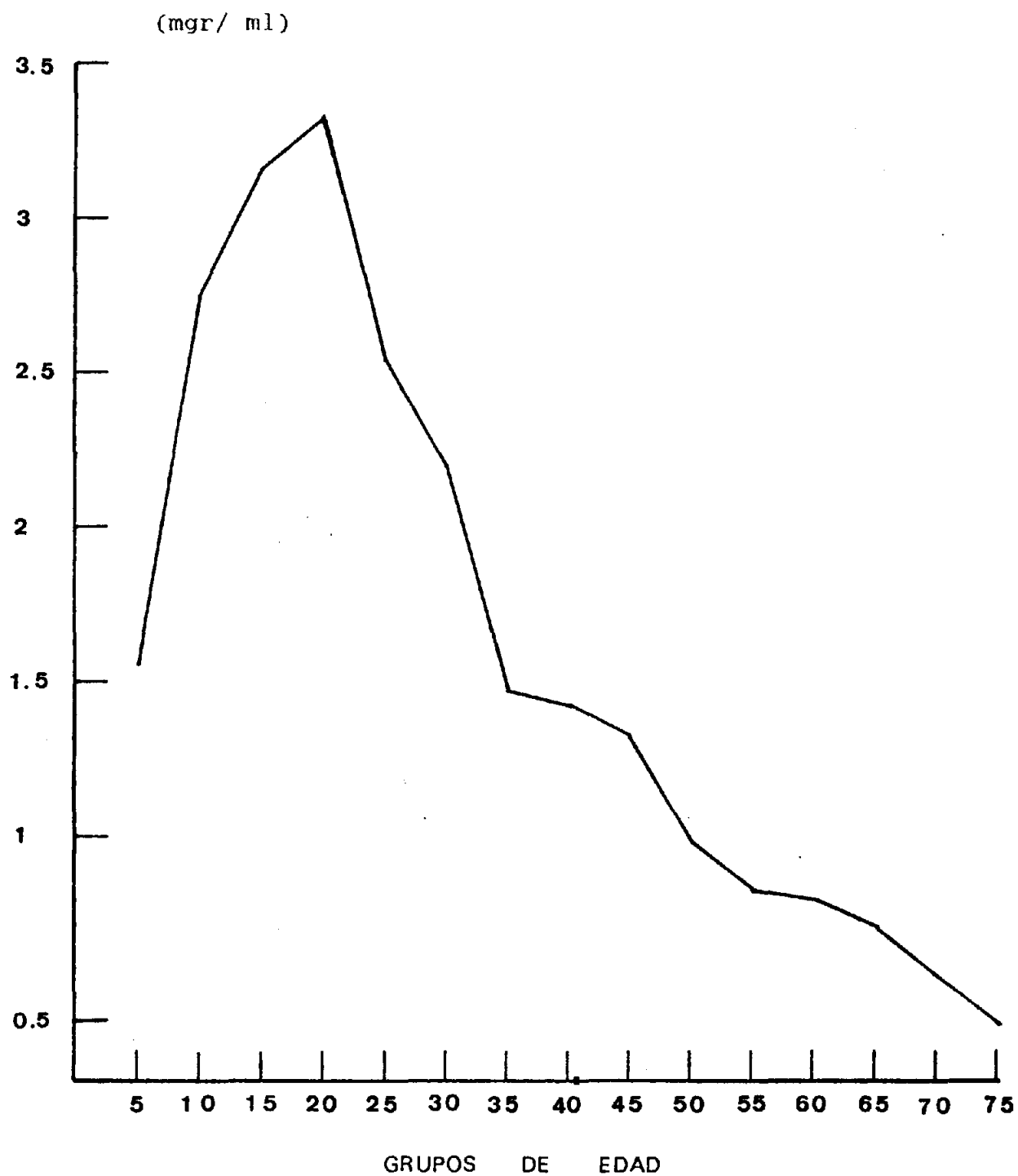


GRAFICO N° 5

INTERVALO CONFIANZA CONTROLES Muramidasa

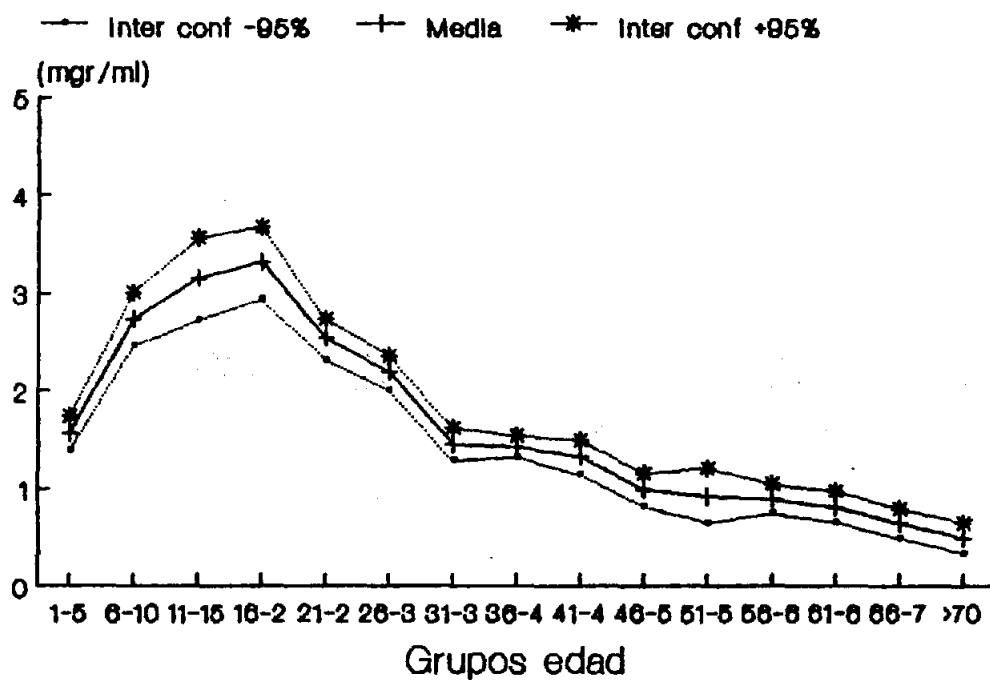


Grafico No.6

lisozima de huevo y humana ($P > 0.05$) , por lo que la edad es la variable independiente , y el resto dependen de ella.

La relacion entre Test de Schirmer I y lisozima la mostramos en el Grafico 7 .

Realizamos t de Student entre cada grupo de edad y los restantes para los parámetros Test de Schirmer I y lisozima , obteniendo uno niveles de significación entre $P < 0.05$ y $P < 0.0001$, cuyos resultados los resumimos en la Tabla Nº 2 .

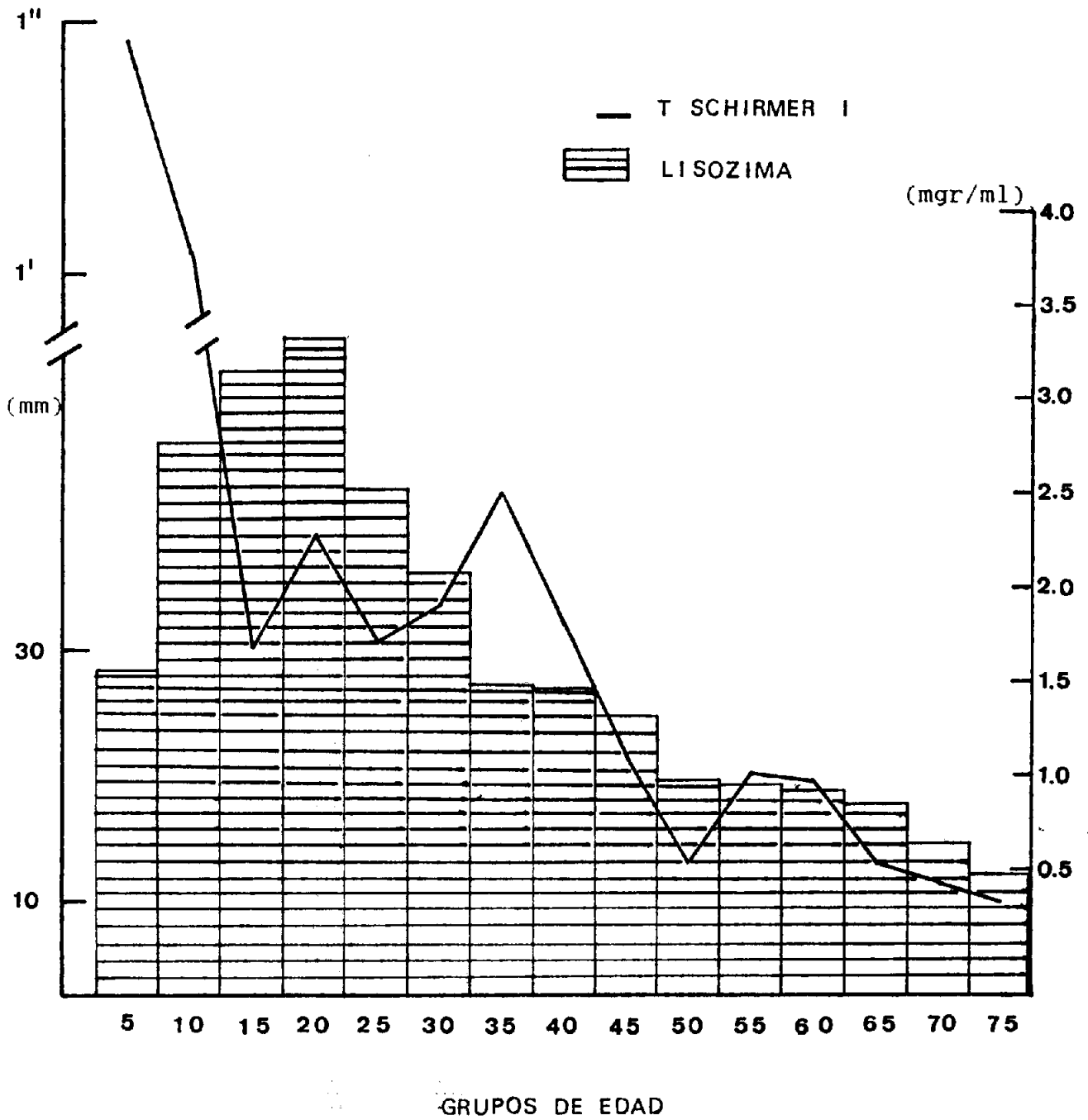


GRAFICO N° 7

T. SCHIRMER I

P > 0.05 - 0
 P < 0.05 - x
 P < 0.005 - xx
 P < 0.000 - xxx

GRUPOS DE EDAD

| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 |
|----|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 5 | | xxx | xxx | xxx | xxx | xxx | xxx | xxx | xxx | xxx | xxx | xxx | xxx | xxx | xxx |
| 10 | ••• | | x | x | x | x | x | x | x | xx | xx | xx | xx | x | x |
| 15 | ••• | - | | o | o | o | x | o | o | xxx | x | xx | xxx | xxx | xxx |
| 20 | ••• | • | - | | o | o | o | o | xx | xxx | xx | xxx | xxx | xxx | xxx |
| 25 | ••• | - | • | ••• | | o | x | o | x | xxx | xxx | xxx | xxx | xxx | xxx |
| 30 | ••• | •• | •••• | •••• | • | | o | o | x | xxx | xx | xx | xxx | xxx | xxx |
| 35 | - | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | | o | xx | xxx | xxx | xxx | xxx | xxx | xxx |
| 40 | - | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | - | | x | xxx | xx | xx | xxx | xxx | xxx |
| 45 | • | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | - | - | | x | o | o | x | xx | xx |
| 50 | ••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | • | | o | o | o | o | xx |
| 55 | ••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •• | • | - | | o | o | x | x |
| 60 | ••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | - | - | | o | x | xx |
| 65 | ••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | - | - | - | | o | x |
| 70 | ••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | • | - | • | - | | o |
| 75 | ••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | •••• | ••• | •• | •• | • | - | |

LISOZIMA P > 0.05 - -
 P < 0.05 - •
 P < 0.005 - ••
 P < 0.000 - •••

TABLA Nº 2

Queratoconjuntivitis seca

Estudiamos un total de 140 ojos afectados de esta patología, de los cuales, 28 casos corresponden al sexo masculino (20 %) y 112 casos corresponden al sexo femenino (80%). GRAFICO. número 8..

La edad media hallada por nosotros fue de 48.5 años, con unos valores mínimos de 16 y máximos de 77 años.

El test de Schirmer I practicado a estos pacientes, nos dio una media de 14,5 milímetros en 300 segundos (cinco minutos), con un rango

QUERATOCONJUNTIVITIS SECA
Porcentaje varones-hembras

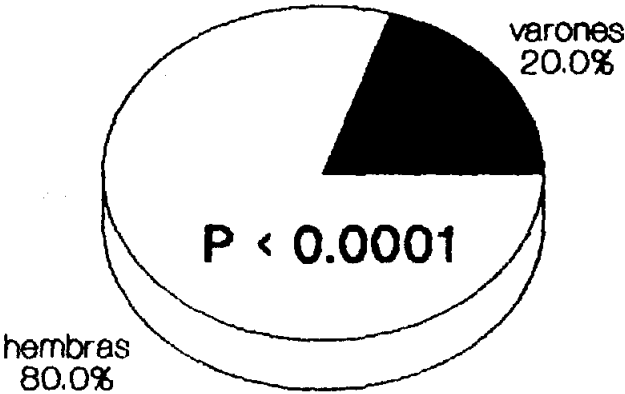


Grafico No.8

comprendido entre cero milímetros en 300 segundos (cinco minutos) y treinta milímetros en 120 segundos (dos minutos).

La lisozima de huevo obtenida nos mostró una media de 1.7 mgr/ml, con un rango comprendido entre cero mgr/ml y 11.64 mgr/ml, correspondientes a cero mgr/ml y 3.55 mgr/ml de lisozima humana.

Fara el estudio pormenorizado de este grupo de patología, lo subdividimos básicamente en dos apartados principales:

1-pacientes afectos de QCS sin enfermedad autoinmune asociada

2-pacientes afectos de QCS con enfermedad autoinmune asociada.

Tenemos un total de 78 ojos afectos de Queratoconjuntivitis seca sin enfermedad autoinmune asociada, de los cuales, diez pertenecen al sexo masculino (12,8%) y 68 al sexo femenino (87,2%). GRAFICO. número 9 .

QCS SIN E.AUTOINMUNE

Porcentaje varones-hembras

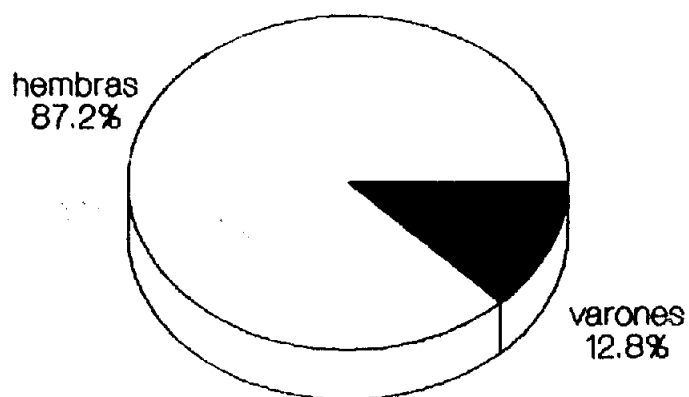


Grafico No.9

Las edades de estos pacientes oscilaron, entre 16 y 77 años, con una media de 48,8 años y con un intervalo de confianza del 95 % para la media comprendido entre 45,67 y 52,12 años.

El test de Schirmer I practicado, nos mostró una media de 9.77 milímetros en 300 segundos (cinco minutos), con unos valores extremos de 6.53 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) y 30 milímetros en 300 segundos (cinco minutos), con un intervalo de confianza del 95 % para la media comprendido entre 8.29 milímetros y 11.24 milímetros en 300 segundos (cinco minutos).

La lisozima de huevo obtenida por nosotros, nos mostró unos valores medios de 1.01 mgr/ml, con un rango comprendido entre cero mgr/ml y 11.64 mgr/ml.

La lisozima humana, nos dio unos valores medios de 0.31 mgr/ml, con un rango comprendido entre cero mgr/ml y 3.55 mgr/ml, con un intervalo de confianza del 95 % con respecto a la media entre 0.155 y 0.459 mgr/ml.

Analizamos estadísticamente los parámetros sexo, test de Schirmer I y lisozima comparando los ojos de personas sanas con los pacientes aquejados de Síndrome seco sin enfermedad autoinmune, seleccionando las edades de comparación para los casos y controles según el intervalo de

confianza para la media, que como expusimos anteriormente, se sitúa entre 45.67 y 52.12 años.

Tenemos en total 65 ojos sanos pertenecientes a varones, y 65 ojos sanos del sexo femenino, frente a 32 ojos patológicos, de los cuales 4 pertenecen al sexo masculino (12.5 %) y 28 al sexo femenino (87.5%).

La diferencia estadística es muy significativa, con clara desviación hacia el sexo femenino ($P < 0.0001$). GRAFICOS.10 y 11 .

El test de Schirmer I nos mostró una media de 22 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) en los ojos sanos, frente a 10 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) en los ojos patológicos, lo que nos indica una diferencia estadística muy significativa ($P < 0.0001$).

La lisozima humana obtenida por nosotros, nos ofrece unos valores medios de 1.10 mgr/ml en los ojos sanos, frente a 0.23 mgr/ml en los ojos patológicos , indicándonos con ello una muy clara diferencia estadística ($P < 0.0001$).

Todo ello lo exponemos en GRAFICOS números 12 y 13 .

QCS SIN E.AUTOINMUNE

Numero de casos y controles

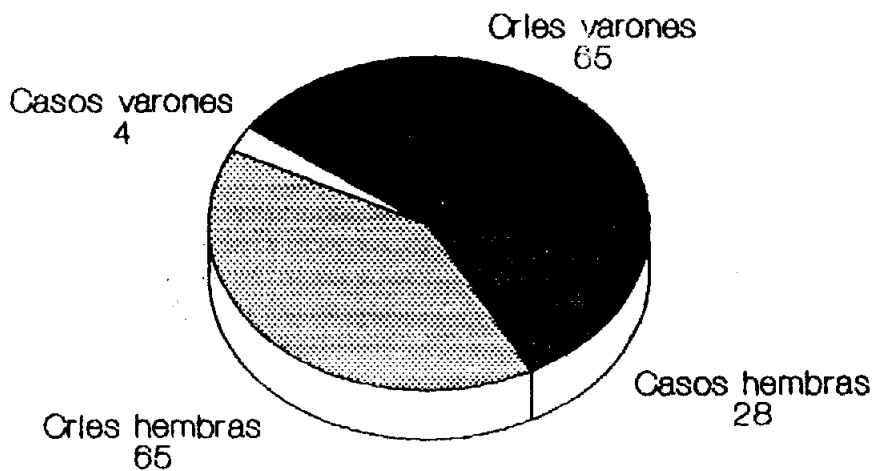


Grafico No.10

QCS SIN E.AUTOINMUNE

Porcentaje varones-hembras

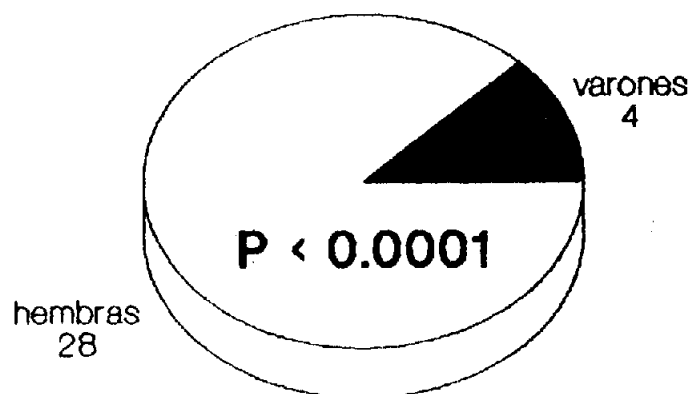


Grafico No.11

QCS SIN E.AUTOINMUNE

Test de Schlrmer I

Casos-Controles

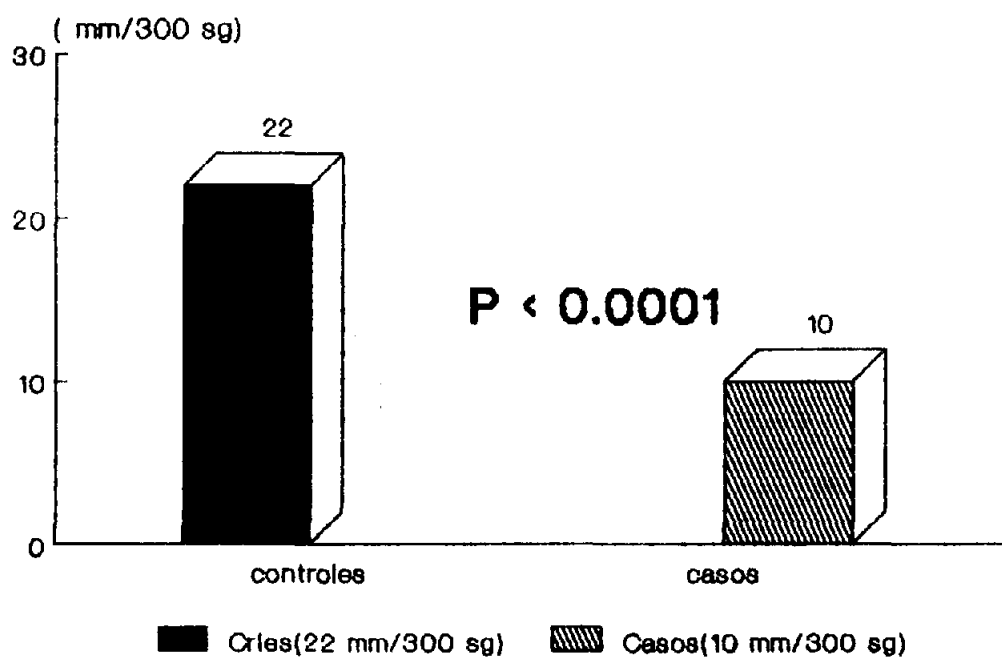


Grafico No.12

QCS SIN E.AUTOINMUNE
Muramidasa
Casos-Controlos

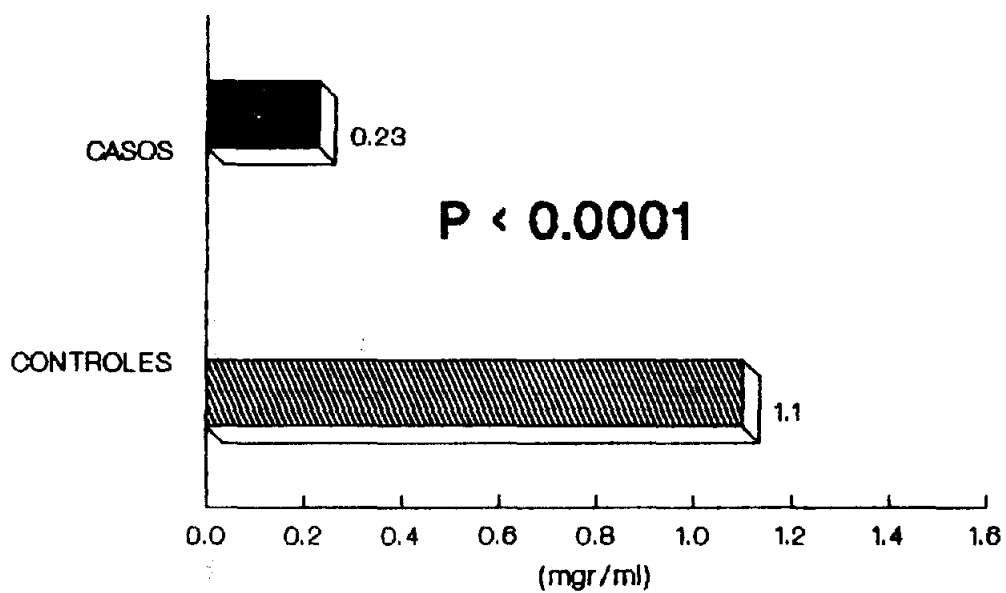


Grafico No.13

En el grupo denominado QCS con enfermedad autoinmune, tenemos un total de 62 pacientes afectados, de los cuales 18 pertenecen al sexo masculino (29 %) y 44 al sexo femenino (71 %). GRAFICO número 14 .

Las edades de estos pacientes oscilaron entre 17 y 71 años, con una media de 46.13 años, con un intervalo de confianza del 95 % para la media que oscila entre 41.7 y 50.4 años.

El test de Schirmer I, nos muestra una media de 19.05 milímetros en 300 segundos (cinco minutos), con unos valores extremos de cero milímetros en 300 segundos (cinco minutos) y 30 milímetros en 120 segundos (dos minutos), con un intervalo de confianza del 95 % para la media del test de Shirmer I que oscila entre 15.12 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) y 22.9 milímetros en 300 segundos (cinco minutos).

La lisozima de huevo nos mostró una media de 2.51 mgr/ml con unos valores extremos comprendidos entre 0.03 y 11.60 mgr/ml.

La lisozima humana nos ofreció una media de 0.76 mgr/ml, con un rango comprendido entre 0.01 y 3.54 mgr/ml, con un intervalo de confianza del 95 % para la media comprendido entre 0.516 y 1.01 mgr/ml.

QCS CON E.AUTOINMUNE

Porcentaje varones-hembras

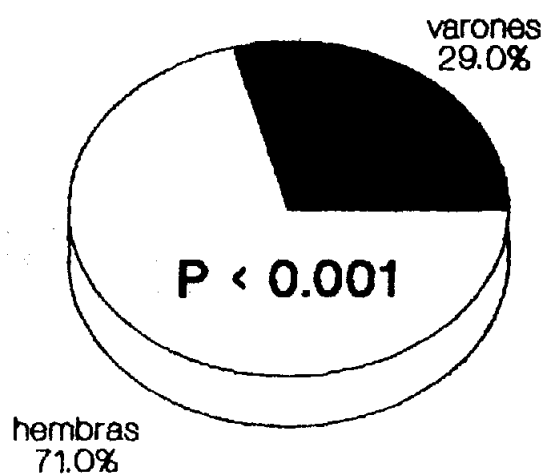


Grafico No.14

Comparamos los parámetros sexo, test de Schirmer I y lisozima para análisis estadístico entre ojos sanos y patológicos, para las edades comprendidas en el intervalo de confianza del 95 % para la media de la edad, que como quedó expuesto con anterioridad, oscila entre 41.7 y 50.4 años.

Tenemos un total de 65 ojos sanos pertenecientes al sexo masculino y 65 al femenino, frente a 12 casos patológicos, de los cuales 6 son varones y 6 hembras, no existiendo diferencia estadística con respecto al sexo ($P > 0.05$). GRAFICOS números 15 y 16 .

El test de Schirmer I efectuado en los ojos sanos, nos mostró una media de 22 milímetros en 300 segundos (cinco minutos), frente a 18 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) en los ojos patológicos, no hallándose diferencia estadística significativa para este parámetro. ($P > 0.05$)., lo que mostramos en GRAFICO número 17 .

Respecto al tercer parámetro objeto de análisis, la lisozima humana, nos muestra unos valores medios de 1.10 mgr/ml para los ojos sanos, frente a 0.86 mgr/ml en los ojos patológicos, no encontrándose diferencia estadística ($P > 0.05$).

Ello lo exponemos en GRAFICO número 18 .

QCS CON E.AUTOINMUNE

Numero de casos y controles

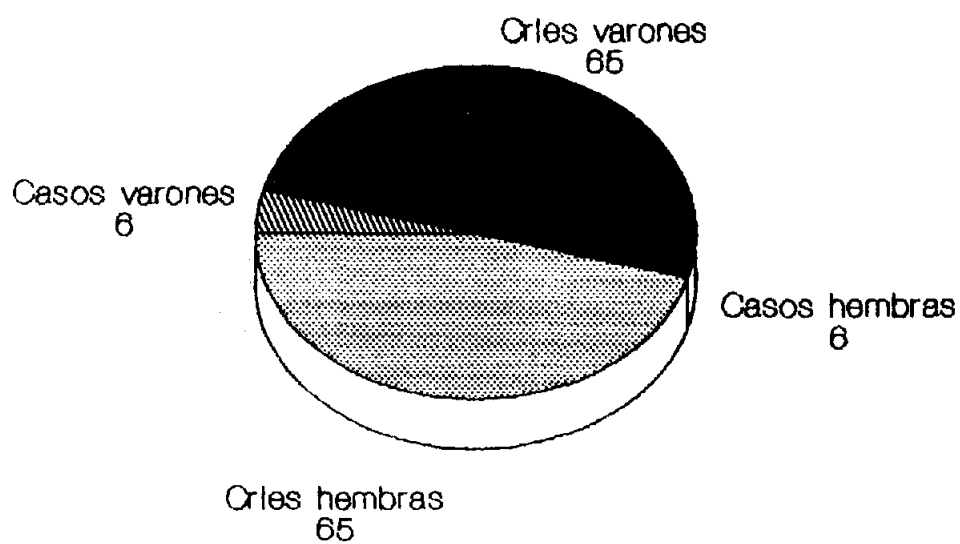


Grafico No.15

QCS CON E.AUTOINMUNE

Porcentaje varones-hembras

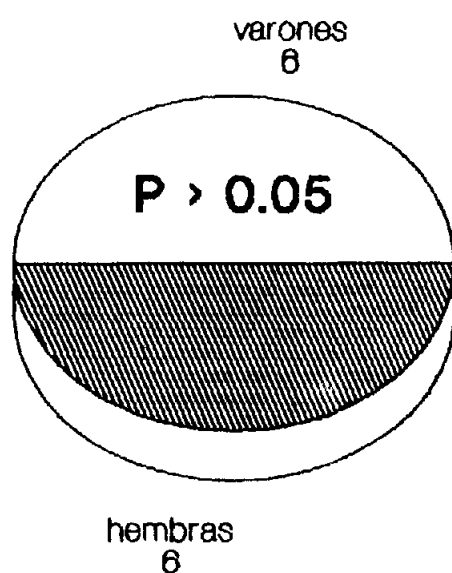


Grafico No.16

QCS CON E.AUTOINMUNE

Test de Schlrmer I

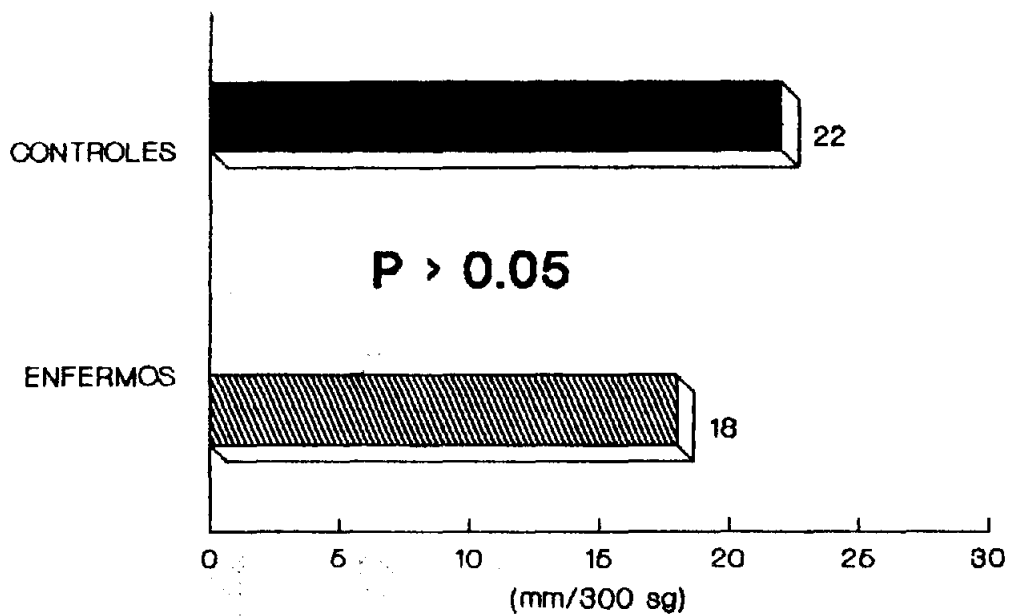


Grafico No.17

QCS CON E.AUTOINMUNE

Muramidasa

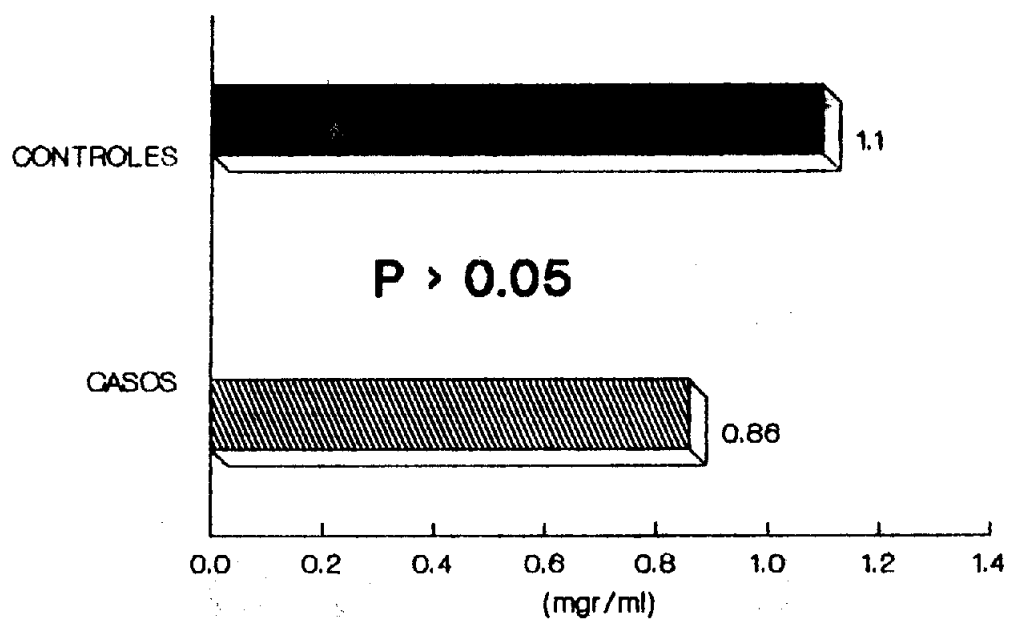


Grafico No.18

Del mismo modo comparamos entre sí los pacientes afectados de QCS sin/con enfermedad autoinmune para los parámetros sexo, test de Schirmer I y lisozima.

Con respecto a la edad, no encontramos diferencias entre ambos grupos patológicos, al tener una edad media de 48,8 años los afectados de QCS sin enfermedad y de 46,12 años los afectados de QCS con enfermedad autoinmune. ($P > 0.05$). GRAFICO número 19 .

El test de Schirmer I , nos muestra una media de 9.7 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) en los pacientes de QCS sin enfermedad, frente a 19 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) en los aquejados de QCS con enfermedad autoinmune, por lo que la diferencia estadística es muy significativa ($P < 0.0001$).

La lisozima nos muestra para el grupo QCS sin enfermedad un valor medio de 0.30 mgr/ml, frente a 0.76 mgr/ml para los afectados de QCS con enfermedad autoinmune , siendo la diferencia estadística significativa ($P < 0.001$).

Todo ello lo resumimos en GRAFICOS números 20 y 21 .

QCS CON Y SIN E.AUTOINMUNE

Edad media presentacion

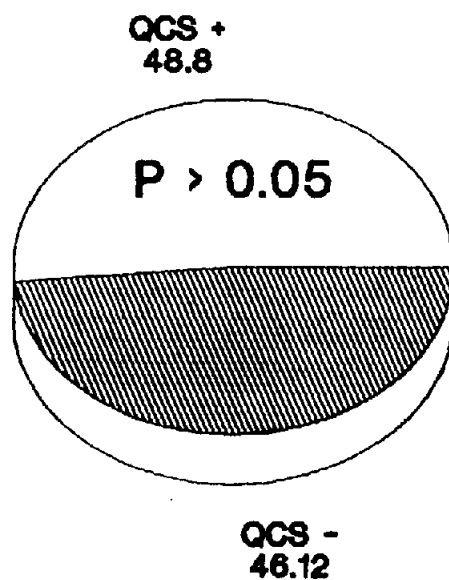


Grafico No.19

QCS CON Y SIN E.AUTOINMUNE

Valores T.Schirmer I

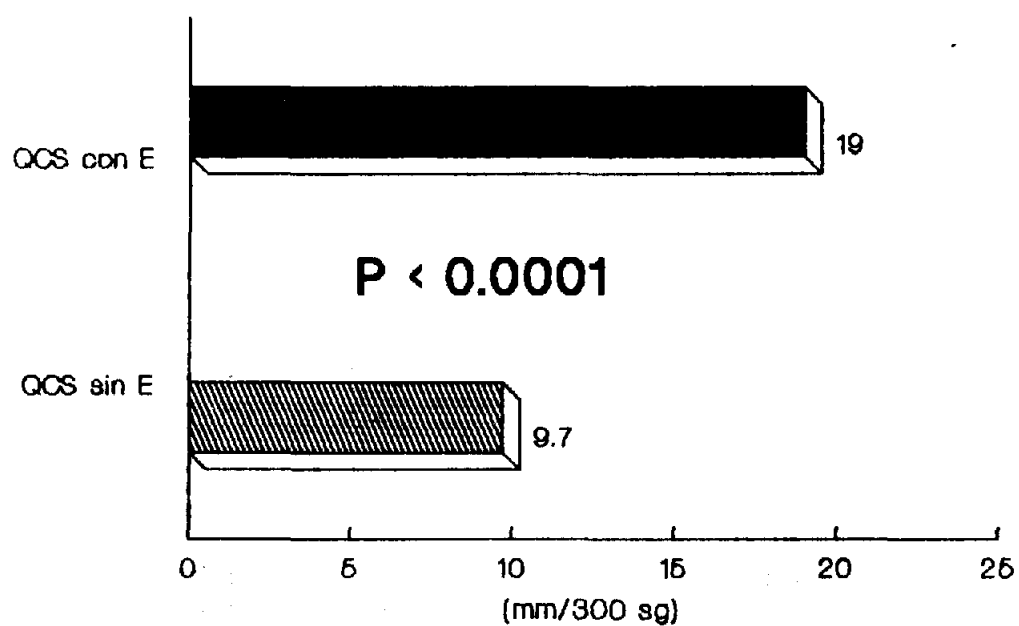


Grafico No.20

QCS CON Y SIN E.AUTOINMUNE Muramidasa

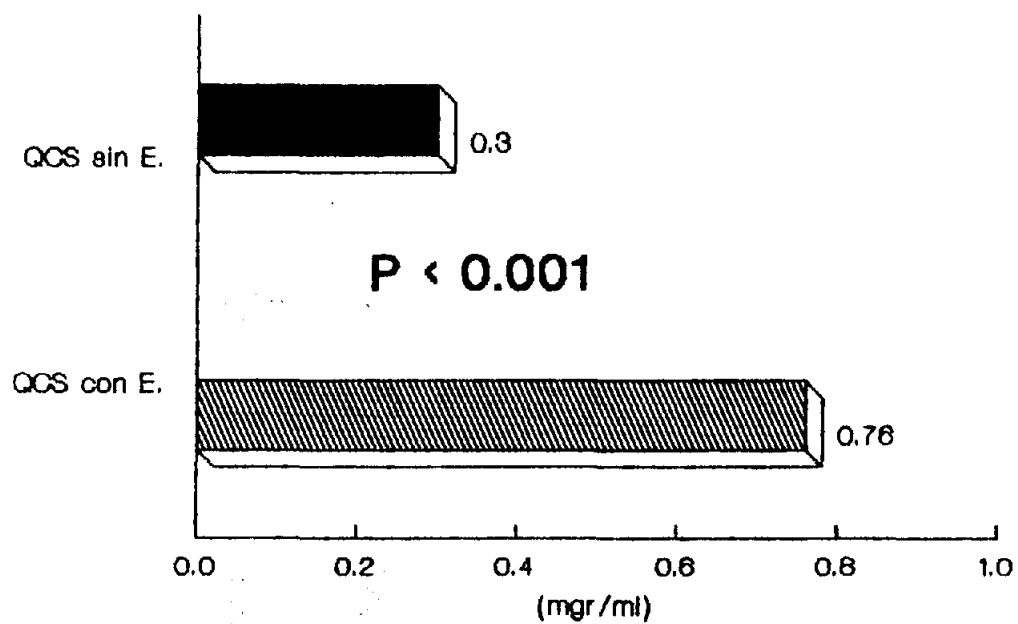


Grafico No.21

Conjuntivitis atópica crónica

Estudiamos un total de 84 ojos afectados clínicamente de conjuntivitis atópica crónica, de los cuales, 26 correspondieron a varones (31 %) , y 58 a hembras (69 %). Grafico. número 22 .

La edad media obtenida fue de 35.95 años , con un rango comprendido entre 8 y 70 años.

El test de Schirmer I nos mostró una media de treinta milímetros en 290 segundos (cuatro minutos y cincuenta segundos) , con un rango comprendido entre dos milímetros en 300 segundos (cinco minutos), y treinta milímetros en sesenta segundos (un minuto).

CONJUNTIVITIS ATOPIICA CRONICA

Porcentaje varones-hembras

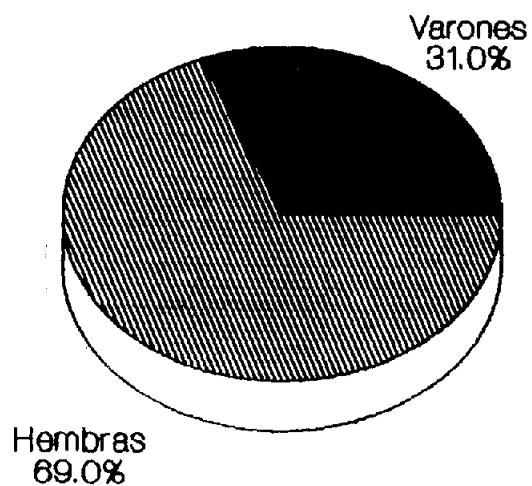


Grafico No.22

De lisozima de huevo obtuvimos una media de 2.90 mgr/ml , con un rango comprendido entre 0.03 y 15.24 mgr/ml , correspondiente a 0.88 mgr/ml con un rango entre 0.01 y 4.66 mgr/ml de lisozima humana.

Analizamos estadísticamente este grupo comparándolo por grupos de edades con los correspondientes controles para los parametros sexo, test de Schirmer I y lisozima.

De tal forma, al tener el grupo de conjuntivitis atópica crónica un rango de edad entre 8 y 70 años y con el objetivo ya señalado anteriormente de su comparación con el grupo control , lo subdividimos en distintos subgrupos de edades :

1º -entre 8 y 23 años

2º -entre 24 y 43 años.

3º -entre 44 y 70 años.

En el primer subgrupo, el comprendido entre 8 y 23 años, tenemos un total de 124 controles frente a 26 casos afectos de conjuntivitis atópica

crónica, de los cuales 12 casos pertenecen al sexo masculino y 14 al femenino. Con respecto al sexo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles. ($P > 0.05$). Gráfico 23

Con respecto al test de Schirmer I, tampoco encontramos diferencias significativas ($P > 0.05$), ya que la media obtenida en los controles fue de treinta milímetros en 300 segundos (tres minutos) y de treinta milímetros en 240 segundos (cuatro minutos) en los ojos afectados de conjuntivitis atópica crónica.

Al contrario ocurre con la lisozima, en la que la diferencia obtenida es muy significativa ($P < 0.0001$), al obtener una media de 2.97 mgr/ml en los controles y 1.44 mgr/ml en los ojos patológicos. Todo ello lo representamos en Gráficos. números 24 y 25.

En el segundo subgrupo de edad, el comprendido entre 24 y 43 años, tenemos un total de 164 ojos sanos y 22 ojos patológicos, de los cuales 8 pertenecen al sexo masculino y 14 al sexo femenino.

Lo mostramos en Gráfico 26

Con respecto a este parámetro, no encontramos diferencias significativas entre casos y controles ($P > 0.05$). Gráfico número 27.



CONJUNTIVITIS ATOPICA CRONICA

Numero de casos y controles
Subgrupo entre 8-23 a.

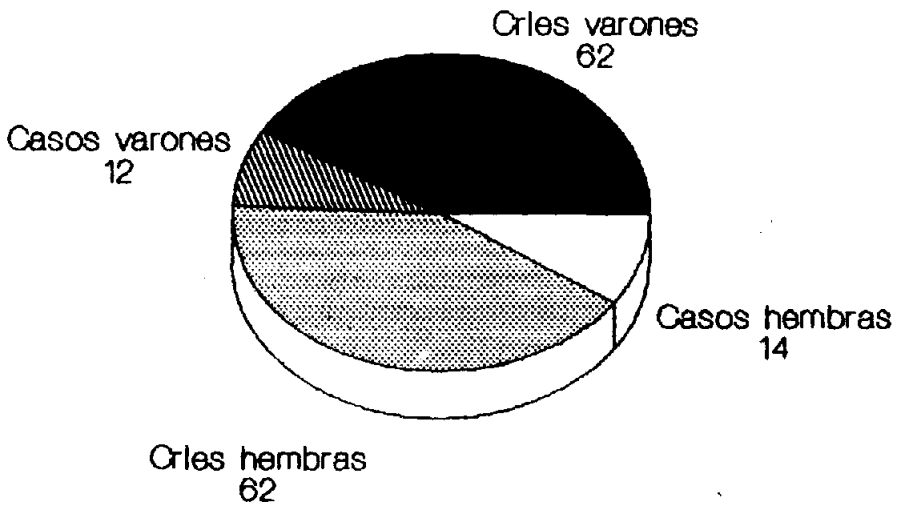


Grafico No.23

CONJUNTIVITIS ATOPICA CRONICA

Test de Schirmer I
Subgrupo entre 8-23 a.

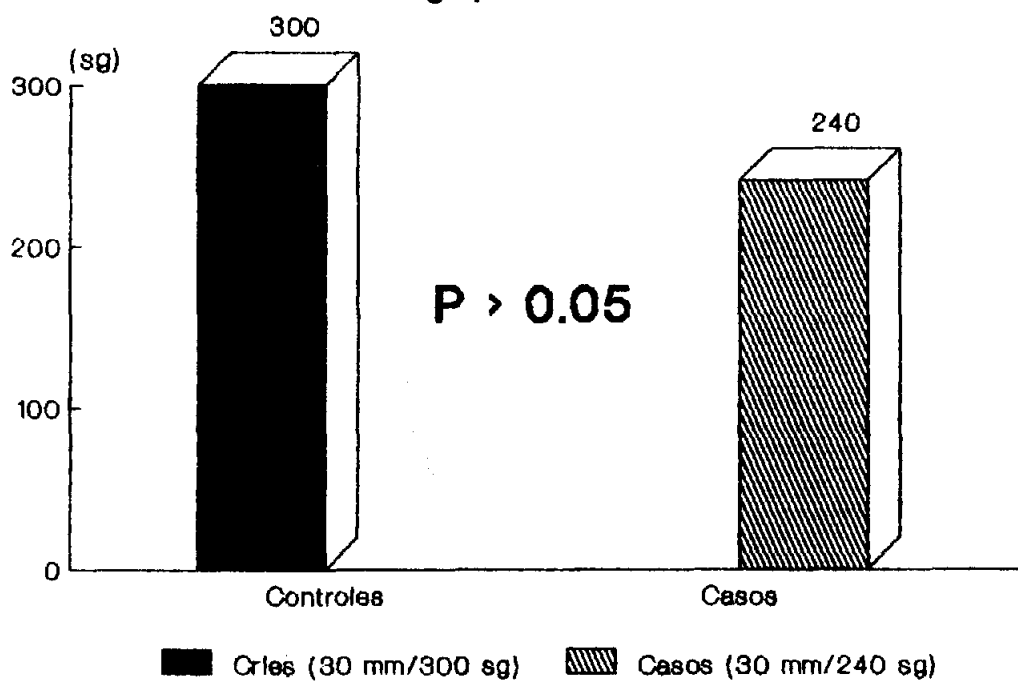


Grafico No.24

CONJUNTIVITIS ATOPICA CRONICA

Muramidasa
Subgrupo entre 8-23 a.

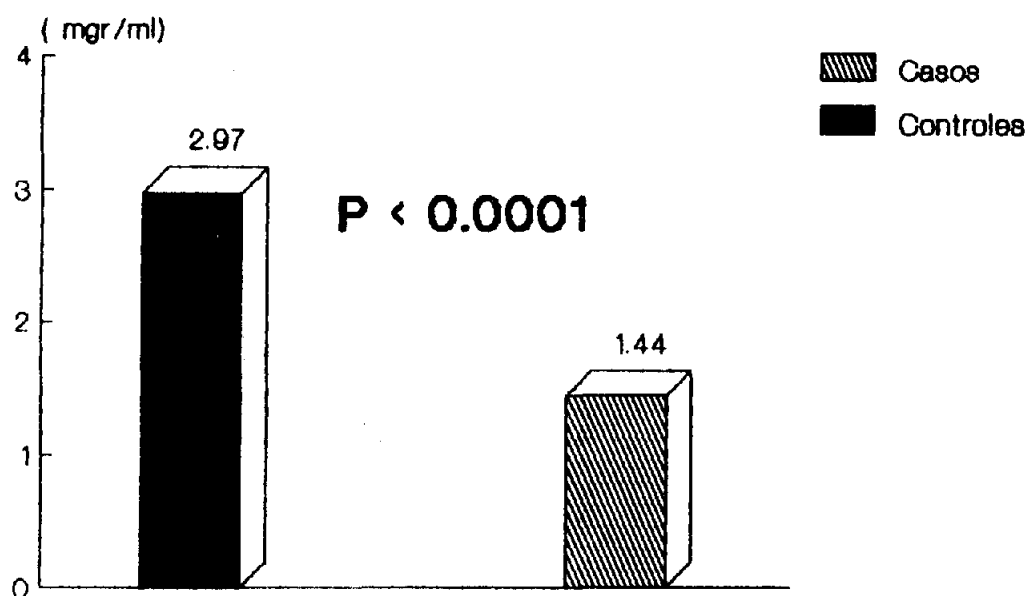


Grafico No.25

CONJUNTIVITIS ATOPICA CRONICA

Numero de Casos y Controles
Subgrupo entre 24-43 a.

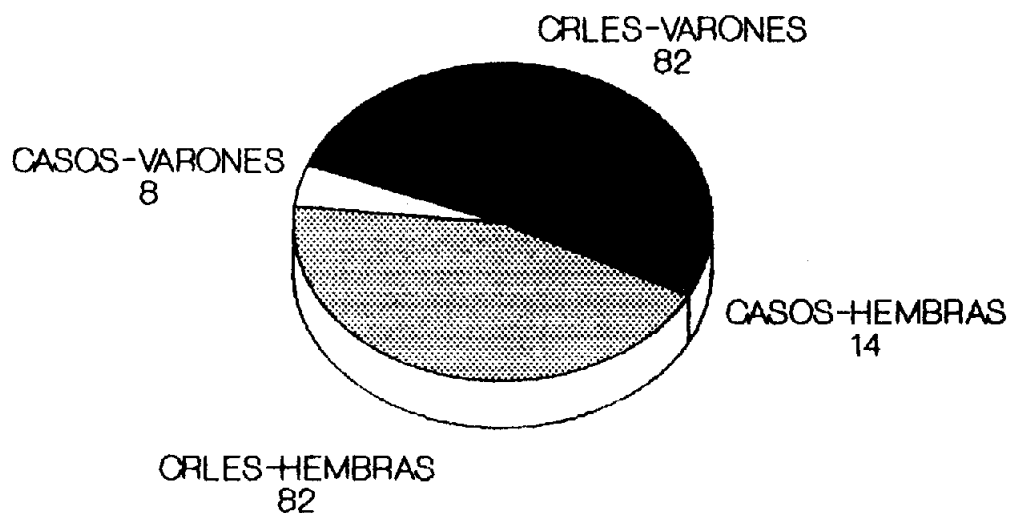


Grafico No.26

CONJUNTIVITIS ATOPICA CRONICA

Porcentaje varones y hembras
Subgrupo entre 24-43 a.

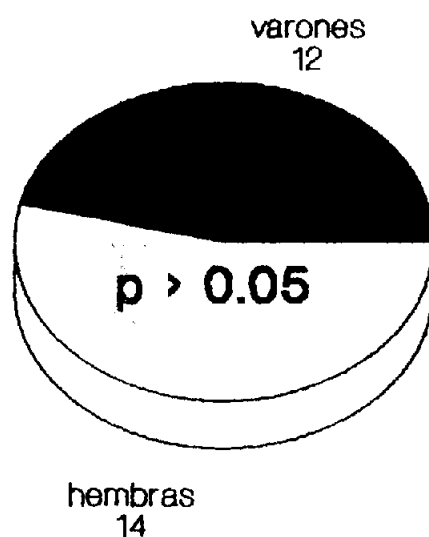


Grafico No.27

En el segundo parámetro de estudio, es decir, el test de Schirmer I, tampoco encontramos diferencias significativas, ya que los controles nos dan una media de treinta milímetros en 240 segundos (cuatro minutos), y de treinta milímetros en 255 segundos, (cuatro minutos quince segundos), en los ojos patológicos, con $(P > 0.05)$.

Se muestra en Gráfico número 28.

La lisozima, sí nos mostró unas diferencias muy significativas, ya que en el grupo control la media obtenida fue de 1.75 mgr/ml, frente a 0.72 mgr/ml del grupo patológico. $(P < 0.0001)$. Gráfico..29....

El tercer subgrupo, el comprendido entre 44 y 70 años, está compuesto por 218 controles y 36 ojos patológicos, de los cuales, 6 pertenecen al sexo masculino y 30 al femenino. Gráfico 30

En este subgrupo si encontramos claras diferencias con respecto al sexo, con un claro predominio del sexo femenino $(83,3 \%)$ $(P < 0.0001)$

No encontramos diferencias significativas respecto al test de Schirmer I, ya que las medias obtenidas fueron respectivamente de 18 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) en los controles y de 21 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) en los ojos patológicos.

Lo representamos en Gráficos números 31 y 32

CONJUNTIVITIS ATOPICA CRONICA

Test de Schlrmer I
Subgrupo entre 24-43 a.

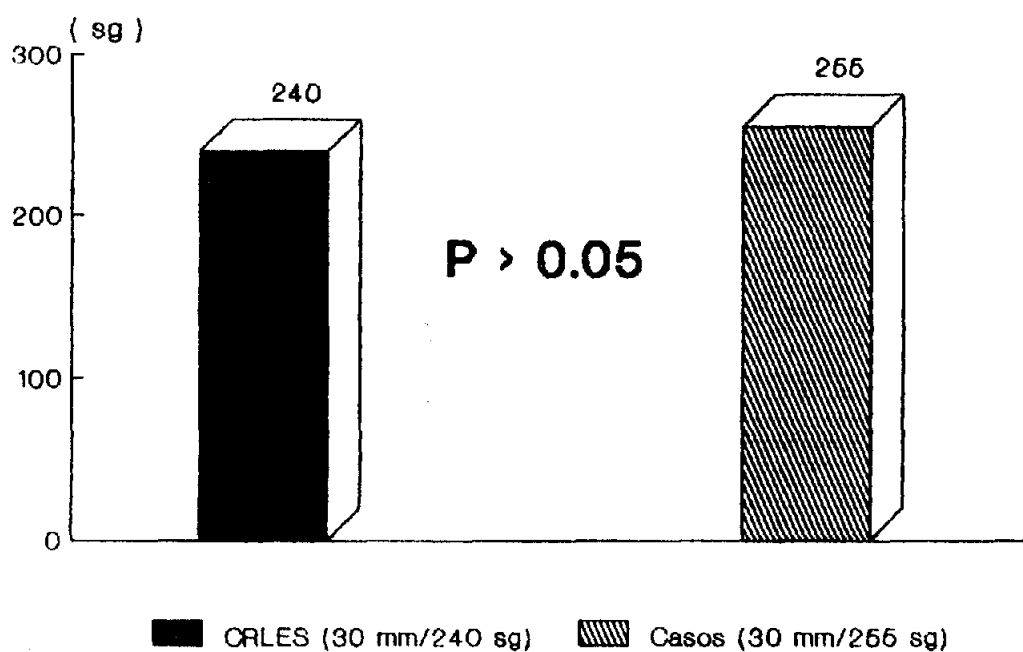


Grafico No.28

CONJUNTIVITIS ATOPICA CRONICA

Muramidasa

Subgrupo entre 24-43 a.

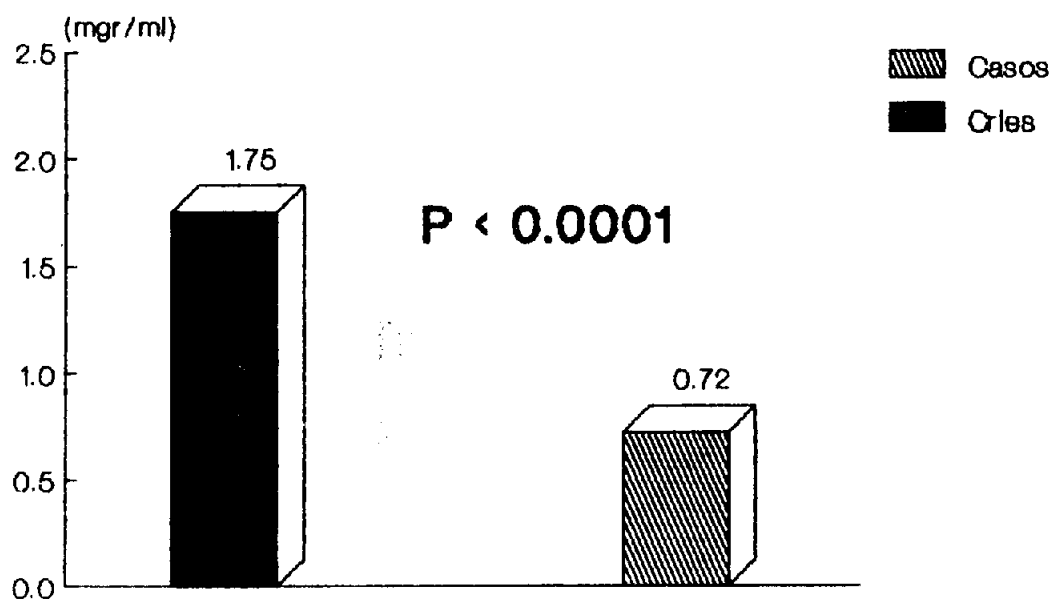


Grafico No.29

CONJUNTIVITIS ATOPICA CRONICA

Numero de Casos y Controles
Subgrupo entre 44-70 a.

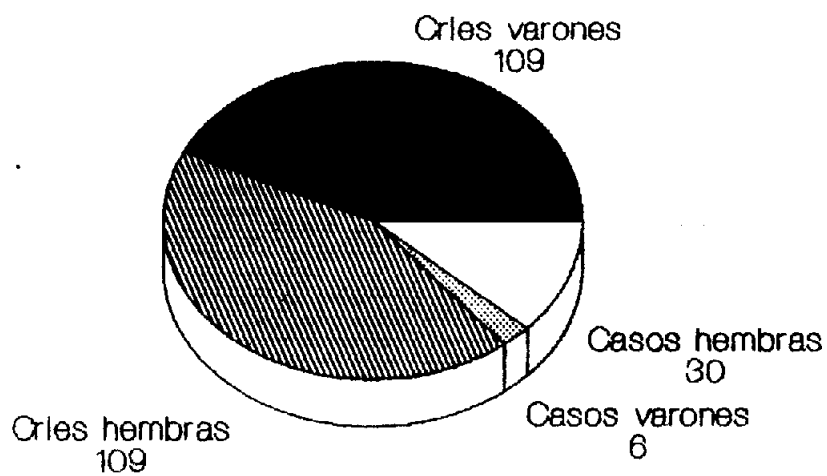


Grafico No.30

CONJUNTIVITIS ATOPICA CRONICA

Porcentaje varones-hembras
Subgrupo entre 44-70 a.

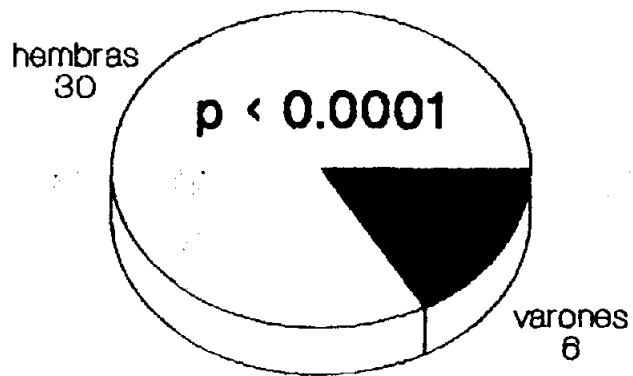


Grafico No.31

CONJUNTIVITIS ATOPICA CRONICA

Test de Schlrmer I
Subgrupo entre 44-70 a.

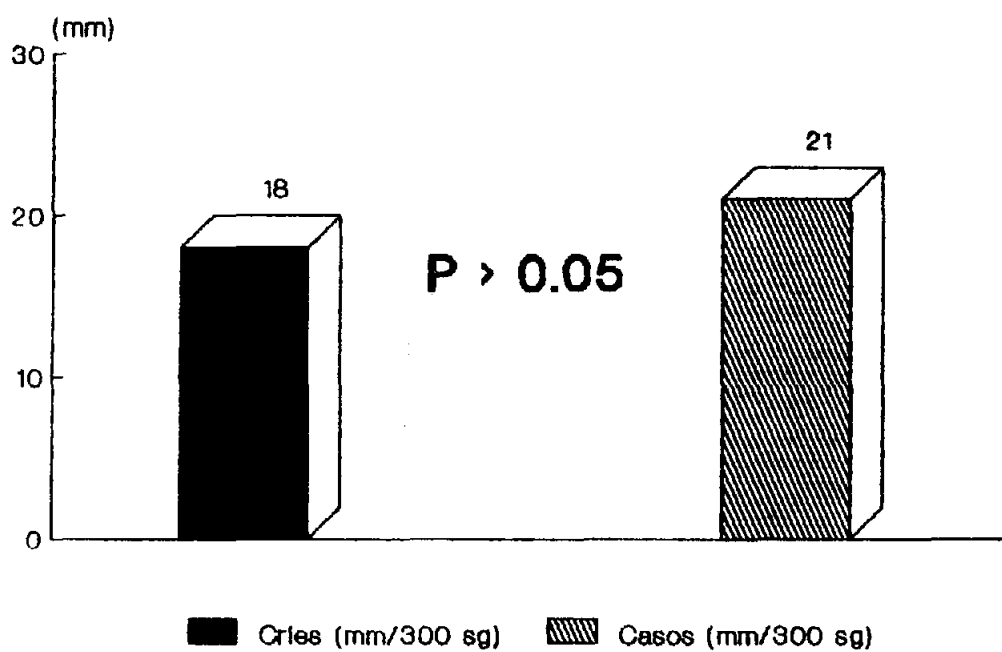


Grafico No.32

La lisozima nos muestra unas diferencias así mismo significativas entre los casos y controles, ya que la media obtenida fue de 0.90 mgr/ml para los controles , y de 0.57 mgr/ml para los ojos patológicos. ($P < 0.05$)

Del mismo modo queda representado en el Grafico número 33 .

CONJUNTIVITIS ATOPICA CRONICA

Muramidasa

Subgrupo entre 44-70 a.

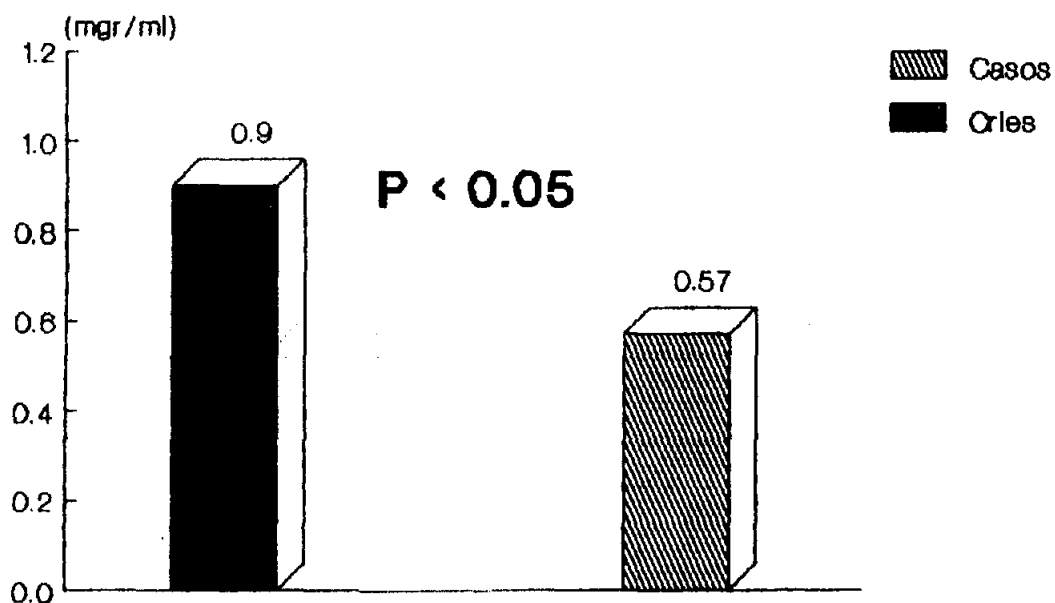


Grafico No.33

Conjuntivitis Primaveral

De los setenta y cuatro ojos afectados clínicamente de conjuntivitis primaveral, sesenta de ellos (81,1 %), corresponden a pacientes de sexo masculino, y catorce (18,9 %) al sexo femenino. Grafico..34 .

La edad media de los pacientes fue de 11.05 años, con un rango de edad comprendido entre 4 y 23 años.

El test de Schirmer I nos mostro una media de treinta milímetros en 100 segundos(un minuto cuarenta segundos) , con un rango comprendido entre diez milímetros en 300 segundos (cinco minutos), y treinta milímetros en un segundo.

CONJUNTIVITIS PRIMAVERAL

Porcentaje varones-hembras

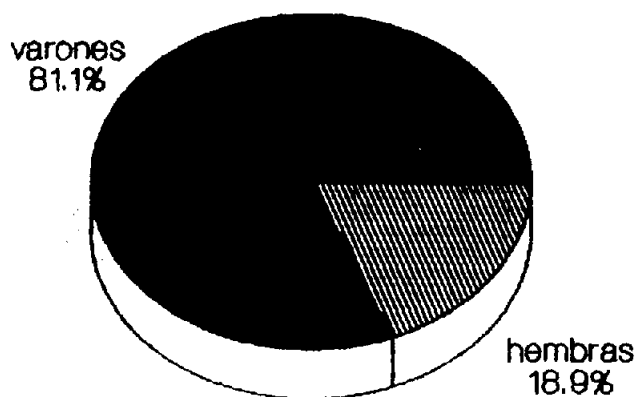


Grafico No.34

La lisozima de huevo obtenida tuvo una media de 3.14 mgr/ml, con un rango de 0.03 mgr/ml y 13.84 mgr/ml, correspondientes a 0.96 mgr/ml y rango comprendido entre 0.01 y 4.23 mgr/ml de lisozima humana.

Analizamos estadísticamente éste grupo de pacientes afectados de conjuntivitis primaveral comparándolo por subgrupos de edades con los correspondientes controles para los parametros sexo, test de Schirmer I y lisozima.

De tal modo, al tener éste grupo patológico un rango de edad comprendido entre 4 y 23 años, lo dividimos en dos subgrupos de edades:

1-entre 4-10 años

2-entre 11-23 años.

En el primer subgrupo de edad, el comprendido entre 4-10 años, tenemos un total de 78 personas sanas , frente a 38 casos patológicos , de los cuales, 28 (73,7 %) corresponden a varones y 10 (26,3 %) a hembras., lo cual , mostramos en Gráficos números 35 y 36 .

CONJUNTIVITIS PRIMAVERAL

Numero de casos y controles
Subgrupo entre 4-10 a.

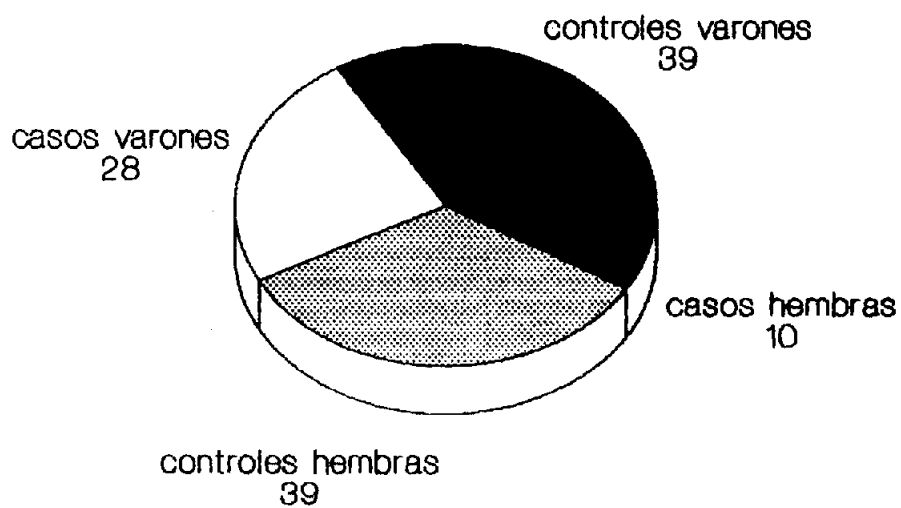


Grafico No.35

CONJUNTIVITIS PRIMAVERAL

Porcentaje varones-hembras
Subgrupo entre 4 y 10 a.

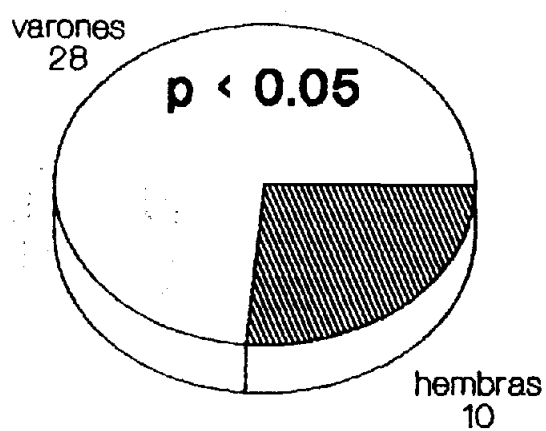


Grafico No.36

Referente a los tres parámetros estudiados, sexo, test de Schirmer y lisozima, encontramos que, con respecto al sexo existe diferencia significativa, con desviación a favor del sexo masculino ($P < 0.05$)

El test de Schirmer I, nos muestra en los controles una media de treinta milímetros en 19 segundos, frente a los treinta milímetros en 77 segundos (un minuto y 17 segundos) de los casos patológicos, por lo que la diferencia estadística, es muy significativa ($P < 0.0001$).

La lisozima hallada por nosotros, muestra una media de 2.16 mgr/ml en las personas sanas, frente a 1.22 mgr/ml de los casos patológicos, lo que nos da una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.0001$).

Todo ello se resume en Graficos números 37 y 38 .

En el segundo subgrupo, el comprendido entre 11 y 23 años, hallamos 104 controles, frente a 36 casos patológicos, de los cuales el 88,9 % (32 casos) pertenecen a varones y el 11,1 % (4 casos) al sexo femenino.

Encontramos una diferencia estadísticamente significativa con respecto al sexo, con un claro predominio de afectación del sexo masculino ($P < 0.0001$), lo mostramos en Gráficos números 39 y 40 .

CONJUNTIVITIS PRIMAVERAL

Test de Schlrmer I

Subgrupo entre 4-10 a.

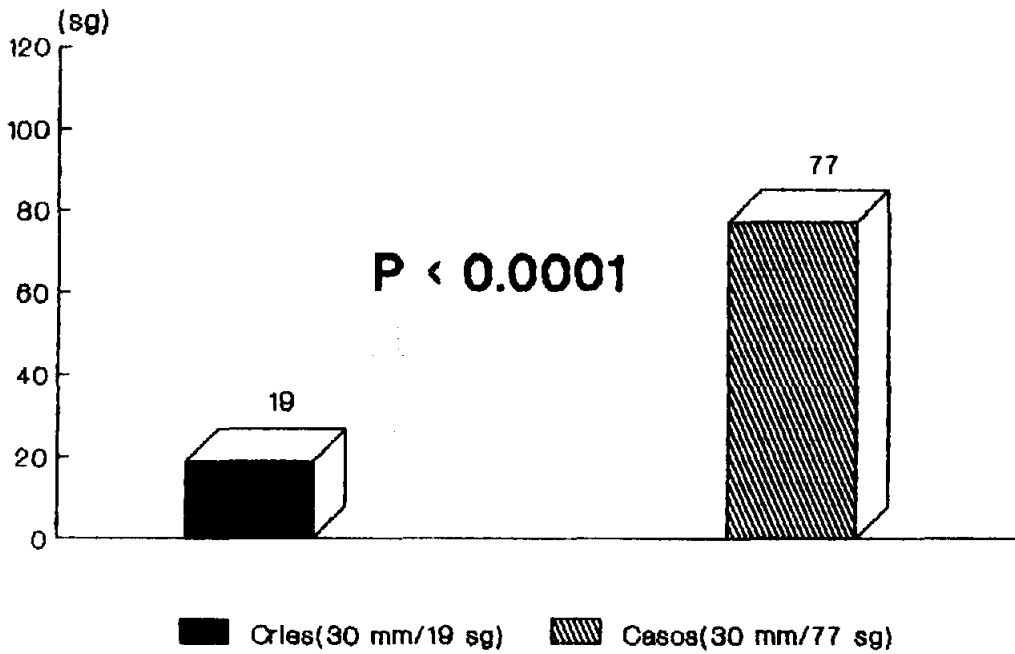


Grafico No.37

CONJUNTIVITIS PRIMAVERAL

Muramidasa
Subgrupo entre 4-10 a.

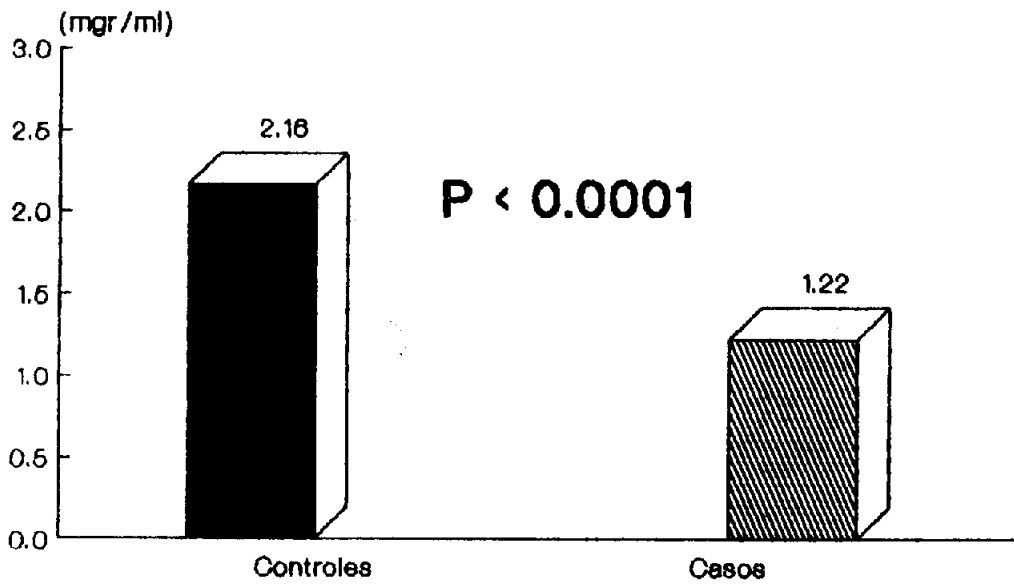


Grafico No.38

CONJUNTIVITIS PRIMAVERAL

Numero de casos y controles

Subgrupo entre 11 y 23 a.

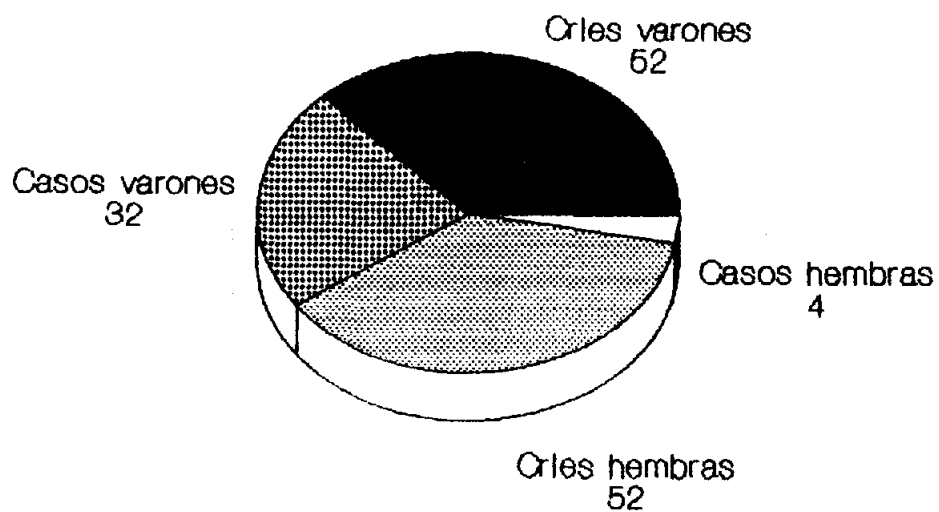


Grafico No.39

CONJUNTIVITIS PRIMAVERAL

Porcentaje varones-hembras
Subgrupo entre 11 y 23 a.

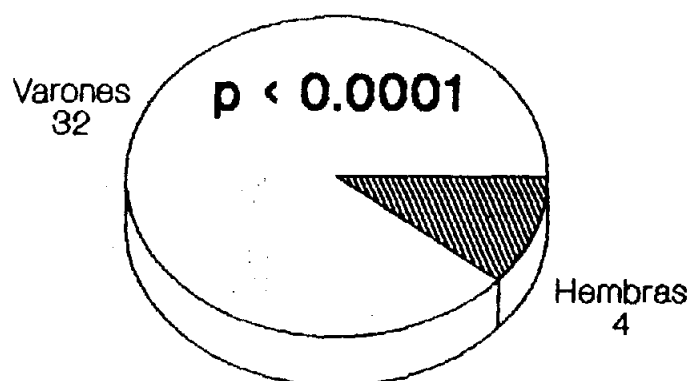


Grafico No.40

El test de Schirmer I, nos muestra unos valores medios de treinta milímetros en 281 segundos (cuatro minutos cuarenta y un segundos) para los controles y de treinta milímetros en 162 segundos (dos minutos cuarenta y dos segundos), es decir con clara diferencia estadística entre ambos ($P < 0.0001$).

Se representa en Gráfico número 41 .

La lisozima obtenida por nosotros, arrojó unos valores medios de 3.04 mgr/ml para los controles, frente a los 0.67 mgr/ml de los casos patológicos, mostrándonos así mismo una diferencia estadísticamente muy significativa ($P < 0.0001$)

Todo ello se expone en Gráfico número 42 .

CONJUNTIVITIS PRIMAVERAL

Test de Schlrmer I
Subgrupo entre 11 y 22 a.

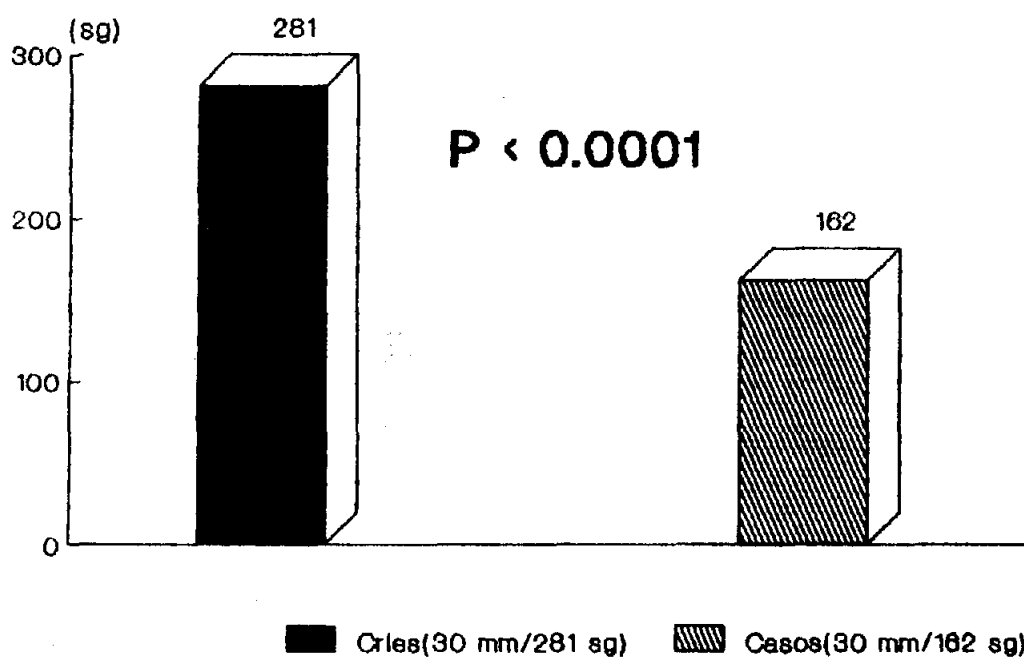


Grafico No.41

CONJUNTIVITIS PRIMAVERAL

Muramidasa

Subgrupo entre 11 y 23 a.

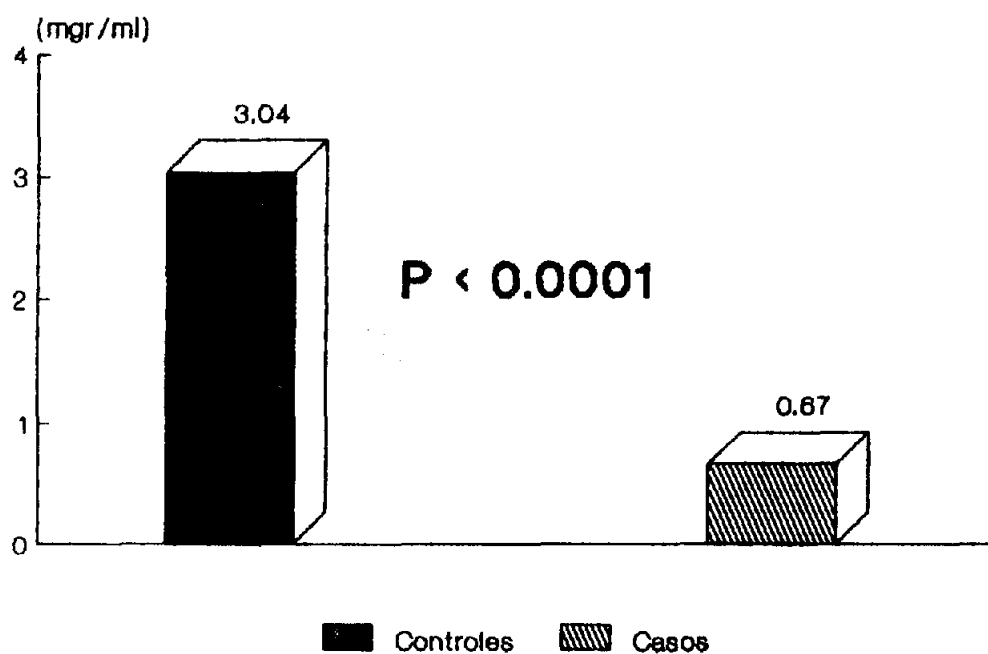


Grafico No.42

QUERATITIS VIRUS HERPES SIMPLEX

Estudiamos un total de 33 ojos afectados de Queratitis por virus del herpes simplex, pertenecientes a 33 pacientes, en los cuales no encontramos ningún caso de afectación ocular bilateral y a los que distribuimos de la siguiente forma :

1) Herpes ocular de forma epitelial con virus replicante (dendrita o geográfica) , 10 pacientes.

2) Herpes ocular con infiltrado inflamatorio activo , 17 pacientes.

3) Herpes ocular con leucoma postherpético , 6 pacientes.

Lo representamos en Grafico número 43 .

Queratitis virus herpes simplex

Estados clínicos
(Numero de pacientes)

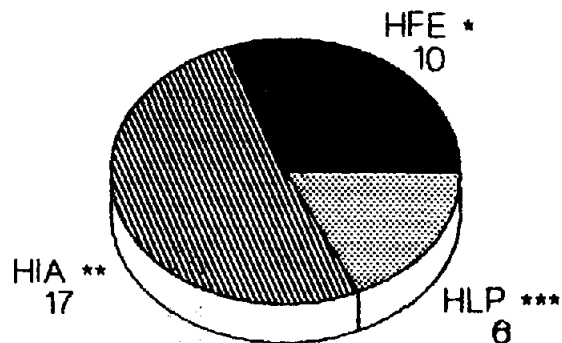


Grafico No.43

- * -Herpes ocular forma epitelial
- ** -Herpes ocular infiltrado activo
- *** -Herpes ocular con leucoma postherp.

Para el desarrollo del estudio , nos formulamos , básicamente , tres cuestiones principales :

a) ¿ existen diferencias entre éstas diferentes formas clínicas del herpes ocular ?.

b) ¿ existen diferencias entre ojo sano y ojo afecto de herpes ocular ?

c) ¿ existen diferencias con los grupos de controles sanos ? .

En primer lugar hacemos una descriptiva general de cada grupo patológico.

En el grupo de herpes ocular de forma epitelial con virus replicantes, obtenemos una edad media de 42.8 años, con un intervalo de confianza del 95 % para la media comprendido entre 26.5 y 59 años, con unos valores extremos que oscilan entre 10 y 71 años.

El test de Schirmer I , nos ofrece una media de 30 mm en 210 segundos (tres minutos treinta segundos) , con unos valores extremos comprendidos entre cero mm en 300 segundos (cinco minutos) y 30 mm en treinta segundos

La lisozima de huevo nos mostró una media de 2.74 mgr/ml con unos valores extremos comprendidos entre 0.004 y 19.91 mgr/ml.

La lisozima humana nos ofreció una media de 0.84 mgr/ml con un rango comprendido entre 0.001 y 6.09 mgr/ml.

En el segundo grupo patológico -herpes ocular con infiltrado inflamatorio activo-, obtenemos una edad media de 23.2 años, con un intervalo de confianza del 95 % para la media que oscila entre 14.7 y 31.7 años, con un rango de edad comprendido entre 11 y 54 años.

El test de Schirmer I, nos ofrece unos valores medios de 30 mm en 230 segundos (tres minutos cincuenta segundos), con un rango comprendido entre cero milímetros en 300 segundos (cinco minutos) y 30 milímetros en 60 segundos (un minuto).

La lisozima de huevo nos da unos valores medios de 1.61 mgr/ml, con un rango comprendido entre 0.012 y 9.64 mgr/ml.

La lisozima humana nos ofrece una media de 0.52 mgr/ml, con unos valores extremos que oscilan entre 0.001 y 3.49 mgr/ml.

En el tercer grupo patológico, -herpes ocular con leucoma postherpético- obtenemos una edad media de 32.3 años, con un intervalo de confianza del 95 % para la media que oscila entre 14.2 y 50.3 años, con un rango de edad comprendido entre 11 y 57 años.

El Test de Schirmer I , nos ofrece una media de 19 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) , con un rango comprendido entre cero milímetros en 300 segundos (cinco minutos) y 30 milímetros en 300 segundos (cinco minutos).

La lisozima de huevo hallada por nosotros , nos arrojó unos valores medios de 0.57 mgr/ml , con un rango comprendido entre 0.03 y 1.8 mgr/ml.

La lisozima humana nos dio unos valores medios de 0.17 mgr/ml , con unos valores extremos comprendidos entre 0.01 y 0.55 mgr/ml.

A continuación , responderemos a las tres cuestiones fundamentales que nos planteábamos previamente :

Referente a la primera cuestión , -la existencia o no de diferencias entre las distintas formas clínicas del herpes ocular- , tenemos lo siguiente :

Comparamos entre sí los tres grupos patológicos para las variables edad , sexo , Test de Schirmer I y lisozima.

Entre el grupo primero (herpes ocular de forma epitelial con virus replicante) diez pacientes , y el grupo segundo (herpes ocular con infiltrado inflamatorio activo) diecisiete pacientes , tenemos que :

-con respecto a la edad , encontramos diferencias estadísticas significativas ($P < 0.05$) , ya que la edad media de presentación en el primer grupo patológico es de 42.8 años , frente a los 23.2 años como media de la presentación en el segundo grupo patológico. Se muestra en Gráfico Nº 44 .

-respecto al sexo no encontramos diferencias estadísticas significativas ($P > 0.05$).

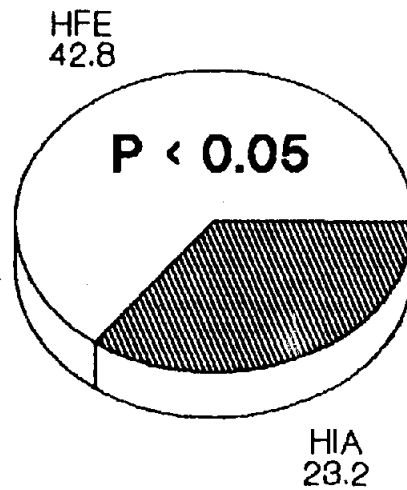
-en el Test de Schirmer I no encontramos diferencias estadísticas , ya que en el primer grupo obtenemos una media de 30 milímetros en 237 segundos (tres minutos cincuenta y siete segundos), frente a los 30 milímetros en 241 segundos (cuatro minutos un segundo) como media en el segundo grupo patológico ($P > 0.05$).

Se representa en Gráfico Nº 45 .

-del mismo modo , tampoco encontramos diferencias estadísticas respecto a la lisozima , con unos valores medios en el primer grupo patológico de 0.84 ± 1.9 mgr/ml y de 0.52 ± 0.9 mgr/ml en el segundo grupo patológico ($P > 0.05$).

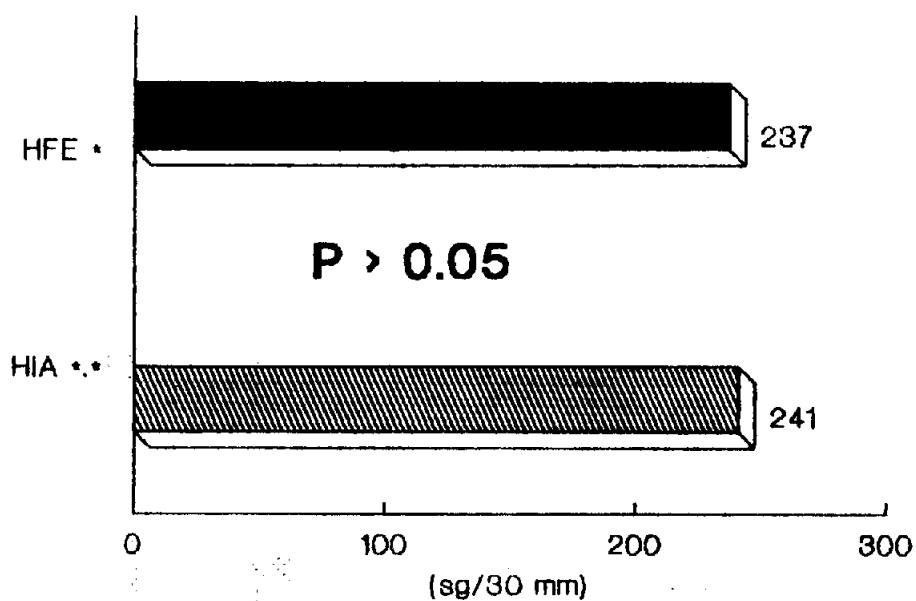
QUERATITIS VIRUS HERPES SIMPLEX

Edad de presentacion



HFE-HERPES FORMA EPITELIAL
HIA-HERPES INFLAMA.ACTIVO
Grafico No.44

TEST DE SCHIRMER I HFE/HIA



*-HFE=herpes forma epitelial
**-HIA=herpes inflamatorio activo
Grafico No.45

Ello lo representamos en Grafico Nº 46 .

Comparando los grupos primero (herpes ocular de forma epitelial con virus replicante) diez pacientes , con el grupo tercero (herpes ocular con leucoma postherpético) seis pacientes , obtenemos los siguientes datos :

-no encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad , ya que en el primer grupo tenemos una media de 42.8 años con una desviación estándar de mas o menos 22.7 años , frente a 32.3 años con una desviación estándar de mas o menos 17.2 años ($P > 0.05$).

Grafico número 47 .

-con respecto al Test de Schirmer I , tampoco hallamos diferencias significativas , al encontrar unos valores medios \pm desviación estándar en el primer grupo patológico de 30 milímetros en 237 segundos (tres minutos cincuenta y siete segundos) \pm 124 segundos (dos minutos cuatro segundos) , frente a 19 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) \pm 8 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) en el tercer grupo patológico ($P > 0.05$).

-tampoco encontramos diferencias estadísticas significativas respecto a lisozima humana , ya que en el primer grupo patológico ,

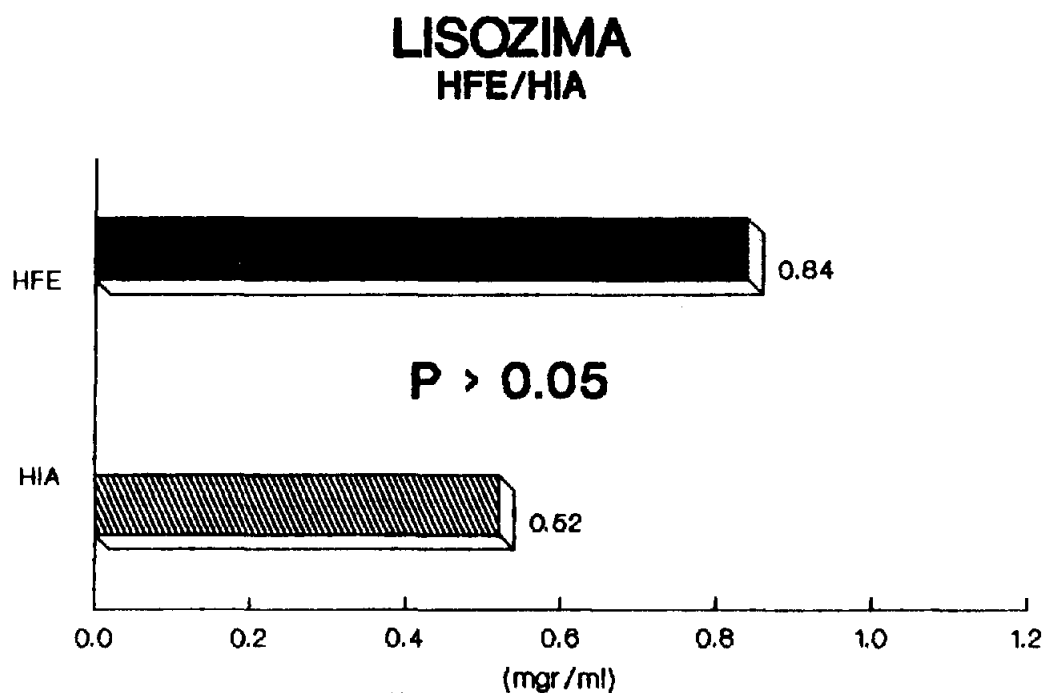
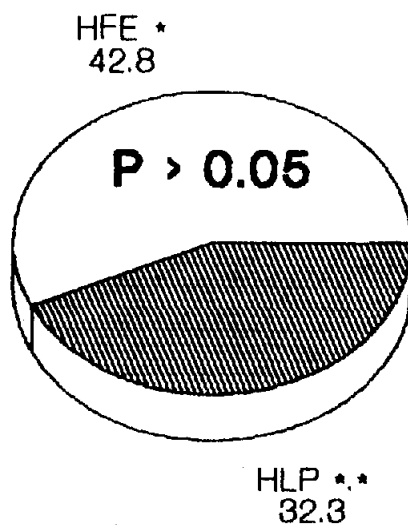


Grafico No. 46

*-HFE=herpes forma epitelial
*-HIA=herpes inflamatorio activo
P>0.05 por desv. estandar grupo HFE



EDAD DE PRESENTACION HFE/HLP



*-HFE=herpes forma epitelial
**-HLP=herpes leucoma postherpético
Grafico No.47

hallamos unos valores medios de 0.84 ± 1.9 mgr/ml , frente a 0.17 ± 0.2 mgr/ml en el tercer grupo patológico ($P > 0.05$).

Todo ello queda representado en Graficos números 48 y 49 .

En ultimo lugar , y dentro de la primera pregunta que nos formulábamos con anterioridad ,comparamos entre si los grupos patológicos segundo (herpes ocular con infiltrado inflamatorio activo) diecisiete pacientes , frente al tercer grupo patológico (herpes ocular con leucoma postherpético) seis pacientes , obteniendo los siguientes resultados :

-no encontramos diferencias estadísticas respecto a la edad , ya que en el segundo grupo patológico encontramos una media de 23.2 años ± 16.5 años , frente a 32.3 ± 17.2 años en el tercer grupo patológico ($P > 0.05$). Grafico número 50 .

-respecto al Test de Schirmer I , hallamos una media de 30 milímetros en 241 segundos (cuatro minutos un segundo) en el segundo grupo patológico , frente a 19.3 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) en el tercer grupo , no encontrándose diferencias estadísticas significativas debido a la desviación estándar hallada en el segundo grupo. ($P > 0.05$).

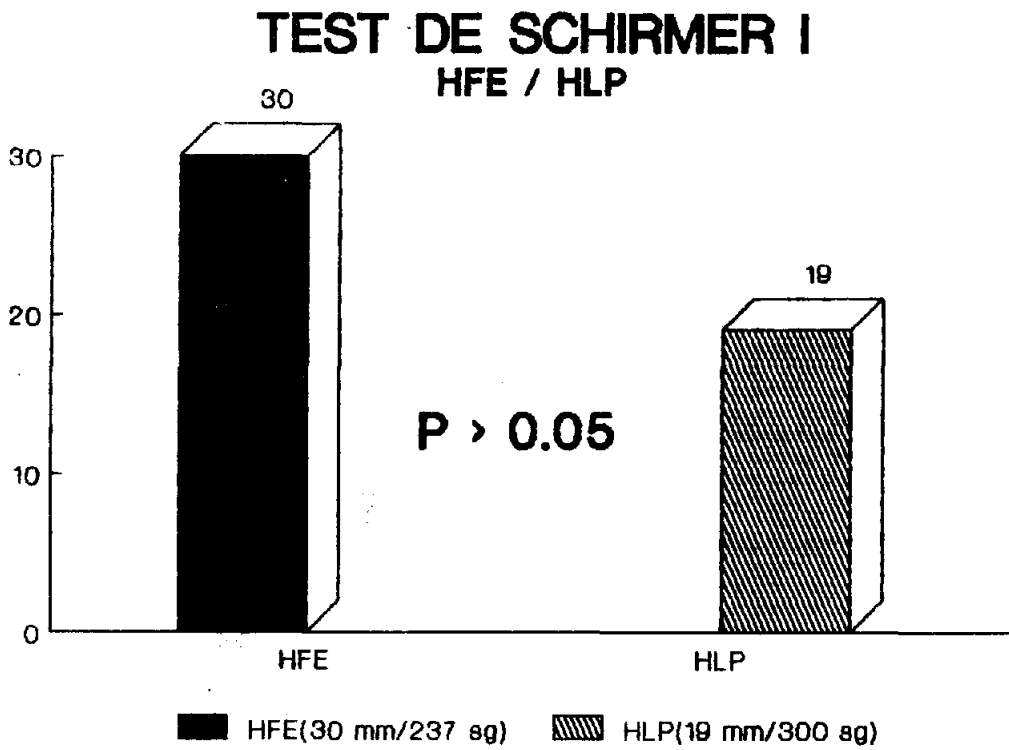


Grafico No.48
HFE-HERPES FORMA EPITELIAL
HLP-HERPES LEUCOMA POSTHER

MURAMIDASA HFE/HLP

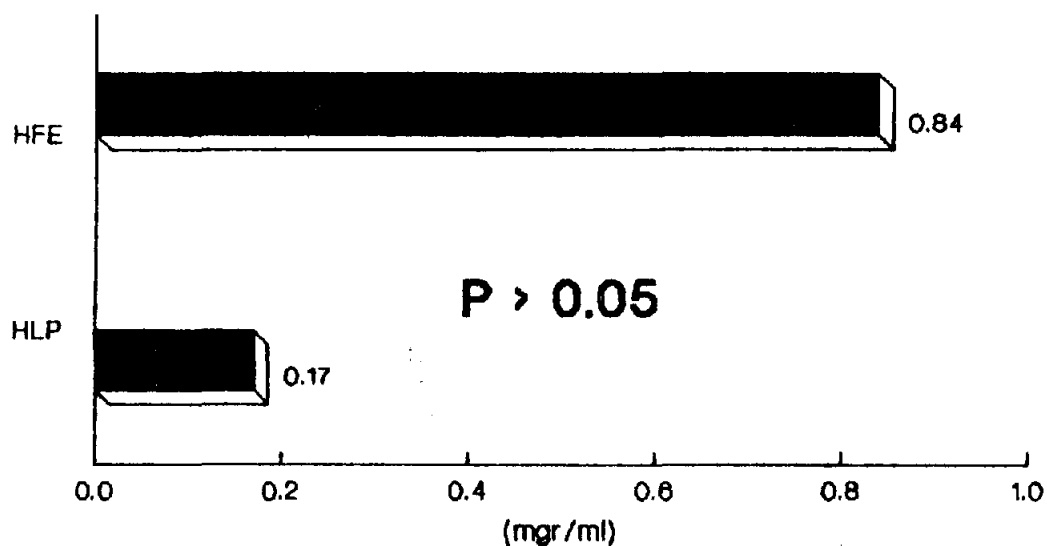
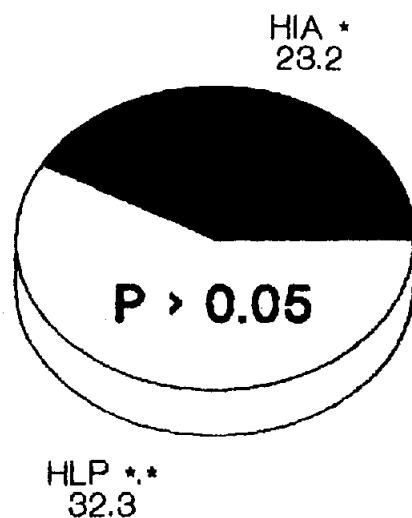


Grafico No.49

HFE=HERPES FORMA EPITELIAL
HLP=HERPES LEUCOMA POSTHERPETICO
P>0.05 POR DESV.ESTANDAR DE HFE

EDAD PRESENTACION HIF/HLP



*-HIA=HERPES INFLAMATORIO ACTIVO
**-HLP=HERPES LEUCOMA POSTHERPETICO
Gráfico No.50

-la lisozima humana hallada por nosotros en el segundo grupo patológico nos ofrece una media de 0.52 ± 0.9 mgr/ml , frente a 0.17 ± 0.24 mgr/ml en el tercer grupo patológico herpético , no encontrándose diferencias estadísticas. ($P > 0.05$).

Ello lo mostramos en Graficos números 51 y 52 .

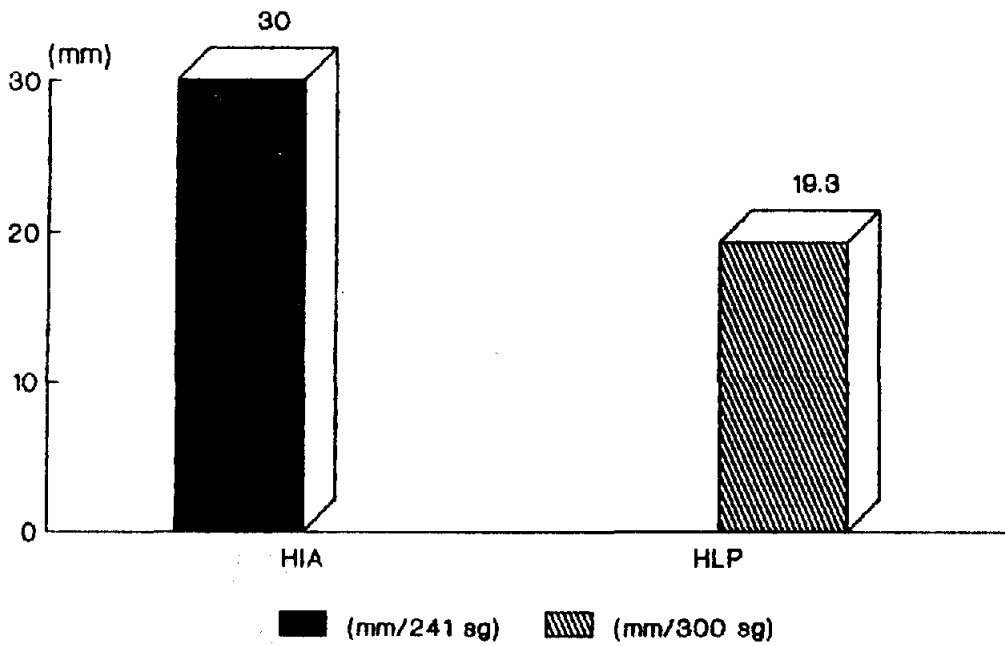
La segunda pregunta que nos hacíamos , era la referente a la existencia o no de diferencias entre ojo sano y ojo afecto de herpes ocular en cada uno de los grupos patológicos .

En el primer grupo -herpes ocular de forma epitelial con virus replicantes- , tenemos que :

-en los ojos afectados , encontramos un Test de Schirmer I de 30 milímetros en 237 segundos (tres minutos cincuenta y siete segundos) , frente a 30 milímetros en 158 segundos (dos minutos treinta y ocho segundos) en los ojos sanos , es por lo que la diferencia estadística es muy significativa ($P < 0.0001$). Grafico número 53 .

-la lisozima humana hallada en los ojos enfermos , nos muestra una media de 0.84 mgr/ml , frente a 0.49 mgr/ml en los ojos sanos , no

TEST DE SCHIRMER I HIA/HLP



HIA=HERPES INFLAMATORIO ACTIVO
HLP=HERPES LEUCOMA POSTHERPETICO
Gráfico No.51

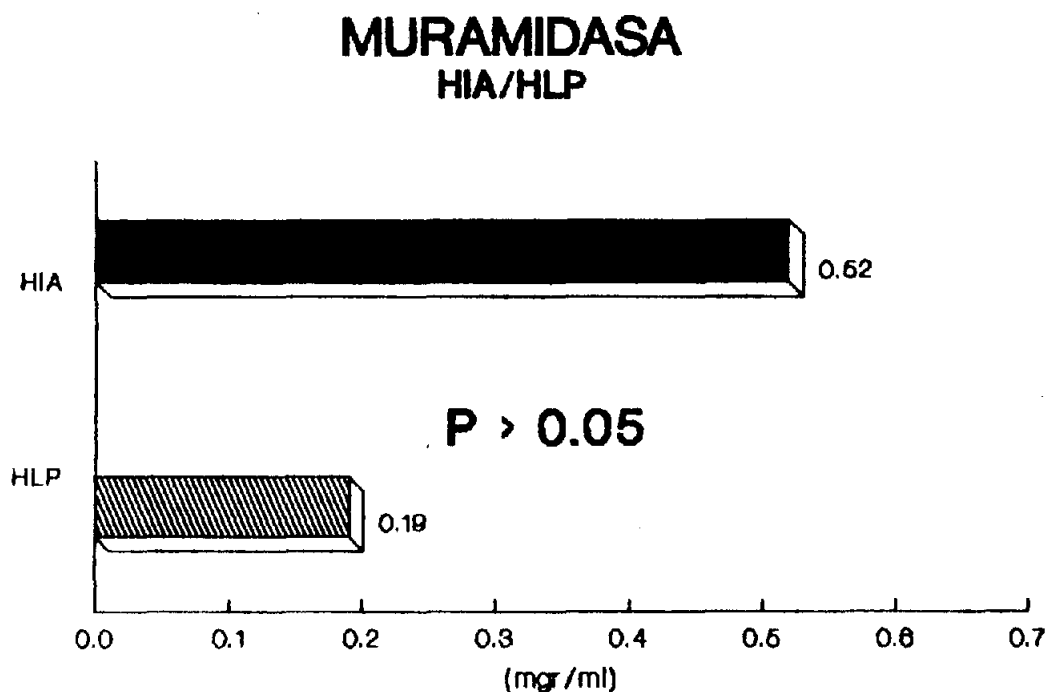


Grafico No.52

HIA=HERPES INFLAMATORIO ACTIVO
HLP=HERPES LEUCOMA POSTHERPETICO
 $P > 0.05$ por desv. estandar de HIA

TEST DE SCHIRMER I

Herpes forma epitelial
Ojo afecto contra ojo sano

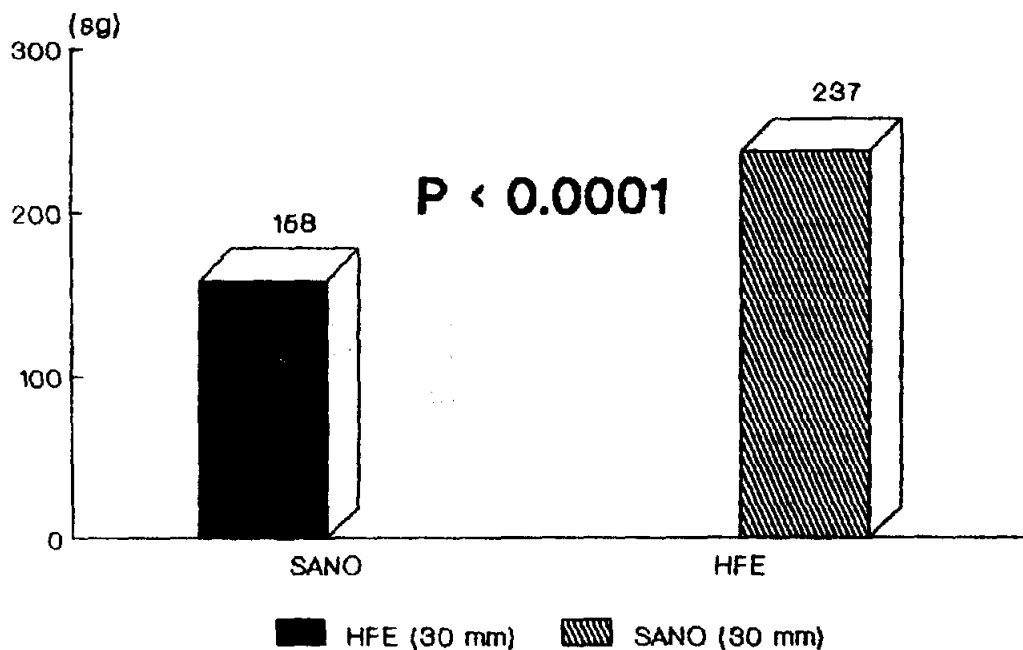


Grafico No.53

encontrándose diferencias estadísticas entre ambos debido a la desviación estándar encontrado en los ojos enfermos (± 1.9 mgr/ml) ($P > 0.05$).

Ello lo resumimos en Grafico número 54

En el segundo grupo patológico -herpes ocular con infiltrado inflamatorio activo-, tenemos que :

-hallamos diferencias estadísticas entre los valores de ojos enfermos y sanos con respecto al Test de Schirmer I, ya que en los ojos enfermos tenemos unos valores medios de 30 milímetros en 241 segundos (cuatro minutos un segundo), frente a 30 milímetros en 259 segundos (cuatro minutos diecinueve segundos) en los ojos sanos ($P < 0.05$).

-del mismo modo encontramos ligeras diferencias estadísticas con respecto a los valores de la lisozima humana, ya que en los ojos enfermos encontramos unos valores medios de 0.52 mgr/ml, frente a 0.50 mgr/ml en los ojos sanos ($P < 0.05$).

Todo ello lo representamos en Graficos números 55 y 56.

En el tercer grupo patológico-herpes ocular con leucoma postherpético- encontramos lo siguiente :

MURAMIDASA
HERPES FORMA EPITELIAL
Ojo afecto contra ojo sano

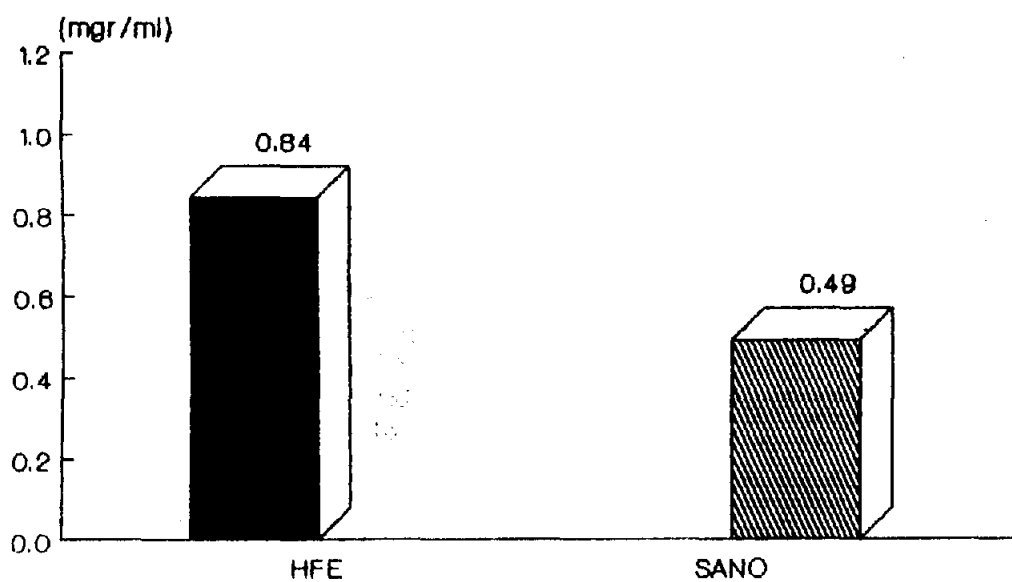


Grafico No.54

TEST DE SCHIRMER I

HERPES INFLAMATORIO ACTIVO

Ojo afecto contra ojo sano

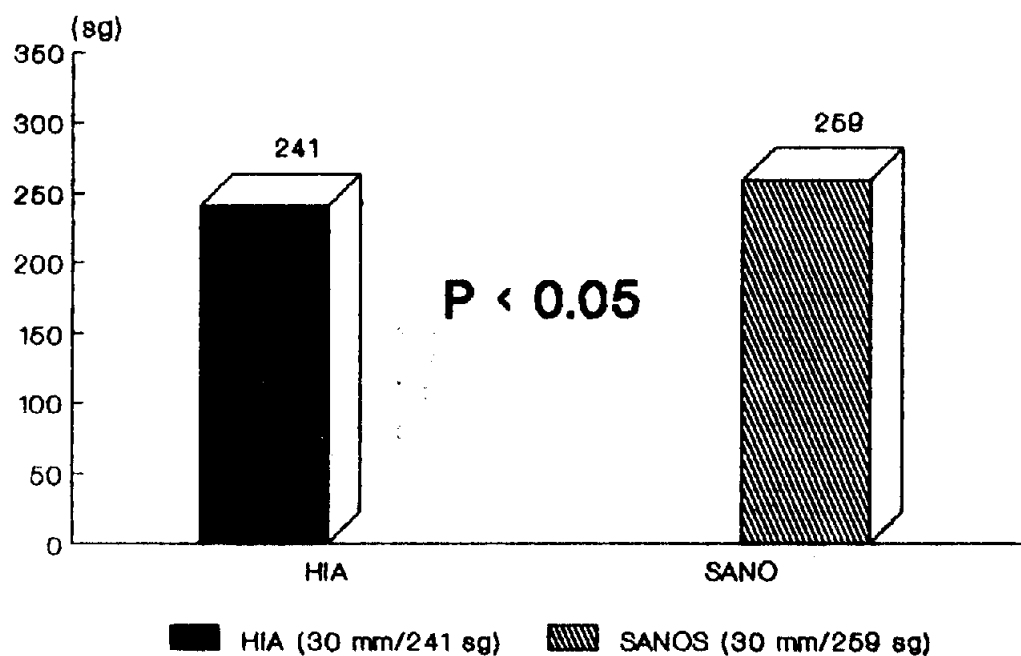


Grafico No.55

MURAMIDASA
HERPES INFLAMATORIO ACTIVO
Ojo afecto contra ojo sano

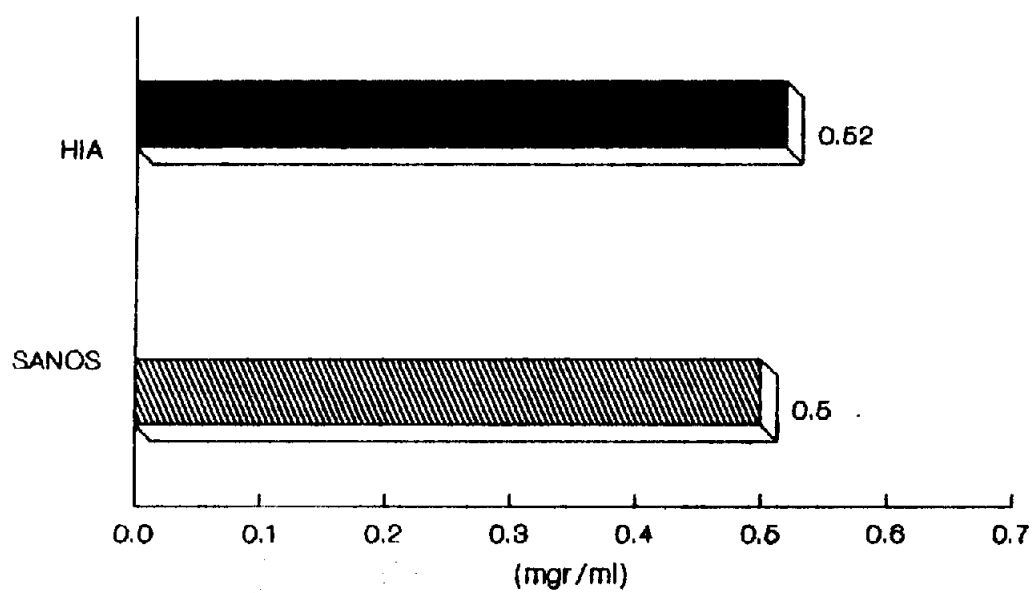


Grafico No.56

-no existen diferencias estadísticas significativas entre ojos enfermos y sanos con respecto al Test de Schirmer I , ya que en los ojos enfermos encontramos unos valores medios de 19.3 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) , frente a 15.6 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) en los ojos sanos ($P > 0.05$).

-la lisozima humana entre ambos ojos ,, nos muestra unos valores medios de 0.17 mgr/ml en los ojos enfermos , frente a 0.13 mgr/ml en los ojos sanos , lo que nos da una diferencia estadística de ($P < 0.05$).

Ello queda representado en los Graficos números 57 y 58 .

Comparamos ahora y en respuesta a la tercera pregunta planteada anteriormente -la existencia o no de diferencias con los grupos de controles sanos frente a los enfermos- , encontrando los siguientes hallazgos :

-con respecto al primer grupo patológico , no encontramos diferencias significativas entre los grupos control y enfermos con respecto a la edad , ya que en los controles tenemos una edad media de 30.6 años , frente a 31 años como edad media de los enfermos ($P > 0.05$).

Gráfico número 59 .

TEST DE SCHIRMER I
HERPES LEUCOMA POSTHERPETICO
Ojo afecto contra ojo sano

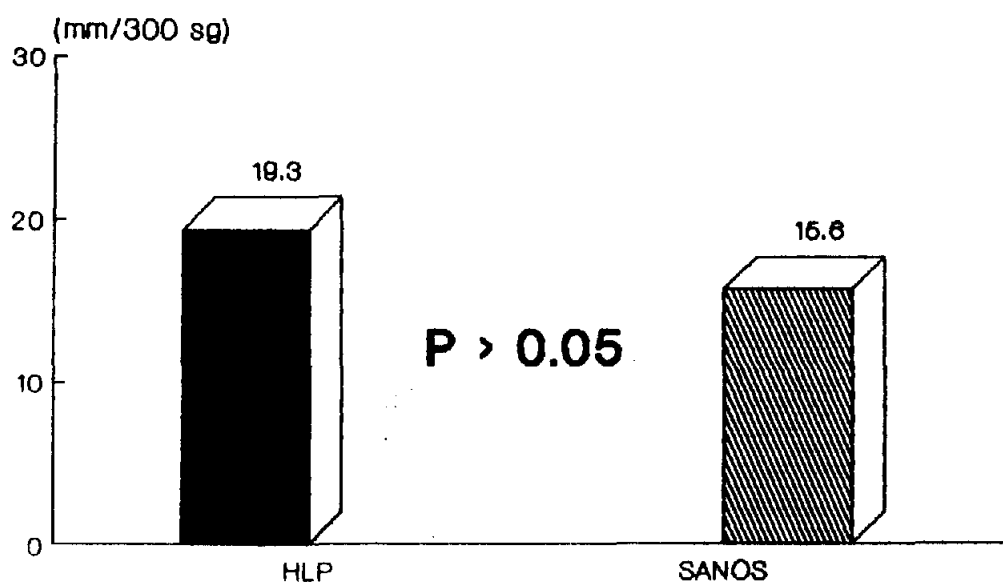


Grafico No.57

MURAMIDASA
HERPES LEUCOMA POSTHERPETICO
Ojo enfermo contra ojo sano

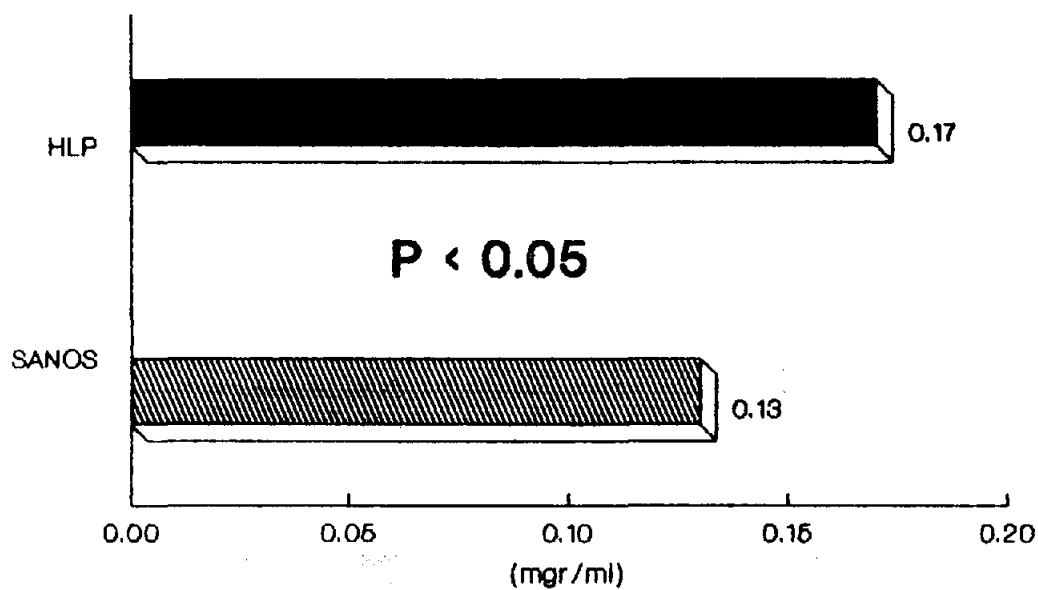


Grafico No.58

CONTROLES Y ESTADIOS CLINICOS

Edad de presentacion
Herpes forma epitelial

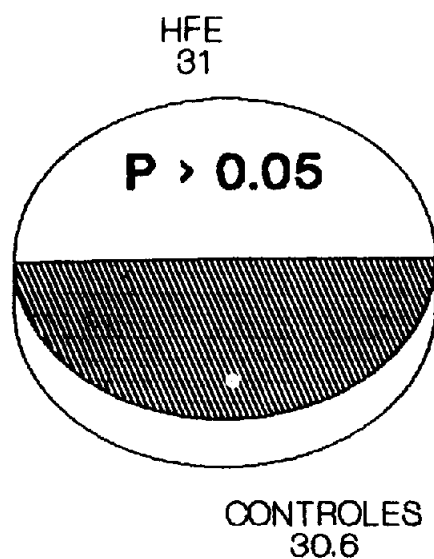


Grafico No.59

-del mismo modo , tampoco hallamos diferencias significativas entre sanos y enfermos con respecto al Test de Schirmer I , ya que nos encontramos con una elevada desviación estandar en el grupo control sano, con unos valores medios de 30 milímetros en 104 segundos (un minuto cuarenta y cuatro segundos) en el grupo patológico , frente a 30 milímetros en 178 segundos (dos minutos cincuenta y ocho segundos) en el grupo control sano ($P > 0.05$). Se muestra en Gráfico número 60 .

-la lisozima humana nos muestra unos valores medios de 1.80 mgr/ml en los sanos , frente a 1.20 mgr/ml en los enfermos , no hallándose diferencias significativas entre ambos debido a la desviación estándar de los ojos patológicos (± 2 mgr/ml) ($P > 0.05$).

Ello lo mostramos en Gráfico número 61 .

En el segundo grupo patológico de herpes ocular al compararlo con el grupo control sano , encontramos que :

-no existen diferencias significativas con respecto a la edad , ya que tenemos una edad media de 16.2 años en el grupo control sano frente a los 14.4 años de éste segundo grupo patológico ($P > 0.05$). Lo representamos en Gráfico número 62

-con respecto al Test de Schirmer I , tenemos unos valores medios de 30 milímetros en cincuenta segundos en los sujetos sanos- con elevada

CONTROLES Y ESTADIOS CLINICOS

TEST DE SCHIRMER I

Herpes forma epitelial

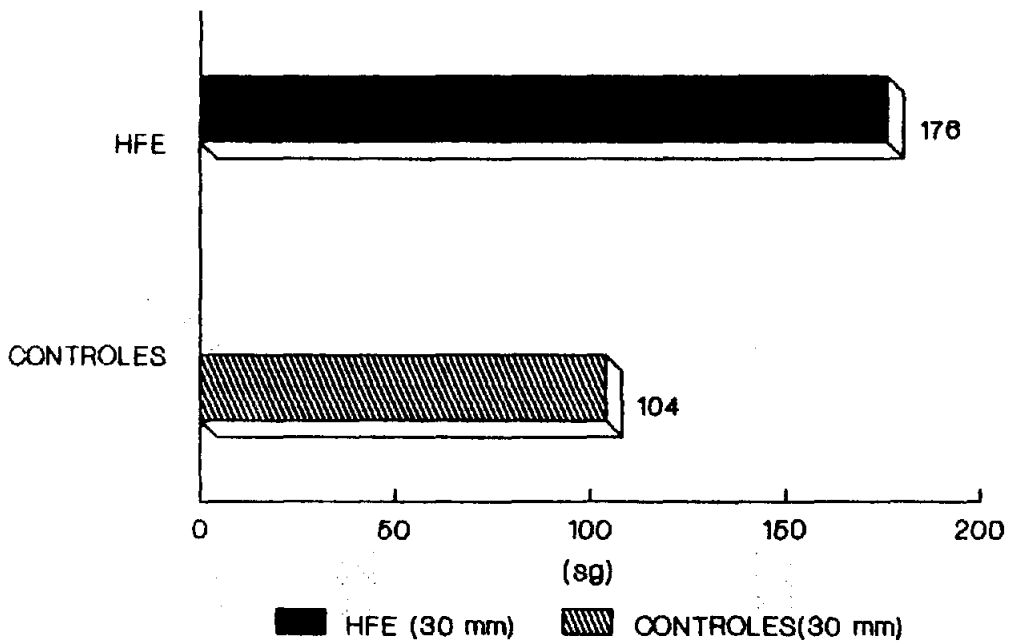
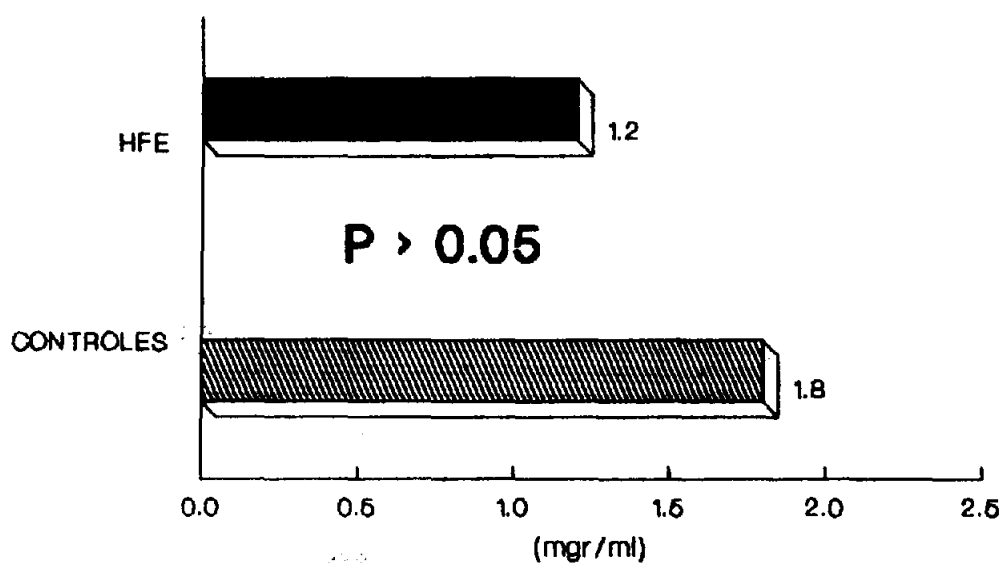


Grafico No.60

CONTROLES Y ESTADIOS CLINICOS

Muramidasa
Herpes forma epitelial



$P > 0.05$ por desv. estandar HFE
Grafico No.61

CONTROLES Y ESTADIOS CLINICOS

Edad de presentacion
Herpes Infiltrado activo

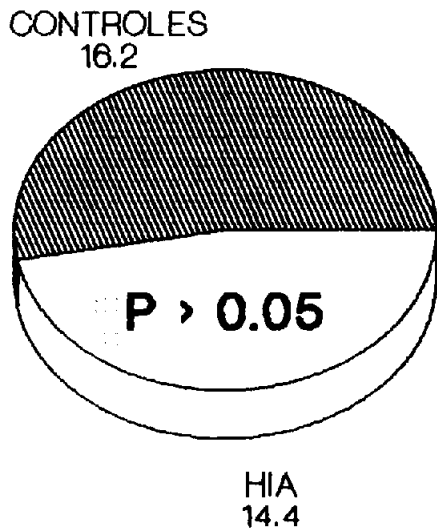


Grafico No.62

desviación estandar- , frente a 30 milímetros en 214 segundos (tres minutos treinta y cuatro segundos) en los sujetos enfermos ($P > 0.05$). Lo representamos en Gráfico número 63 .

-la lisozima humana obtenida , nos muestra unos valores medios de 2.52 mgr/ml en los sanos , frente a 0.68 mgr/ml en los enfermos , encontrando por ello una diferencia estadística muy significativa ($P < 0.0001$).

Todo ello lo resumimos en Grafico número 64 .

Al comparar el tercer grupo patológico con el grupo control sano , hallamos que :

-la edad media en el grupo control es de 26 años , frente a 27.4 en los enfermos , no encontrándose diferencias entre ambos ($P > 0.05$).

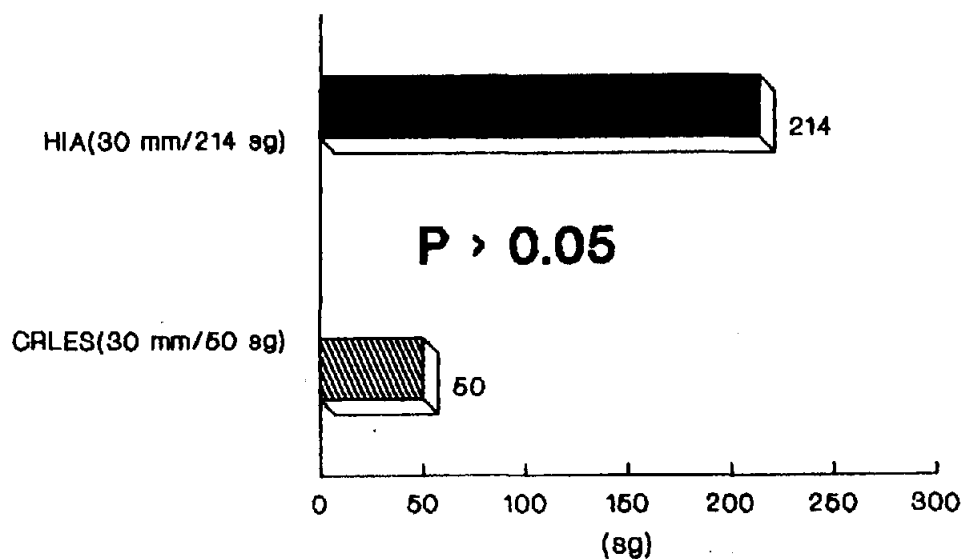
Grafico número 65 .

-el Test de Schirmer I , nos muestra unos valores medios de 30 milímetros en 76 segundos (un minuto dieciseis segundos) con una elevada desviación estándar en el grupo control , frente a 20 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) en los ojos enfermos , no hallándose diferencias estadísticas ($P > 0.05$). Lo mostramos en Gráfico 66 .

CONTROLES Y ESTADIOS CLINICOS

TEST DE SCHIRMER I

Herpes Infeccioso activo



No diferencias por desv. estandar HIA
Gráfico No.63

CONTROLES Y ESTADIOS CLINICOS

MURAMIDASA

Herpes Infeccioso activo

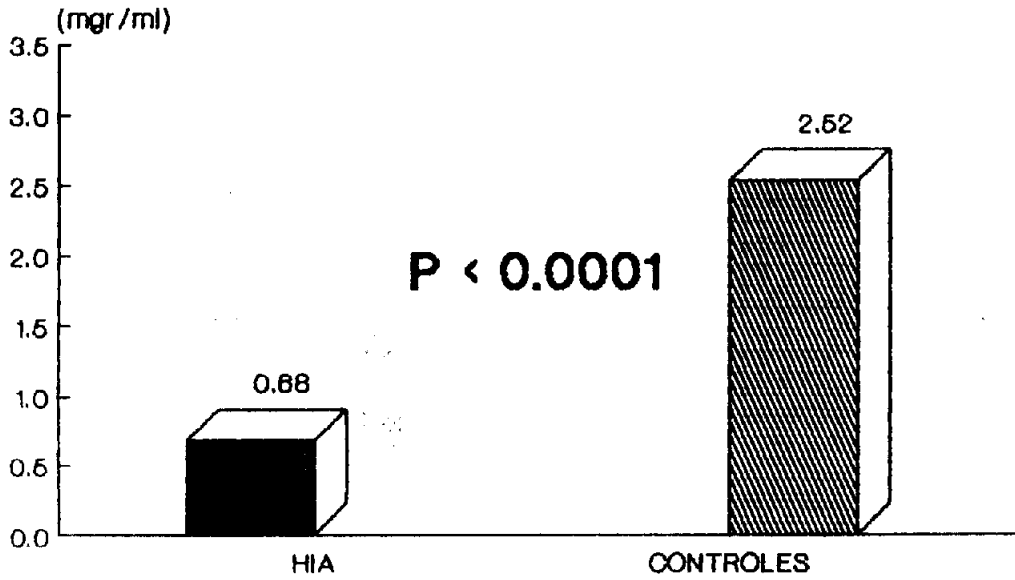


Grafico No.64

CONTROLES Y ESTADIOS CLINICOS

Edad de presentacion
Herpes leucoma postrherpetico

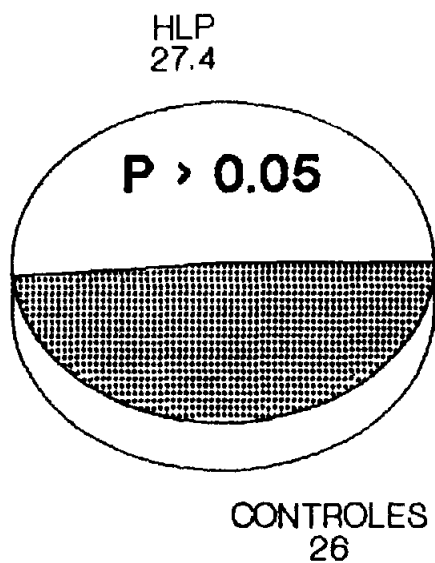
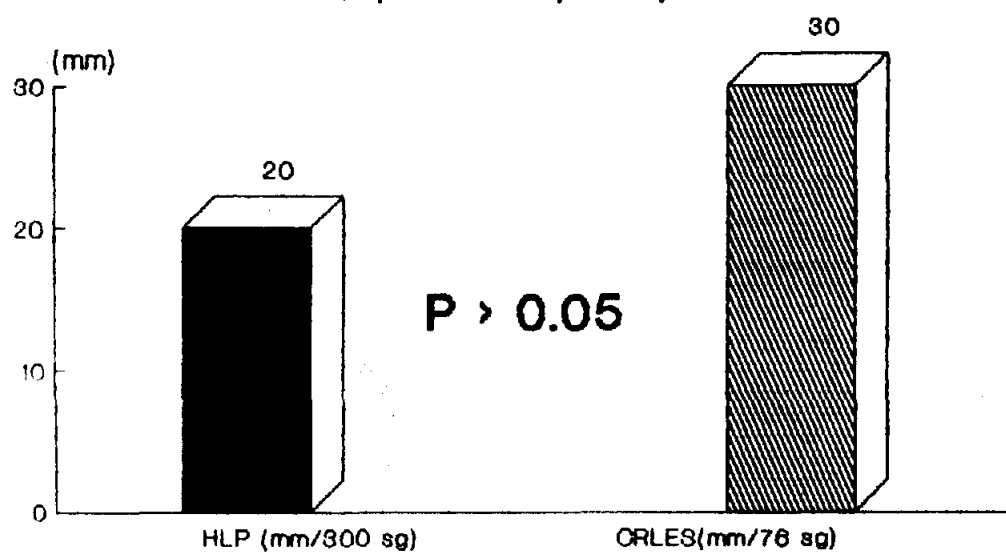


Grafico No.65

CONTROLES Y ESTADIOS CLINICOS

Test de Schirmer I

Herpes leucoma postherpetico



No diferencias por desv. estándar en Cris
Grafico No.66

-con respecto a la lisozima humana , encontramos una diferencia estadística muy significativa , ya que los valores medios en el grupo control sano es de 2.03 mgr/ml , frente a 0.20 mgr/ml en el grupo herpético patológico ($P < 0.0001$).

Ello lo exponemos en Grafico número 67 .

CONTROLES Y ESTADIOS CLINICOS

MURAMIDASA

Herpes leucoma postherpetico

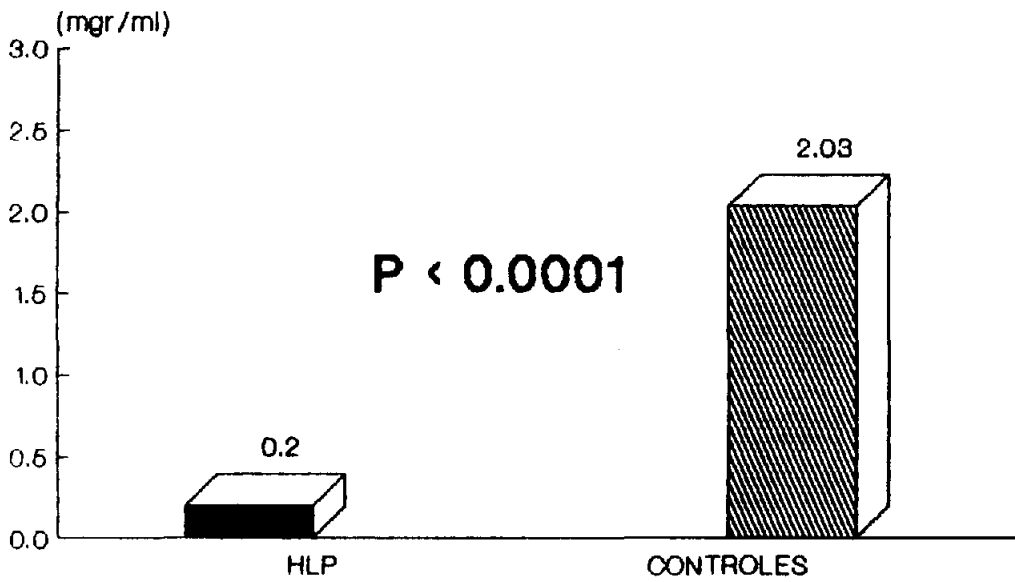


Grafico No.67

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Desde que Fleming¹ en 1922 , descubriese la existencia de muramidasa o lisozima , numerosos autores se han dedicado al estudio de sus características , tanto físicas como químicas , así como su configuración estructural , etc (Jolles P , Charlemagne D , Petit J-F , Marie A , Jolles J)² ; (Jolles J , Jauregui-Adell J , Berrier I , and Jolles P)³ ; (Canfield R.E)⁴ ; (Blake C .CF , Koenig D .F Mair G .A, North A C T , Phillips D . C and Sarna V R)⁵ ; (Liotet S and Reveilleau J)⁶ ; (Mancini G , Carbonera A .O, Heremans J.F)⁷ ; (Bonavida B , Sapse A.T , Sercarz E.E)⁸ ; (Sapse A.T , Bonavida B , Stone F , Sercarz E.E)⁹ .

Del mismo modo , numerosos autores se han dedicado al intento de consecución de técnicas lo más fiable posible para la cuantificación de

lisozima , (Reagan.E)⁽⁹⁴⁾ , (Jolles P et col)⁽⁷⁵⁾ , (Jolles J et col)⁽⁸⁸⁾ (Bonavida B and Sapse A.T)⁽⁷⁷⁾ , (Ronen D , Eylan E , Romano A , Stein R, and Modan M)⁽⁷⁶⁾ ; (Mackie A.I and Seal V.D)⁽⁷⁹⁾ , (von Bijsterveld O.P)⁽⁸²⁾ ; (Seal V.D , Mackie A.I , Coakes R and Farooq Q)⁽⁸⁴⁾ ; (Sen K .D and Sarin S.G)⁽⁸³⁾ ; (Maeda K , Ito K , Yamaguchi N)⁽⁸⁵⁾ ; (Morsky P and Aine E)⁽⁸⁰⁾ ; (Morsky P)⁽⁸⁶⁾ ; (Aine E and Morsky .P)⁽⁸⁵⁾ ; (Copeland R.J , Lamberts W.D and Holly J.F)⁽⁸⁶⁾ (Velos P , Cherry H.M.P , Miller.D)⁽⁸³⁾ , no solo en lágrimas , sino en diversos fluidos orgánicos , así como de la relación cuantitativa de muramidasa en sujetos sanos y en personas afectas de diversa patología .

Normalmente , los métodos lisopláticos clásicos , para la toma de muestras , utilizan tiras de Schirmer e irritación trigeminal para la recogida de lágrimas .

Otros autores , (Ronen y col)⁽⁷⁸⁾ , en su método espectrofotométrico utilizan la irritación trigeminal , pero recogen la muestras de lágrimas en microcapilares.

Otros , anestesian tópicamente el globo ocular antes de la toma de muestras .

Nosotros , utilizamos el Test de Schirmer I tal y como expusimos en Material y Métodos , para la toma de muestras , ya que según estudios de van Bijsterveld y Mansour⁽¹⁰⁰⁾ en 1983 , no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de lisozima en la toma de muestras con o sin anestesia o con irritación trigeminal , es decir , no encuentra diferencias entre las concentraciones de muramidasa en secreción lacrimal básica y refleja .

Del mismo modo , Stuchell N.R y col⁽⁹⁷⁾ , no encuentran diferencias significativas entre la toma de muestras con Test de Schirmer I y /o microcapilares .

Por todo lo expuesto anteriormente , es por lo que usamos el Test de Schirmer I para la toma de muestras , ya que causa menos disconfort en los pacientes además de ser práctica habitual en muchas de las consultas de Oftalmología .

Los métodos lisopláticos , utilizan placas de Petri con agar y *Micrococcus* como sustrato , incubando la placa , tras la inclusión de la muestra objeto de análisis , en estufa a 37 °C durante 24 horas .Los resultados lo expresan según los milímetros de diámetro de lisis , comparándolos con patrones previamente elaborados con lisozima humana y su conversión posteriormente en miligramos , microgramos por mililitros o litros .

Graebner y col^{« 21 »}, discrepan de los resultados obtenidos por los métodos lisopláticos, ya que según ellos, lo que determinan estos métodos, es la difusión del enzima, no su actividad.

Van Bijsterveld^{« 22 »}, observa efectos adversos con respecto a los resultados, según el nutriente utilizado o matriz protéica. Este mismo autor^{« 22 »}, expresa los resultados según la correlación existente entre el diámetro de lisis y la concentración del enzima dependiendo del nutriente.

Nosotros, obviamos tal serie de inconvenientes, al no usar ningún tipo de nutrientes, el método utilizado por nosotros, sí determina la actividad del enzima, ya que al medir el aclaramiento que provoca la muramidasa en una suspensión de micrococcus, nos está indicando que cantidad de enzima ha sido necesaria para provocar la disminución de la densidad óptica u aclaramiento de la suspensión en el espectrofotómetro.

Así mismo, el tiempo de realización del ensayo analítico que nosotros utilizamos, es de aproximadamente diez minutos, frente a las 24 horas mínimo de los métodos lisopláticos.

Ronen y col^{« 23 »}, en su método espectrofotométrico, preparan la curva estandar pesando cantidades de lisozima de huevo entre 0.05 y 14

mgr/ml de lisozima de huevo en tampón fosfato 0.15 molar y pH 6.24 , obteniendo una recta de regresión lineal entre 0.05 y 2 mgr/ml .

En nuestro método , también obtenemos una recta de regresión lineal , tal y como quedó expuesta en Material y Métodos , pero con la diferencia de que nosotros la obtuvimos con cantidades de lisozima de huevo comprendidas entre 0.05 y 3 mgr/ml en tampón fosfato potásico 0.066 molar y pH 6.24 .

La diferencia de 1 mgr/ml de nuestra técnica con respecto a la de Ronen y col ^(28) , en la obtención de la curva estandar , nos lo explicamos por las condiciones en que preparamos la suspensión de micrococos , es decir por el tampón utilizado . Morsky ^(30) , en 1983 , demuestra la influencia del pH y la molaridad de la concentración del sustrato en la reacción química .

Para éste autor , el pH ideal , sería el comprendido entre 6-7 , el óptimo 6.2 y la molaridad de la suspensión , la comprendida entre 55 y 70 milimoles , en fosfato potásico , es decir , entre 0.05 y 0.07 moles de fosfato potásico .

Con anterioridad , Morsky . P and Aine . E ^(30) , utilizan autoanalizadores con objeto de evaluar la reacción inicial y la final a

los dos minutos de reacción , usando al mismo tiempo espectrofotómetro con termostato incorporado .

Necesitan albúmina humana junto con micrococos como sustrato para preparar el estandar , así como antisuero de lisozima humana , ya que según sus conclusiones , la albúmina aumenta la actividad de la lisozima de huevo .

En nuestra técnica , no necesitamos autoanalizadores , ni albúmina humana ni antisuero de lisozima humana , ya que esta metodología necesita de un aparataje algo especial , lo cual no es necesario en nuestra técnica , al obtener resultados similares evaluando la densidad óptica inicial y a los dos minutos de reacción , obteniendo una diferencia de densidades ópticas entre la inicial y la final a los dos minutos de reacción , en temperatura ambiente practicamente constante , entre 18-20 grados centígrados , evitando de este modo la utilización de espectrofotómetro con termostato incorporado .

Utilizamos los dos minutos como tiempo final de la evaluación de la reacción química porque , en repetidas comprobaciones , observamos que es el tiempo óptimo , ya que durante el primer minuto de reacción , el decrecimiento de la densidad óptica , es relativamente importante , estabilizandose progresivamente a partir de los dos minutos de reacción , es decir , que durante el primer minuto , el gasto de enzima es elevado ,

provocando un rápido aclaramiento de la suspensión , quedando practicamente estabilizado el aclaramiento , lo que nos indica que durante este periodo de tiempo la enzima se agota o se acaba rompiendo los enlaces de las paredes celulares bacterianas .

Graebner y col ^(31) , observan disturbios en la absorvancia al preparar la curva estandar en el espectrofotómetro usando lisozima de huevo .

Discrepamos de estos autores , no hemos observado disturbios en la absorvancia , pensamos que debido al usar siempre el mismo tipo de bacterias liofilizadas del mismo proveedor , así como su preparación y conservación a + 4 ° C , dejándolas a temperatura ambiente antes de su utilización para el ensayo de la muestra .

En el orden de comprobar la fiabilidad o reproductibilidad de los métodos usados , podemos decir que :

Bonavida B y Sapse ^(22) , al repetir el ensayo , encontraron una desviación estandar de ± 0.3 milímetros del diámetro de lisis .

Graebner y col ⁽²⁾, al comparar los métodos de radioinmunodifusión y radioinmunoensayo, proporciona un coeficiente de variación de 5.7 y 7.8 % respectivamente para cada una de éstas técnicas.

Morsky .P y Aine .E ⁽³⁾, en su óptimo método, ofrece un coeficiente de variación de 3.6 %, elevándolo a 5.4 % a los dos minutos de reacción.

Velos .P y col ⁽⁴⁾, analizan quince veces consecutivas los controles, hallando un coeficiente de variación, con respecto a la media, de 5.4 %.

Ronen y col ⁽⁵⁾, expresan la sensibilidad de la metodología tras leer la densidad óptica de la muestra tres veces consecutivas, cuyos resultados fueron 0.90 mgr/ml medido con lisozima de huevo y 0.25 mgr/ml medido con lisozima humana.

Nosotros, tomamos treinta muestras, de forma aleatoria del grupo control, analizándolas quince veces consecutivas, hallando una desviación estandar de ± 1.44 mgr/ml de lisozima de huevo (± 0.44 mgr/ml de lisozima humana), con un coeficiente de variación con respecto a la media de las desviaciones estandar de 5.5 % y de 3.7 % con respecto a la media de las concentraciones de lisozima humana.

Esto nos demuestra la fiabilidad del método en cuestión , ya que no difiere de forma significativa de los resultados expresados por otros autores .

GRUPO CONTROL

Como expusimos en *Material y Métodos* , tomamos muestras de un grupo de personas sanas , 150 varones y 150 hembras , de edades comprendidas entre 3 y 82 años , en total 600 ojos .

Los valores obtenidos de lisozima humana nos mostraron una media de 1.63 mgr/ml , con una desviación estandar de ± 0.65 y un error estandar medio de 0.066.

Al comparar los valores medios hallados en ambos sexos , no encontramos diferencias significativas entre ellos ($P > 0.05$) , tampoco entre los valores medios de muramidasa entre ambos ojos .

Con respecto a la edad , comprobamos que aumentan los niveles de muramidasa hasta los 24 años ; descendiendo de manera brusca hasta el último grupo , el denominado mayor o igual a 75 años .

En Tabla número 3 , resumimos los valores medios obtenidos por nosotros en cada grupo de edad , Test de Schirmer I y los valores medios de muramidasa humana con sus respectivas desviaciones estándar .

Morsky y Aine ^(20) , obtienen valores elevados de muramidasa hasta los 30 años de edad , a partir de entonces , comienza su decrecimiento .

Avisar y col ^(19) , Sen y Sarin ^(23) , no encuentran diferencias ni entre sexos ni entre ambos ojos .

En la Tabla número 4 exponemos , en resumen , los valores de muramidasa obtenido por diferentes autores , según número de controles sanos , rango de edad , y año de realización .

En resumen , podemos decir , que nuestros resultados son similares de forma significativa , a los obtenidos por diferentes autores.

| EDAD..... | Nº CASOS..... | T. SCHIRMER..... | LISOZIMA..... |
|--------------|---------------|-------------------|--------------------------|
| 0-5..... | 40..... | 30mm/11.6 sg..... | 1.56±0.54 |
| 6-10..... | 40..... | 30mm/50 sg..... | 2.74±0.84 |
| 11-15..... | 40..... | 30mm/296 sg..... | 3.15±1.28 |
| 16-20..... | 40..... | 30mm/264 sg..... | 3.31±1.15 |
| 21-25..... | 40..... | 30mm/291 sg..... | 2.54±0.65 |
| 26-30..... | 40..... | 30mm/245 sg..... | 2.19±0.55 |
| 31-35..... | 40..... | 30mm/215 sg..... | 1.45±0.51 |
| 36-40..... | 40..... | 30mm/276 sg..... | 1.42±0.35 |
| 41-45..... | 40..... | 23mm/300 sg..... | 1.32±0.54 |
| 46-50..... | 40..... | 16mm/300 sg..... | 0.99±0.50 |
| 51-55..... | 40..... | 20mm/300 sg..... | 0.92±0.88 |
| 56-60..... | 40..... | 19mm/300 sg..... | 0.89±0.48 |
| 61-65..... | 40..... | 16mm/300 sg..... | 0.81±0.50 |
| 66-70..... | 40..... | 12mm/300 sg..... | 0.64±0.46 |
| 75..... | 40..... | 10mm/300 sg..... | 0.49±0.48 |
| TOTAL | | MEDIA | MEDIA±SD (mgr/ml) |
| | 600 | 30mm/134 sg | 1.63±0.65 |

TABLA Nº 3

Discussion

| <u>AUTOR</u> | <u>Nº CASOS</u> | <u>X ± SD</u> | <u>EDAD</u> | <u>AÑO</u> |
|----------------------|-----------------|--------------------|----------------|------------|
| Bonavida y col..... | 306..... | 1.7..... | 1 dia >80..... | 1968 |
| Avisar y col..... | 143..... | 5290±2130*..... | 0-80..... | 1979 |
| Sen y Sarin..... | 114..... | 1.33±0.69..... | <15->61..... | 1980 |
| Mackie y Seal..... | 255..... | 2.25±0.2**..... | 20-86..... | 1981 |
| Scharf y col..... | 34..... | 767.2±173.7*..... | | 1982 |
| Sen y Sarin..... | 111..... | 1.33±0.69..... | <15->46..... | 1982 |
| deLuise P..... | 20..... | 1.5..... | | 1983 |
| van Bijsterveld..... | 479..... | 1.768±1.22. ¶..... | 10-81..... | 1983 |
| Morsky y Aine..... | 48..... | 1.63±0.54..... | <15->60..... | 1983 |
| Saari y col..... | 479..... | 1.76±1.22..... | 10-81..... | 1983 |
| Nosotros..... | 600..... | 1.63±0.65..... | 3-82..... | 1988 |

*.-microgramos/mililitros muramidasa huevo ; **.-unidades/microlitros
 ...-microgramos/mililitros ; ¶.-microgramos/mililitros muramidasa hna.

TABLA Nº 4

CONJUNTIVITIS ATOPICA CRONICA

Estudiamos 84 ojos afectados clínicamente de conjuntivitis atópica crónica , de edades comprendidas entre 8 y 70 años .

De forma global , el Test de Schirmer I practicado a estos pacientes nos mostró una media de 30 mm en 290 sg (cuatro minutos cincuenta segundos) y la muramidasa humana , 0.88 mgr / mililitro .

Como se expuso anteriormente en Material y Métodos , dividimos a estos pacientes en tres grupos de edades :

1).-entre 8 y 23 años

2).-entre 24 y 43 años

3).-entre 44 y 70 años .

El objeto de esta división por edades , es el poder compararlos de forma más equilibrada con el grupo de controles sanos , ya que entendemos que dicha comparación es más precisa al enfrentarlos con sus respectivos controles en sus mismas edades . Es obvio , que siempre y en cualquier subgrupo de edad , tendremos más controles sanos que casos .

En la Tabla número 5 , resumimos los valores medios correspondientes al Test de Schirmer I y muramidasa humana de los distintos subgrupos de edades para los casos y controles .

No hemos encontrado , en la literatura existente consultada por nosotros , ninguna referencia sobre las Queratoconjuntivitis Atópica Crónica .

| | EDAD | Nº | T. SCHIRMER | MURAMIDASA |
|-----------|-------|-----|--------------|-------------|
| CASOS | 8-23 | 26 | 30 mm/240 sg | 1.44 mgr/ml |
| | 24-43 | 22 | 30 mm/255 sg | 0.72 mgr/ml |
| | 44-70 | 36 | 21 mm/300 sg | 0.57 mgr/ml |
| CONTROLES | 8-23 | 124 | 30 mm/300 sg | 2.97 mgr/ml |
| | 24-43 | 164 | 30 mm/240 sg | 1.75 mgr/ml |
| | 44-70 | 218 | 18 mm/300 sg | 0.90 mgr/ml |

TABLA Nº 5

QUERATOCONJUNTIVITIS PRIMAVERAL

Estudiamos 74 ojos afectados clinicamente de conjuntivitis primaveral , de edades comprendidas entre 4 y 23 años .

Globalmente , obtuvimos unos valores medios del Test de Schirmer I de 30 milímetros en 100 segundos (un minuto cuarenta segundos) y 0.96 mgr/ml de muramidasa humana .

De igual modo que en las Conjuntivitis Atopica Cronica , y con el mismo objetivo , subdividimos a estos pacientes en dos subgrupos de edad,entre :

1). -4 y 10 años

2). -11 y 23 años

En la Tabla número 6 resumimos los respectivos valores de Test de Schirmer I y muramidasa en los distintos grupos de edad para los enfermos y grupo de controles sanos .

Avisar y col ^(101) , estudian 21 pacientes de edades comprendidas entre 16 y 50 años , en total 42 ojos , obteniendo unos valores medios de muramidasa de 1.4 mgr/ml.

Saari y col ^(102) , estudian 12 ojos afectados de esta patología, hallando unos valores medios de muramidasa humana de 1.75 mgr/ml . en unas edades comprendidas entre 21 y 70 años .

Sen y Sarin ^(103) , valoran muramidasa humana en 34 ojos afectados de esta patología , encontrando unos valores medios de 1.27 mgr/ml en pacientes de edades comprendidas entre menor o igual de quince y treinta años .

La diferencia entre los valores de muramidasa hallados por los autores antes mencionados , puede deberse a que nosotros comparamos los enfermos con sus correspondientes controles para el mismo rango de edad en que nosotros hemos subdividido al grupo patológico .

| | Nº | EDAD | T. SCHIRMER | MURAMIDASA |
|-----------|-----|-------|--------------|-------------|
| CASOS | 38 | 4-10 | 30 mm/77 sg | 1.22 mgr/ml |
| | 36 | 11-23 | 30 mm/162 sg | 0.67 mgr/ml |
| CONTROLES | 78 | 4-10 | 30 mm/19 sg | 2.16 mgr/ml |
| | 104 | 11-23 | 30 mm/281 sg | 3.04 mgr/ml |

TABLA Nº 6



QUERATOCONJUNTIVITIS SECA

La Queratoconjuntivitis Seca , sola o asociada al Síndrome de Sjogren, es un tema ampliamente estudiado desde diversas perspectivas , pero sobre todo , desde la cuantificación del nivel de muramidasa en los sujetos afectados de dicha patología .

Tenemos un total de 78 pacientes afectados de Queratitis Seca sin enfermedad autoinmune asociada , en los cuales , el Test de Schirmer I , nos muestra unos valores medios de 9.77 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) y unos valores medios de muramidasa humana de 0.31 mgr/ml , en un rango de edad comprendido entre 16 y 77 años.

Comparamos éste grupo patológico con sus correspondientes controles, cuyos resultados los resumimos en Tabla número 7

Así mismo , analizamos 62 ojos de pacientes afectados de Queratoconjuntivitis Seca con enfermedad autoinmune asociada , con un rango de edad comprendido entre 17 y 71 años .

El Test de Schirmer I , nos mostró unos valores medios de 19.03 milímetros en 300 segundos (cinco minutos) , y la muramidasa humana hallada por nosotros 0.76 miligramos / mililitros

Comparamos éste grupo patológico con sus correspondientes controles, lo cual resumimos del mismo modo en Tabla número 7

Avisar y col ⁽¹⁰⁴⁾ , toma 16 pacientes con Síndrome seco con enfermedad autoinmune asociada , obteniendo , según él , unos valores normales de muramidasa (1.13 mgr/ml) , en relación con los controles sanos .

deLuise P y col ⁽¹⁰⁵⁾ , muestrean muramidasa en 20 pacientes afectados de Síndrome seco sin especificar , obteniendo unos valores de 0.94 mgr/ml

QCS SIN E. Autoimmune

| | Nº | EDAD | T. SCHIRMER | MURAMIDASA |
|-----------|-----|-------|--------------|-------------|
| CASOS | 32 | 45-52 | 10 mm/300 sg | 0.23 mgr/ml |
| CONTROLES | 130 | 45-52 | 22 mm/300 sg | 1.10 mgr/ml |

QCS CON E. Autoimmune

| | Nº | EDAD | T. SCHIRMER | MURAMIDASA |
|-----------|-----|-------|--------------|-------------|
| CASOS | 12 | 41-50 | 18 mm/300 sg | 0.86 mgr/ml |
| CONTROLES | 130 | 41-50 | 22 mm/300 sg | 1.10 mgr/ml |

TABLA Nº 7

Scharf J y col ¹⁰⁵ , cuantifican muramidasa en 30 pacientes afectados de Síndrome seco sin enfermedad autoinmune asociada , obteniendo unos valores medios de 0.35 mgr/ml , no encontrando diferencias significativas con 19 pacientes afectados de Síndrome seco con enfermedad autoinmune .

Velos P y col ⁸³ , en 10 pacientes afectados de Síndrome seco con enfermedad autoinmune , obtienen unos valores medios de 0.7 mgr/ml .

Como resumen , podemos decir , que nuestros valores no difieren significativamente con los obtenidos por diferentes autores consultados , salvo con Avisar y col ¹⁰⁴ , que obtienen unos valores normales para ellos y con Scharf y col ¹⁰⁵ , cuyos resultados son más bajos que los hallados por nosotros .

QUERATITIS VIRUS HERPES SIMPLEX

Tenemos un total de 33 ojos afectados por virus del herpes simplex , en ninguno de los cuales se demostró afectación ocular bilateral .

Según expusimos en Material y Métodos , clasificamos a estos pacientes según el estadio clínico que presentaban en el momento de su estudio , en

1).-Herpes ocular de forma epitelial con virus replicante (dendrita o geográfica .

2).-Herpes ocular con infiltrado inflamatorio activo .

3).-Herpes ocular con leucoma postherpético .

En Tabla número 8 , exponemos Test de Schirmer I , muramidasa y

| | HFE | HIA | HLP |
|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Nº | 10 | 17 | 6 |
| T. SCHIRMER | 30 mm/210 sg | 30 mm/230 sg | 19 mm/300 sg |
| MURAMIDASA | 0.84 mgr/ml | 0.52 mgr/ml | 0.17 mgr/ml |

TABELA Nº 8

número de casos para cada uno de estos diferentes estadios clínicos .

Del mismo modo , nos planteábamos una serie de preguntas con respecto a estos estadios clínicos :

A.-La existencia o no de diferencias entre estas distintas formas clínicas del herpes ocular .

Los resultados obtenidos , los resumimos en Tabla número 9

B.-La existencia o no de diferencias entre ojo sano y ojo afecto de herpes ocular .

Los resultados quedan expuestos en Tabla número 10

C.-La tercera y última de las cuestiones planteadas , consiste en la existencia o no de diferencias entre estos estadios clínicos con sus correspondientes grupos de controles sanos .

Los resultados los exponemos en Tabla número 11

HERPES FORMA EPITELIAL
HERPES INFLAMATORIO ACTIVO

| | T. SCHIRMER | MURAMIDASA |
|-----|--------------|------------------|
| HFE | 30 mm/237 sg | 0.84 ± 1.9mgr/ml |
| HIA | 30 mm/241 sg | 0.52 ± 0.9mgr/ml |

HERPES FORMA EPITELIAL
HERPES LEUCOMA POSTHERPETICO

| | T. SCHIRMER | MURAMIDASA |
|-----|--------------|------------------|
| HFE | 30 mm/237 sg | 0.84 ± 1.9mgr/ml |
| HLP | 19 mm/300 sg | 0.17 ± 0.2mgr/ml |

HERPES INFLAMATORIO ACTIVO
HERPES LEUCOMA POSTHERPETICO

| | T. SCHIRMER | MURAMIDASA |
|-----|--------------|------------------|
| HIA | 30 mm/241 sg | 0.52 ± 0.9mgr/ml |
| HLP | 19 mm/300 sg | 0.17 ± 0.2mgr/ml |

TABLA Nº 9

HERPES FORMA EPITELIAL

| | OJO SANO | OJO AFECTO |
|-------------|--------------|-----------------------------|
| T. SCHIRMER | 30 mm/158 sg | 30 mm/237 sg |
| MURAMIDASA | 0.49 mgr/ml | 0.84 [±] 1.9mgr/ml |

HERPES INFLAMATORIO ACTIVO

| | OJO SANO | OJO AFECTO |
|-------------|--------------|--------------|
| T. SCHIRMER | 30 mm/259 sg | 30 mm/241 sg |
| MURAMIDASA | 0.50 mgr/ml | 0.52 mgr/ml |

HERPES LEUCOMA POSTHERPETICO

| | OJO SANO | OJO AFECTO |
|-------------|----------------|--------------|
| T. SCHIRMER | 15.6 mm/300 sg | 19 mm/300 sg |
| MURAMIDASA | 0.13 mgr/ml | 0.17 mgr/ml |

TABLA Nº 10

HERPES FORMA EPITELIAL

| | T. SCHIRMER | MURAMIDASA |
|-----------|--------------|----------------|
| CONTROLES | 30 mm/104 sg | 1.80 mgr/ml |
| CASOS | 30 mm/178 sg | 1.20 ± 2mgr/ml |

HERPES INFLAMATORIO ACTIVO

| | T. SCHIRMER | MURAMIDASA |
|-----------|--------------|-------------|
| CONTROLES | 30 mm/50 sg | 2.52 mgr/ml |
| CASOS | 30 mm/214 sg | 0.68 mgr/ml |

HERPES LEUCOMA POSTHERPETICO

| | T. SCHIRMER | MURAMIDASA |
|-----------|--------------|-------------|
| CONTROLES | 30 mm/76 sg | 2.03 mgr/ml |
| CASOS | 20 mm/300 sg | 0.20 mgr/ml |

TABLA Nº 11

Coincidimos con Eylan E y col⁽¹⁰⁷⁾ en los valores de muramidasa obtenidos durante la fase aguda de la enfermedad , la que nosotros denominamos herpes de forma epitelial , ya que los valores medios hallados por nosotros son de 0.84 mgr/ml medido con lisozima humana , frente a 2.83 mgr/ml hallado por los autores mencionados anteriormente , medido con lisozima de huevo , que al extrapolarlos por el factor de corrección , corresponde a 0.86 mgr/ml.

No coincidimos con estos autores , en los valores obtenidos para el ojo sano contralateral , durante la fase aguda de la enfermedad ni durante el periodo de latencia .

Avisar R y col⁽¹⁰¹⁾ y Saari y col⁽¹⁰²⁾ , obtienen unos valores bajos, en el orden de 1.260 mgr/ml , con respecto a los obtenidos por Eylan E⁽¹⁰⁷⁾ y nosotros , tanto durante la fase aguda como en el periodo de latencia .

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- Pensamos que los metodos espectrofotométricos para la cuantificación de MURAMIDASA , son de elección frente a los lisopláticos . Nuestra tecnica , con la modificaciones que hemos aportado , es tan fiable y adecuada como las aceptadas actualmente , pero con la ventaja de no requerir antisueros de MURAMIDASA ni albúmina humana , así como una mayor rapidez de realización (aproximadamente diez minutos) .

2.- La cuantificación de MURAMIDASA lagrimal en sujetos sanos , ha demostrado la no diferencia en razón del sexo o entre los dos ojos de un mismo individuo . La edad fue la variable determinante , encontrándose un incremento progresivo hasta los 24 años , para decrecer posteriormente de forma gradual en las sucesivas décadas .

3.- En los pacientes diagnosticados de Conjuntivitis Atópica Crónica , la cuantificación de MURAMIDASA , mostró una significativa disminución frente a sujetos sanos . Pensamos que una hiposecreción lagrimal subyace en esta conjuntivitis crónica , pudiendo ser la responsable de los síntomas que permanecen , cuando la intensidad de las reacciones de hipersensibilidad van disminuyendo .

4.- En los pacientes diagnosticados de Queratoconjuntivitis Primavera , la cuantificación de MURAMIDASA , mostró una significativa disminución frente a sujetos sanos . Pensamos , que esta hiposecreción , puede condicionar en el futuro , el desarrollo de Queratoconjuntivitis Seca , así como una peor evolución de cualquier proceso que afecte al polo anterior ocular .

5.- En los pacientes diagnosticados de Queratoconjuntivitis Seca , la MURAMIDASA , también mostró valores significativamente menores que los sujetos sano . Dentro de éste grupo diagnóstico , resulta significativo que , cuando la Queratoconjuntivitis Seca , se asocia a otra Enfermedad autoinmune , la afectación secretoria lagrimal , es significativamente menos marcada que en aquellos que no presentaron esta asociación .

6.- En los pacientes diagnosticados de herpes ocular , hemos encontrado que las diversas formas clínicas , mostraron diversos grados de afectación secretoria lagrimal . La más baja , fue la encontrada en la

forma de herpes no activo con leucoma residual , seguido con valores más altos en las formas inflamatorias estromales , y aún superiores , en las formas epiteliales con virus replicantes .

7.- En los pacientes diagnosticados de herpes ocular , el ojo enfermo no mostró , con independencia del estadio clínico en que se encontraba , diferencias significativas al compararlo con el ojo contralateral sano . Sin embargo , al comparar estos ojos en sus diversos estadios con los sujetos sanos , la MURAMIDASA , mostró valores significativamente más bajos en los estadios clínicos de herpes inflamatorio estromal y en las formas no activas con leucomas residuales postherpéticos .

RESUMEN

RESUMEN

El estudio de la cuantificación de muramidasa lagrimal , ha sido el motivo fundamental de nuestra Tesis Doctoral .

En este trabajo , hacemos , en primer lugar , un recuerdo de la secreción lagrimal (anatómico , embriológico , histológico y morfofisiológico) , tanto de la glándula lagrimal principal , como de las glándulas lagrimales accesorias o secundarias . Así mismo , recordamos de forma somera , los diversos métodos de cuantificación de muramidasa lagrimal .

Describimos una nueva metodología de cuantificación de muramidasa lagrimal , basada en técnicas anteriores , pero con una serie de variantes o modificaciones que hemos introducido (tampón , centrifugación etc) , que repercuten favorablemente en el sentido de acortar el tiempo

de realización del ensayo analítico y tener , al menos , la misma sensibilidad y reproductibilidad que la técnicas anteriores .

Con objeto de corroborar dicho método , tomamos muestras de 600 ojos sanos , trescientas personas , ciento cincuenta varones y ciento cincuenta hembras , en los cuales , demostramos que no existen diferencias entre sexos ni entre ojos, siendo la edad , la variable independiente , dependiendo el resto de ella .

Del mismo modo , estudiamos el nivel de muramidasa lagrimal en pacientes afectos de Queratoconjuntivitis Alérgicas en nuestro medio , en sus dos variedades , Queratoconjuntivitis Atópica Crónica y Queratoconjuntivitis Primaveraal .

En los pacientes diagnosticados de Queratoconjuntivitis Atópica Crónica , la muramidasa nos mostró una disminución significativa frente a los sujetos sanos .

Del mismo modo , encontramos unos valores significativamente bajos de muramidasa , en sujetos afectos de Queratoconjuntivitis Primaveraal , así como un claro predominio del sexo masculino sobre el femenino .

Estudiamos así mismo , pacientes diagnosticados de Síndrome Seco , asociado o no a enfermedades autoinmunes .

Encontramos unos valores bajos de muramidasa en ambos grupos patológicos , pero con la particularidad de que la afectación secretoria lagrimal , es más marcada cuando la Queratoconjuntivitis Seca , se asocia a otras enfermedades autoinmunes .

Valoramos el nivel de muramidasa lagrimal en un grupo de pacientes afectos de Queratitis por virus del herpes simplex , en diversos estadios clínicos .

Encontramos que , la afectación secretoria lagrimal más marcada es en la forma de herpes no activo con leucoma residual , seguido de valores mas elevados en la forma inflamatoria estromal y aún más elevadas en la forma epitelial con virus replicantes .

No encontramos diferencias entre ojo enfermo y ojo contralateral sano , con independencia del estadio clínico en que se encuentren .

Al comparar los ojos enfermos en sus diversos estadios clínicos , con los controles sanos , la muramidasa mostró valores muy bajos en el

estadio de herpes inflamatorio estromal y en la forma de herpes con leucoma postherpético .

Este estudio se completa con ciento siete citas bibliográficas .

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- PEREZ LLORCA . J : "Desarrollo embrionario y fetal del ojo humano" .Arch .Soc .Oftal .Hisp-Amer .14;985-993 1954 .
- 2.- BRUNIQUEL . G , VORS . J : "Les reflexes lacrymal et conjunctivaux du feto et neonate" . Nouv.Presse.Med 6:19;1662. 1977 .
- 3.- RENNIE I . G : "Lysozyme distribution in human lacrimal gland and other ocular adnexa". Arch.Ophthalmol 99(10) 1850-1853. 1981 .
- 4.- MASON T . E , PHIFER R . F , SPICER B . B : "An immunoglobulin-enzyme bridge method for localizing tissue antigens". J.Histochem.Cytochem 17;563-569. 1969 .
- 5.- MASON D . Y , TAYLOR C . R : "The distribution of muramidase (lysozyme) in human tissues". J.Clin.Pathol. 28;124-132. 1975 .

- 6.- McCLELLAND B . D , FURTH . R : "In vitro synthesis of lysozyme by human and mouse tissues and leucocytes" *Immunology* 28(6) 1099-114. 1975 .
- 7.- JONES L . T , MARQUIS M . M : "Lacrimal function" . *Am.J.Ophthalmol* 73 : 658-679 . 1972 .
- 8.- ALLEN M , WRIGHT P . REID L : "The human lacrimal gland: A histochemical and organ culture study of the secretory cells" . *Arch.Ophthalmol* 88:493-497. 1972 .
- 9.- GUILLETTE T.E , GREIBNER J.V , ALLANSMITH M.R : "Immunohistochemical localization of human tear lysozyme" . *Arch.Ophthalmol* 99(2) 298-300 . 1981 .
- 10.- HOLLY F.J : "Formation and rupture of the tear film" . *Exp.Eye Res* . 15:515-525 . 1973 .
- 11.- BERTRAND J.P : "El síndrome del ojo seco" . *Ophthalmol News* nº 8 . Septiembre 1983 .
- 12.- WOLF E. : "Anatomy of eye and orbit". Pag. 207-209 . *Plakiston, New York* . 1954 .
- 13.- McDONALD J.E : "Surface phenomena of the tear film" . *Am.J.Ophthalmol* 67 : 56-64. 1969 .

- 14.- BRAUNINGER G.E , SHAH D.O , KAUFMAN H.E : "Direct phisical demonstration of oily layer on tear film surface" .Am.J.Ophthalmol 73:132-134 . 1972 .
- 15.- BROEKHUYSE R.M : "Tear lactoferrin : A bacteriostatic and complexing protein" . Invest Ophthalmol 13 : 550-554 . 1974.
- 16.- HOLLY J.F : "Formation and stability of the tear film" . Int.Ophthalmol.Clin 13 , 1:73-76 . 1973.
- 17.- HOLLY J.F : "The precorneal tear film" . Contact.Intraocular.Lens.Med. J . 4 :134-146. 1978 .
- 18.- HOLLY J.F , LEMP M.A : "Tear physiology and dry eyes". Surv.Ophthalmol 22 :69-87. 1977.
- 19.- MURUBE DEL CASTILLO : "Dacriologia Basica". Ponencia oficial del LVII Congreso de la Soc.Esp.Oftalmol.Las Palmas de Gran Canarias.1981.
- 20.- LAMBERST D.W : "Physiology of the tear film".In :The Cornea:Scientific Foundations and Clinical Practice , edited by Smolin.Boston.Pag 31-42. 1983.
- 21.- THOFT R.A , FRIEND J : "Corneal epithelial glicose utilization". Arch.Ophthalmol. 88:58-62. 1972.

- 22.- FLEMING A.A : "On a remarkable bacteriolitic element found in tissues and secretions". *Proc.R.Soc.Lond. (Biol)* 93:306-317. 1922.
- 23.- SEN D.K , SARIN G.S : "Immunoassay of human tear lysozyme". *Am.J.Ophthalmol.* 90 : 715-718. 1980.
- 24.- CHODIRKER W , TOMASI T.B(Jr) : "Gammaglobulins : quantitative relationships in human serum and non vascular fluids". *Science* 142:1080.1963.
- 25.- ALLANSMITH M. R : "Immunology of the tears". *Int.Ophthalmol.Clin.* 13 , 1 : 47-72. 1973.
- 26.- YAMAMOTO G.K , ALLANSMITH M.R : "Complement in tears from normal humans". *Am.J.Ophthalmol* 88 : 758-763. 1979.
- 27.- FORD L.C , DELANGE R.J , PETTY R.W : "Identification of a non-lysozymal bacterial factor(Beta -lysin)in human tears and aqueous humor". *Am.J.Ophthalmol* 81 :30-39. 1976.
- 28.- HOLLY J.F , LEMP M.A : "Weftability and chemical properties of tear mucoids". *Exp.Eye.Res.* 11: 239-247. 1971.
- 29.- IWATA S . KABASAWA I : "Fractionation and chemical properties of tear mucoids". *Exp.Eye.Res.* 12 :360-367. 1971.

30. - HOLLY J.F , LEMP M.A : "Surface chemistry of the tear film: Implications for dry eye syndromes contacts lenses an ophtalmic polymers". *Cont.Lens.Soc.Am. J* 5: 12-21. 1971.
31. - GIBBSONS R.J , SPINELL D.M SKOBE Z : "Selective adherence as a determinant of the host genic bacteria". *Infect.Immun.* 13:238-243. 1976.
32. - FRANKIN R.M , RICE C.D : "Autoimmune diseases of the conjuntiva. In : *Immunologic disease s of the mucous membranes.Pathology diagnosis and treatment*". Edited by GR.O'Connor.Masson.Pag 109-118. New York.1980.
33. - WILLIAMS R.C GIBBONS R.J : "Inhibition of streptococcal attachment to receptors human bucal epithelial cells by antigenically similar salivary glucoproteins". *Infect.Immun.*11: 711-718. 1975.
34. - BROWN S,I , DERVICHIAN D.G : "The oil of the meibomians glands". *Arch.Ophthalmol.* 82 :537-540. 1969.
35. - BROWN S.I , DERVICHIAN D.G : "Hydrodynamics of blinking". *Arch.Ophthalmol.* 82 :541-544. 1969.
36. - LEMP M.A : "The precorneal tear film : factors in spreading and maintaining a continous tear film over the corneal surface". *Arc.Ophthalmol* 83 :89-95. 1970.

- 37.- LEMP M.A : "Dry eye secondary to mucus deficiency". *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 75 :1223-130. 1971.
- 38.- BENEDETTO D.A , SHAH D.O , KAUFFMAN H.E : "The instilled fluid dynamics and surface chemistry of polimers in the precocular tear film". *Invest Ophthalmol* 14:887-891. 1975.
- 39.- MISHIMA S : "Some physiological aspects of the precorneal tear film". *Arc. Ophthalmol.* 73:233-240. 1965.
- 40.- MASTMAN G.J , BALDES E.J , HENDERSON J.W : "The total osmotic pressure of tears in normal and various pathologic conditions". *Arc. Ophthalmol.* 65:509-515. 1961.
- 41.- MILDER B , WEIL B.A : "The lacrymal systems". *Norwalk. Conn. Appleton-Century-Crofts.* 1983.
- 42.- ALTMAN P.L : "Blood and other body fluids". *Federation of American Society for Experimentale Biology.* Pag 488-490. Washington D.C. 1961.
- 43.- CARNEY L.G , HILL R.M : "Human tear pH". *Arch. Ophthalmol.* 94:821-834 . 1976.
- 44.- SAFSE A.T , BONAVIDA B , STONE F , SERCARZ E.E : "Proteins in human tears. Immuno-electrophoretic patterns". *Arc. Ophthalmol* (Chicago) 81:815-819. 1969.

- 45.- LIOTET S , COHEN N , DIAKTINE DAUMEZON S , CHATELLIER P :
"Determinación del perfil protéico de la lágrima humana y su interés práctico". *Contactologia* 1: 38-40. 1979.
- 46.- ALLANSMITH M : "Immunology of the tears. In HOLLY F .J , LEMP M. A. Editors: The preocular tear film and eye syndromes. *Int. Ophthalmol. Clin.* 13: 47-72. 1973.
- 47.- CARNEY L.G , HILL R.M : " Human tear buffering capacity". *Arch. Ophthalmol* 97: 951-960. 1979 .
- 48.- HORWITZ B.L , CHRISTENSEN G.R , RITZMAN S.R : "Diurnal profiles of tear lysozyme and gamma A globulin". *Ann. Ophthalmol.* 10:75-90. 1978.
- 49.- SEN D.K : "Biological variation of immunoglobulins concentrations in normal human tear related to age and sex". *Acta. Ophthalmol.* 56:439-449. 1978.
- 50.- MANUCCI L.L : "The effect of extended-wear contact lenses on tear immunoglobulins". *Contact. Lens. Assoc. Ophthalmol. J* 10(2):163-168. 1984
- 51.- MONTERO MARCHENA J , MONTERO IRUZUBIETA J , GONZALEZ REINA M. I. PINERO CARRION A : "Concentración de IgA en lagrimas y su relación con la IgA sérica en sujetos normales". *Arch. Soc. Esp. Oftal.* 37:1121-1126. 1977.

- 52.- SCHAEFFER A.J : "Osmotic pressure of the extraocular and intraocular fluids". *Arch. Ophthalmol.* 43:1026-1031. 1950.
- 53.- GILBARD J.F , FARRIS R.L , SANTAMARIA J . II : "Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca". *Arch. Ophthalmol.* 96:677-681. 1978.
- 54.- CALLENDER M , MORRISON P.E : "A quantitative study of human tear proteins before after adaptation to non-flexible contact lenses". *Am. J. Optom. Physiol. Opt.* 51: 939-950. 1974.
- 55.- GASSET A.R : "Tear glucose detection in hyperglycemia". *Am. J. Ophthalmol.* 65: 414-416. 1968.
- 56.- DAUBS J.G : " A comparison of enzyme reagent strips tests for lacrymal glucose". *Am. J. Optom. Physiol. Opt.* 53: 232-240. 1976.
- 57.- JONES L.T : "The lacrymal secretory system and its treatment". *Am. J. Ophthalmol.* 62: 47-60. 1966.
- 58.- GOLDING_WOOD P.H : "Cocodrile tears". *Br. Med. J.* 1:1518-1522. 1963.
- 59.- JACKLIN H.N : "The gusto-lacrimal reflex". *Am. J. Ophthalmol.* 61:1521-1530. 1966.

- 60.- DE HAAS E : "Lacrimal gland reponse to parasympathicomimetics after parasympathetic denervation". *Arch. Ophthalmol.* 64:34-50. 1960.
- 61.- HANSON J , FIKENTSCHER R , ROSEBUG B : "Schirmer test of lacrimal secretion its clinical importance". *Arch. Otolaryngol.* 101:293-300. 1975.
- 62.- LAMBERTS D.W , FOSTER C.S , FERRY H.D : "Schirmer test after topical anesthesia and the tear meniscus height in normal eyes". *Arch. Ophthalmol.* 97: 1082-1090. 1979
- 63.- LEMP M.A , HAMIL J.R : "Factors affecting the tear film breakup in normal eye". *Arch. Ophthalmol.* 89: 103-110. 1973.
- 64.- JONES L.T , MARQUIS M.M : "Lacrimal function". *Am. J. Ophthalmol.* 73: 658-664. 1972 .
- 65.- ZAPPIA R , MILDER B : "Lacrimal drainage function. I. The Jones fluoresceins test". *Am. J. Ophthalmol.* 74: 154-159. 1972.
- 66.- ZAPPIA R , MILDER B : "Lacrimal drainage function. II. The fluorescein eye disappearance test". *Am. J. Ophthalmol.* 74: 160-165. 1972.
- 67.- APT L , CULLEN B.F : "Newborns do secrete tears". *JAMA* 189:951-957. 1964.

- 68.- PATRICK R.K : "Lacrimal secretion in full-term and premature babies". *Trans. Ophthalmol. Soc. UK. Citado en Am. J. Ophthalmol* 79:713-720. 1975
- 69.- ROYER J , ADENIS J.P , BERNARD J.A , METAIREAU J.P , RENY A : "L'appareil lacrymal". Ed. Soc. Fran. D'ophtal. Masson. Paris. 1982.
- 70.- DOANE M.G : "Blinking and the mechanics of the lacrimal drainage system". *Ophthalmology* 88 : 844-850. 1981.
- 71.- HILDITCH T.C , KWOK C.S , AMANAT L.A : "Lacrimal scintigraphy". I. Compartamental analysis of data". *Br. J. Ophthalmol.* 67:713-719. 1983.
- 72.- HILDITCH T.C , KWOK C.S , AMANAT L.A : "Lacrimal scintigraphy .III. Physiological aspect of lacrimal drainage". *Br. J. Ophthalmol.* 67:729-736. 1983.
- 73.- FRIEDLAND B.R , ANDERSON D.R , FORSTER R.K : "Non-lysozyme antibacterial factors in human tears". *Am. J. Ophthalmol.* 74: 52-60 . 1972.
- 74.- FORD L.C , DELANGE R.J , PETTY R.W : "Identification of a non-lysozymal bactericidal factor(beta-lysin)in human tears and aqueous humor". *Am. J. Ophthalmol* 81: 30-39. 1976.
- 75.- JOLLES P , ZOWALL H , JAUREGUI-ADELL J , JOLLES J : "Nouvelle methode chromatographique de preparation des lysozymes". *J. Chromatog.* 8:263-290. 1962.

76.- BONAVIDA B , SAPSE T.A , SERCARZ E.E : "Human tear lysozyme I.Purification , physicochemical and immunochemical characterization". *J.Lab.Clin.Med.* 70(6) 951-962. 1967.

77.- BONAVIDA B , SAPSE T.A : "Human tear lysozyme II.Quantitative determination with standard Schirmer strips". *Am.J.Ophthalmol.* 66(1)70-80. 1968.

78.- RONEN D , EYLAN E , ROMANO A , STEIN R , MODAN M : "A spectrophotometric method for quantitative determination of lysozyme in human tear:description and evaluation of the method and screening of 60 healthy subjects". *Invest.Ophthalmol* 14(6) 479-484. 1975.

79.- MACKIE A.I , SEAL V.D : "Quantitative tear lysozyme assay in units of activity per microlitre". *Br.J.Ophthalmol.* 66(1)70-74. 1976.

80.- MORSKY P , AINE E : "Determination of lysozyme in tears by immunoturbidimetric and optimised kinetic bacteriolytic method". *Clin.Chim.Acta.* 129(2)201-209. 1983.

81.- GRABNER G , FORMANECK L , DORDA W , LUGER T : "A comparison of electro-immunodiffusion , radial immunodiffusion and a spectrophotometric assay". *Graefes.Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 218(5) 265-270. 1982.

82.- van BIJSTERVELD P.O : "Standardization of the lysozyme test for a commercially available medium". *Arch.Ophthalmol.* 91:432-434. 1974.

- 83.- VELOS P , CHERRY M.H , MILLER D : "An improvised method for measuring human tear lysozyme concentration". *Arch.Ophthalmol.* 103(1) 31-33. 1985.
- 84.- SEAL V.D , MACKIE A.I , COAKES L.R , FAROOQ B : "Quantitative tear lysozyme assay: a new technique for transporting specimens". *Br. J. Ophthalmol.* 64(9)700-704. 1980.
- 85.- MAEDA K , KAZUHIKO I , YAMAGUCHI N : "A simple lysoplate method of lysozyme determination with samples dried on filter paper". *Clin. Chim. Acta.* 100(2) 175-181. 15 Jan. 1980.
- 86.- COPELAND R.J , LAMBERTS W.D , HOLLY J.F : "Investigation of the accuracy of tear lysozyme determination by the quantiplate method". *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 22(1) 103-110. 1982.
- 87.- JOLLES P , CHARLEMAGNE D , PETIT J.F , MARIE A , JOLLES J : "Biochimie compare des lysozymes". *Bull. Soc. Chim. Biol.* 47:2221-2240. 1965.
- 88.- JOLLES J , JAUREGUI-ADELL J , BERRIER I , JOLLES P : "La structure chimie du lysozyme de blanc d'oeuf de poule: etude detaille". *Biochim et Biophys Acta.* 78:668-675. 1963.
- 89.- CANFIELD R.E : "The aminoacid sequence of egg-white lysozyme". *J. Biol. Chem.* 238:2698-2710. 1963.

90. - BLAKE C.C.F , KOENING D.F , MAIR G.A , NORTH A.C.T , PHILLIPS D.C, SARNA V.R : "Structure of hen egg-withe lysozyme. A three dimensional fourier synthesis at 2 A resolution". *Nature* 206:757-781. 1965.
91. - LIOTET S , REVEILLEAU J : "Etude des larmes humains par electrophorese et par immunoelectrophorese". *Ann.Oculist.*198:12-19. 1965.
92. - MANCINI G , CARBONERA A.O , HEREMANS J.F : "Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusions". *Int. J. Immunochem.*2:235-242. 1965.
93. - SAPSE T.A , BONAVIDA B , STONE W.Jr , SERCARZ E.E : "Human tear lysozyme III. Preliminary study on lysozyme levels in subjects with smog eye irritation". *Am. J. Ophthalmol.*66:76-81. 1968.
94. - REAGAN E : "The lysozyme content of tears". *Am. J. Ophthalmol.*33:600-605. 1950.
95. - AINE E , MORSKY P : "Lysozyme concentration in tear- assesment of reference values in normal subjects". *Acta Ophthalmol (Copenh)* 62(6) 932-938. Dec.1984.
96. - MORSKY P : "Turbidimetric determination of lysozyme with micrococcus lysodeikticus cells: reexamination of reaction conditions". *Anal. Biochem.*128:77-85 1983.

97. - STUCHELL N.R , FELDMAN J.J , FARRIS L.R , MAUCHE D.I : "The effect of collection technique on tear composition". *Invest.Ophthalmol.Vis.Scie.* 25;374-377. Mar.1984.
98. - van BIJSTERVELD P.O : "Diagnostic test in the sicca syndrome". *Arch.Ophthalmol.* 10-14. 1969.
99. - van BIJSTERVELD P.O : "The lysozyme agar diffusions test in the sicca syndrome". *Ophthalmologica.* 167;429-432. 1973.
100. - van BIJSTERVELD P.O , MANSOUR H.K : "Lysozyme concentration in reflex and basic secretions". *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol* 221(3)130-132. 1983 .
101. - AVISAR R , MENACHE R , SHAKED P , SAVIR H : "Lysozyme content of tears in some external eye infections". *Am.J.Ophthalmol.* 92:555-558. 1981
102. - SAARI M.K , AINE E , POSZ A , KLOCKARS M : "Lysozyme content of tears in normal subjects and in patients with external eye infections". *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 221:86-88. 1983.
103. - SEN K.D , SARIN S.G : "Immunoassay of tear lysozyme in conjunctival diseases". *Br.J.Ophthalmol.* 66:732-735. 1982.
104. - AVISAR R , MENACHE R , SHAKED P , RUBINSTEIN J , MACHTEY I , SAVIR H : "Lysozyme content of tears in patients with Sjogren syndrome and rheumatoid arthritis". *Am.J.Ophthalmol.* 87:148-151. 1979.

105.- deLUISE P.V , TABBARA F.K : "Quantitation of tear lysozyme levels in dry eye disorders".Arch.Ophthalmol.101(4)634-635. 1983.

106.- SCHARF J , MESHULAM T , OBEDANU N , NAHIR M , ZONIS S , MERZBACH D : "Lysozyme concentration in tears of patients with sicca syndrome".Ann.Ophthalmol.14(11)1063-1064. 1982.

107.- EYLAN E , RONEN D , ROMANO A , SMETANA O : "Lysozyme tears levels in patients with herpes simplex virus eye infections".Invest Ophthalmol.Vis.Scie 16(9) 850-853. 1977.


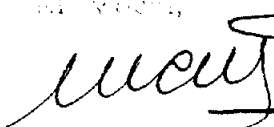

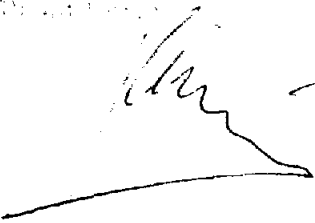
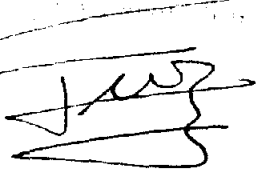
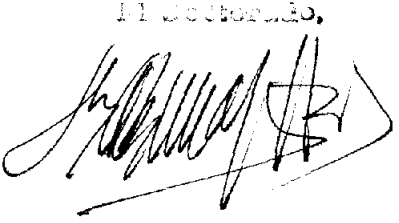
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los doctores firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de

de Antonio Bouarguez Moreno
sobre Cuantificación de mucinidosos lagrimales en Patología
del segmento anterior ocular:

concediéndole la calificación de Apto "cum laude"

Sevilla, 22 de Diciembre 1989.

| | | |
|--|--|---|
| El Vicedecano, | El Vicedecano, | El Vicedecano, |
|  |  |  |
| El Decano, | El Decano, | El Decano, |
|  |  |  |