



*UNIVERSIDAD DE SEVILLA. FACULTAD DE
FARMACIA.*



DIAGNÓSTICO Y ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME DEL OJO SECO



STELLA GONZÁLEZ DE LA PEÑA PUERTA.

DOBLE GRADO FARMACIA, ÓPTICA Y OPTOMETRÍA.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA. FACULTAD DE
FARMACIA



TRABAJO FIN DE GRADO

Doble Grado en Farmacia y Óptica y Optometría

Semana 2-6 Julio 2018

**Diagnóstico y abordaje terapéutico del Síndrome
del Ojo Seco**

Revisión bibliográfica

Departamentos de Farmacología y Oftalmología

Tutores: María Álvarez de Sotomayor Paz

Estanislao Gutiérrez Sánchez

Stella González de la Peña Puerta

RESUMEN

El síndrome del ojo seco (SOS) es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, se acompaña de síntomas oculares y en cuya etiología intervienen la inestabilidad e hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y daño de la superficie ocular y alteraciones neurosensoriales. La prevalencia global de esta enfermedad varía entre un 5-50%, siendo más común en la población de edad avanzada y de sexo femenino. En los niños y jóvenes es menos prevalente esta patología, pero en estos casos se cree que puede estar relacionado con el uso de dispositivos digitales.

La hiperosmolaridad y la inestabilidad lagrimal son los dos mecanismos principales presentes en la fisiopatología del ojo seco. En el SOS se genera un círculo vicioso de hiperosmolaridad, inflamación e inestabilidad de la película lagrimal.

La clasificación etiopatogénica más actualizada divide el SOS en tres tipos: acuodeficiente, evaporativo o mixto.

Para el diagnóstico de esta enfermedad, hay numerosas pruebas que evalúan la calidad y cantidad lagrimal, así como la inflamación, osmolaridad lagrimal y sintomatología del paciente. Las pruebas básicas recomendadas son el uso de cuestionarios para evaluar la sintomatología del paciente, el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo, la tinción de la superficie ocular para evaluar el daño y la medida de la osmolaridad lagrimal.

En cuanto al tratamiento, existen diversas opciones disponibles: lágrimas artificiales, antiinflamatorios (ciclosporina A y corticoides), suero autólogo, secretagogos, antibióticos y en los casos graves se puede recurrir a las estrategias quirúrgicas. Las lágrimas artificiales son la base del tratamiento del SOS; lubrican la superficie ocular, pueden reducir la osmolaridad y sustituyen componentes de las lágrimas.

El uso de suplementos nutricionales de ácidos grasos para mejorar la sintomatología del ojo seco actualmente está en estudio. Las últimas investigaciones sobre su uso exponen que no suponen beneficio en la clínica del paciente con ojo seco.

Palabras clave: ojo seco, lágrima, fisiopatología, hiperosmolaridad, diagnóstico y tratamiento.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
Definición.....	5
Estructura película lagrimal.....	7
Fisiopatología.....	9
Clasificación.....	10
Epidemiología.....	13
Factores de riesgo.....	14
OBJETIVOS.....	16
METODOLOGÍA.....	16
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	17
1. Diagnóstico.....	17
2. Tratamiento.....	26
CONCLUSIONES.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición síndrome del ojo seco

El síndrome del ojo seco (SOS) es una alteración ocular cada vez más común en la población. En las últimas tres décadas se ha visto que la prevalencia de esta alteración está aumentando considerablemente. Los estudios de prevalencia del SOS se han visto dificultados debido a la ausencia de una definición estandarizada para esta alteración ocular. A esta dificultad se le añade la diversidad en la distribución natural de la condición y la discrepancia existente entre signos y síntomas.

El ojo seco se definió en primer lugar como una alteración o desorden y actualmente, ya es considerado una enfermedad multifactorial. La primera definición publicada por el Instituto Nacional del Ojo en 1995, describió el ojo seco como un desorden, siendo la definición del mismo la siguiente:

“Es un desorden de la película lagrimal debido a la deficiencia de lágrimas o la excesiva evaporación de lágrimas que causa daño a la superficie ocular interpalpebral y se asocia con síntomas de incomodidad ocular” (Craig et al., 2017).

Más tarde, en 2007 se publicó la definición de ojo seco por la Sociedad de Película Lagrimal y Superficie Ocular (TFOS: Tear Film & Ocular Surface Society) basada en los síntomas y signos que provocaba la sequedad ocular. Cabe destacar que en esta nueva definición, fue considerado como una enfermedad y no sólo como una alteración. Según esta publicación de TFOS, el ojo seco se definió como una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que provocaba síntomas de incomodidad, alteraciones visuales e inestabilidad de la película lagrimal, dañando así la superficie ocular. Además se añadió la presencia de mayor osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular (Craig et al., 2017).

En esta nueva definición se enfatizó en la importancia de los síntomas asociados a la sequedad ocular y en la hiperosmolaridad de la película lagrimal. Ésta es provocada por la inestabilidad de la película lagrimal, lo que provoca lesiones osmóticas epiteliales e inflamación. En la lágrima normal hay un balance de secreción y evaporación. En el SOS se produce el aumento de la osmolaridad por disminución de la secreción de agua o por aumento de la evaporación (Figura 1). La hiperosmolaridad provocaría la inflamación de la superficie ocular y la posterior cascada inflamatoria del SOS. Los pacientes sin SOS presentan unos valores de osmolaridad de 302 +/- 8 mOsm/L, los que presentan ojo seco leve-moderado 315 +/- 10 mOsm/L y aquellos

con grados más severos de síndrome seco presentan valores de 336 ± 22 mOsm/L (Potvin et al., 2015; Sullivan et al., 2010).

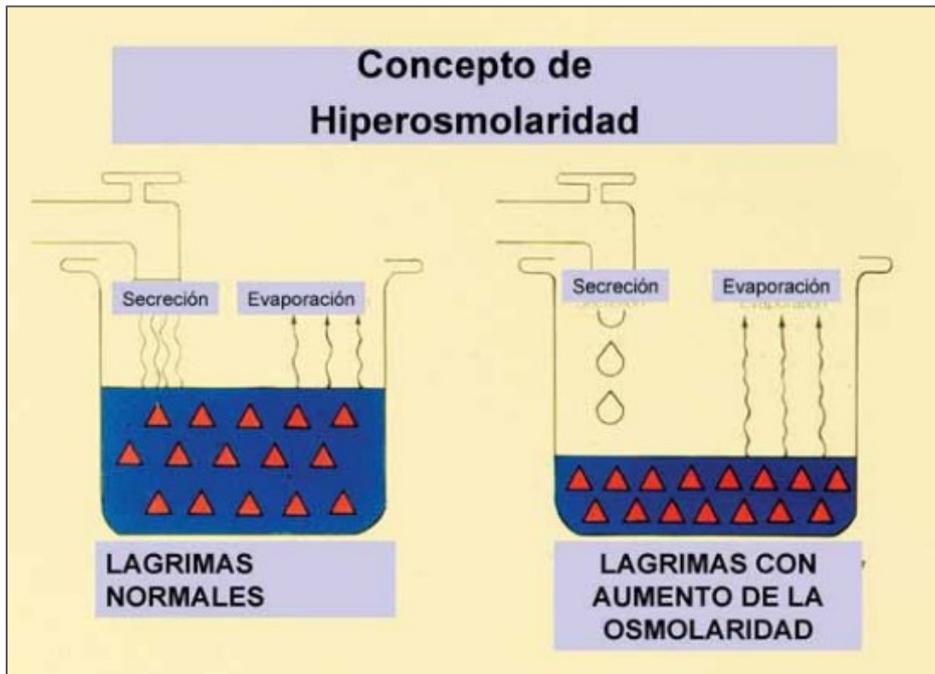


Figura 1- Concepto de hiperosmolaridad ocular (Merayo, 2008).

Estudios in vitro han demostrado que estos niveles de hiperosmolaridad activan diferentes proteínas quinasas e incrementan la producción de interleucinas 6 y 8 y otros factores proinflamatorios (Brocker et al., 2012).

Actualmente, tras la revisión de los aspectos importantes de las anteriores definiciones citadas, según el taller de ojo seco del TFOS de 2017, el síndrome de ojo seco se define como “una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por la pérdida de homeostasis de la película lagrimal y acompañada de síntomas oculares, en los que la inestabilidad y la hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y el daño de la superficie ocular y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos” (Craig et al., 2017).

1.2 Estructura de la película lagrimal

El globo ocular se encuentra en contacto con el medio ambiente a través de la superficie ocular la cual está constituida por el epitelio corneal y la conjuntiva bulbar lubricados por la película lagrimal. Los párpados protegen con sus movimientos, ayudando a distribuir y hacer circular la lágrima. Esta fina película es la que permanece en contacto directo con el exterior actuando como barrera de protección del ojo frente a agentes externos y manteniendo la córnea y conjuntiva en buen estado.

El sistema que mantiene a la lágrima es el aparato lagrimal, que a su vez presenta componentes secretores, excretores y de distribución. El componente secretor es el que aporta la lágrima acuosa, los lípidos y el moco. Estos tres elementos son los que integran las tres capas existentes en la película lagrimal, de exterior a interior: capa lipídica, capa acuosa y capa mucosa (Figura 2).

La capa lipídica o capa oleosa es la capa más superficial de la lágrima, se forma sobre la capa acuosa de la película lagrimal. Esta capa contiene ésteres de colesterol y lípidos polares que proceden de las secreciones oleosas de las glándulas de Meibomio principalmente, y las glándulas accesorias sebáceas (glándulas de Zeiss y Moll). Las glándulas de Meibomio se distribuyen a lo largo del borde del párpado. Esta capa forma una barrera sobre los bordes palpebrales impidiendo así que se derrame la lágrima continuamente sobre la piel. La capa lipídica tiene gran interés ya que disminuye la velocidad de evaporación de la capa acuosa de la película lagrimal. Además lubrica los párpados durante el movimiento de parpadeo y también estabiliza la lágrima evitando que ésta se derrame a través del borde palpebral inferior. Es una capa fina y delgada cuyo espesor varía entre 0,1 y 0,2 μm .

La capa acuosa es la capa intermedia de la lágrima. Se encuentra situada entre la capa lipídica (superficial) y la capa mucínica (interna). Esta capa es secretada por la glándula lagrimal principal y las glándulas accesorias de Krause y de Wolfring. En esta capa acuosa nos encontramos disueltos electrolitos como el sodio y cloro en alta concentración que dan lugar a una osmolaridad determinada, que posee gran importancia para la hidratación corneal. También hay presencia de iones bicarbonato y carbonato que contribuyen a mantener y regular el pH. Cabe destacar la existencia de proteínas como la lisozima con acción antiinfecciosa al igual que diferentes tipos de inmunoglobulinas cuya acción es defensiva frente a infecciones. La función más importante de esta capa es el suministro de oxígeno al epitelio de la córnea, esencial para su metabolismo. Además, como ya se ha mencionado,

posee sustancias con acción antiinfecciosa como la lisozima. Los pacientes con problemas de sequedad ocular, tienen menor proporción de estas sustancias en su lágrima y por ello son más propensos a infecciones. El espesor de esta capa es mucho mayor que las dos capas que la delimitan y oscila entre 6,5-10 μm .

Por último, más internamente se encuentra la capa mucosa, constituida por filamentos mucosos que actúan como lubricantes. Este moco, constituido por proteínas con alto grado de glicosilación, es secretado por células caliciformes de la conjuntiva y también por las criptas de Henle y las glándulas de Manz. El moco se adsorbe sobre la superficie del epitelio corneal y la conjuntiva, y adopta el aspecto con relieve de las microvellosidades de las células epiteliales superficiales que cubre. Como ya se ha mencionado anteriormente, los filamentos de moco lubrican la superficie favoreciendo así el movimiento de parpadeo. El moco contribuye a la estabilidad de la película lagrimal y además protege también al ojo de cuerpos extraños gracias a la superficie resbaladiza de esta capa. El moco disuelto en la fase acuosa favorece la dispersión y extensión de la lágrima de forma uniforme y regular. Esta capa permite que el epitelio corneal se encuentre correctamente humedecido a pesar de ser la más delgada con un espesor comprendido entre 0,02 y 0,04 μm .

Gracias a estas tres capas de la película lagrimal, ésta se extiende adecuadamente por la superficie corneal. Pero además de que estas tres capas se encuentren en condiciones fisiológicas normales, es necesario que el movimiento de parpadeo sea normal y completo y que exista epitelio normal para la adsorción de mucina sobre sus células superficiales (Garg, 2008).

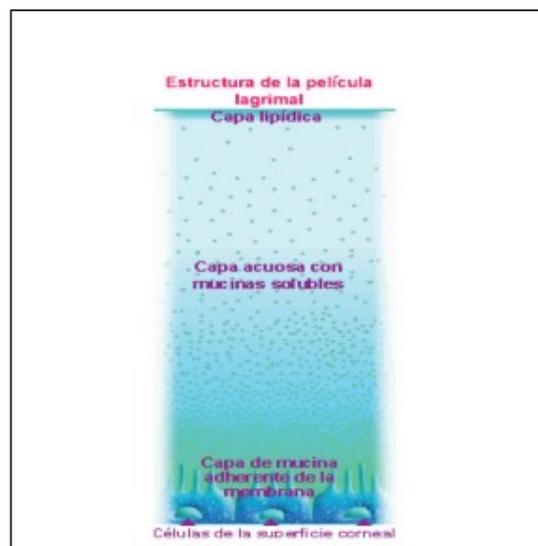


Figura 2- Estructura de la película lagrimal (Mayorga, 2008).

1.3 Fisiopatología del ojo seco

Para comprender el abordaje terapéutico de esta enfermedad, es necesario conocer la fisiopatología de la misma y los factores que pueden provocarla.

El fenómeno de formación de la película lagrimal se basa en la humectabilidad. Para que ésta sea completa, la tensión superficial de la capa acuosa de la lágrima en la interfase con el epitelio debe ser menor que la tensión superficial del epitelio expuesto. Por ello si se modifica la tensión superficial, la lágrima no se extenderá de forma adecuada sobre la superficie ocular. La capa mucosa es la responsable de mantener una tensión superficial adecuada y estable. Si se produce el fenómeno de hiperosmolaridad, se acumula moco y se destruyen las células mucosecretoras de esta capa. Esto provoca que se eleve la tensión superficial y con ello disminuya la adherencia de la película lagrimal a la superficie y generando un círculo vicioso de elevación de la tensión superficial, osmolaridad, descamación celular, activación del proceso de inflamación y aparición de respuesta y fenómenos inmunológicos (Fraile, 2010).

Como se muestra en la Figura 3, algunos factores como la alergia o el uso de lentes de contacto pueden provocar inestabilidad en la película lagrimal lo que da lugar a descamación celular y alteración de las células mucosecretoras, lo que genera activación de mediadores de la inflamación. Además, en estas condiciones, se produce alteración de los nervios con el consiguiente bloqueo de los reflejos y disminución de la secreción lagrimal, lo que provoca hiperosmolaridad y de nuevo activación de la inflamación. Algunas alteraciones en los párpados como la blefaritis, elevan la tasa de evaporación de la lágrima generando hiperosmolaridad. También la edad y algunos fármacos sistémicos provocan disminución de la secreción lagrimal u otras enfermedades oculares palpebrales que provocan hiperosmolaridad y el consiguiente círculo vicioso. Los procesos de cirugía refractiva también causan problemas de sequedad ocular por los mecanismos mencionados anteriormente (Fraile, 2010).

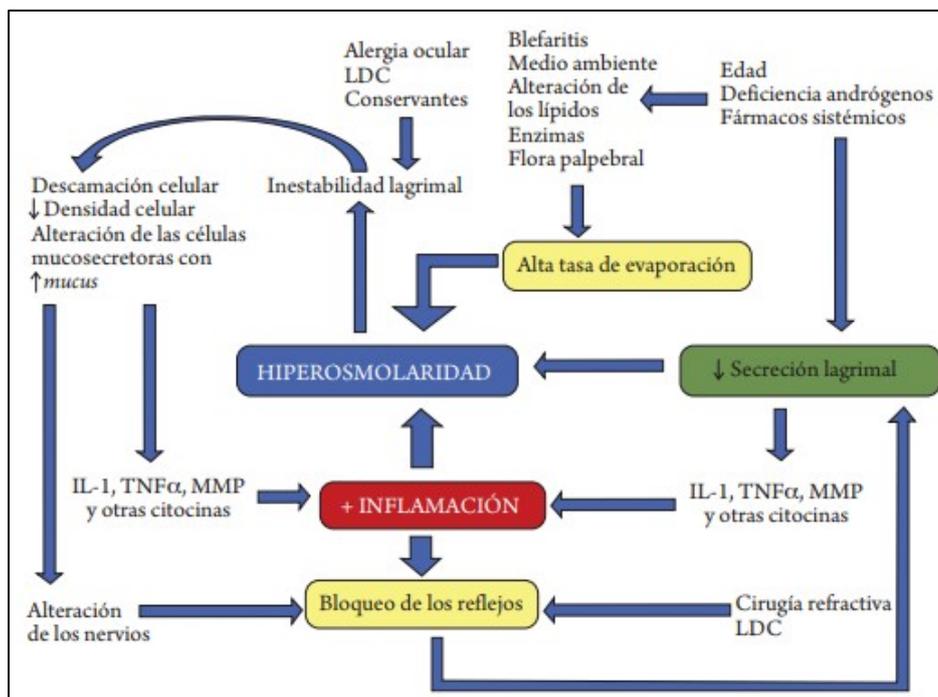


Figura 3- Fisiopatología del ojo seco (Fraile, 2010).

1.4 Clasificación del ojo seco

Para poder establecer un diagnóstico, pronóstico y tratamiento adecuado de los pacientes es necesario clasificar esta patología. Se ha establecido la triple clasificación del ojo seco, ideada por el Dr. J. Murube y se basa en tres parámetros: etiopatogenia, glándulas afectadas y severidad de la afectación ocular (Murube, 2008).

Según la **etiopatogenia**, el ojo seco puede ser: etario (relacionado con la edad y el envejecimiento), hormonal (de origen endocrino, producido por el envejecimiento biológico o por modificación en las secreciones de andrógenos, estrógenos o prolactina), farmacológico (provocada por fármacos sistémicos como antidepresivos, ansiolíticos, anticolinérgicos que tienen efecto hiposecretor exocrino), inmunopático (provocado por enfermedades autoinmunes), hiponutricional (producidos generalmente por falta de vitamina A o falta de ácidos grasos en la dieta), disgenético (por alteraciones de genes o congénito), adenítico (ojo seco inflamatorio infeccioso o alérgico), traumático (por agresión mecánica, química o física), neurológico (modificación de la secreción lagrimal por alteraciones en la estimulación nerviosa) y tantálico (aquel en el que la lágrima es normal o incluso excesiva, pero la superficie ocular permanece seca, por ejemplo los casos de parálisis palpebral).

Según las **glándulas afectadas**, el ojo seco puede estar causado por acuodeficiencia, lipodeficiencia, mucindeficiencia, epitelopatía o por deficiencias exocrinas no lagrimales. El ojo seco acuodeficiente se produce por insuficiencia secretora de las glándulas lacrimales principales y accesorias. En el caso de lipo-deficiencia, la afectación es a nivel de las glándulas de Meibomio principalmente, aunque también a alteraciones de las glándulas de Zeiss del borde del párpado y alteraciones de la secreción del componente graso de las glándulas de Moll. La deficiencia mucínica se produce por alteración de las células caliciformes principalmente, aunque también puede darse por daño en las glándulas lacrimales que producen secreción mucínica en menor medida. El ojo seco producido por epitelopatía corneo- conjuntival, puede ser debido a una epitelopatía primaria o secundaria. En el caso de la primaria los problemas o daños corneales, no se relacionan con la secreción dacrioglandular pero impiden la formación de una correcta película lagrimal. En cambio en la epitelopatía secundaria, una acuodeficiencia, lipodeficiencia o mucindeficiencia lacrimales debidas a una disfunción de las dacrioglandulas provoca daño en el epitelio corneal agravando la sequedad ocular. Por último, el ojo seco también puede ser producido por deficiencias exocrinas no lagrimales como sequedad de boca, nariz, vagina o garganta.

Según la **severidad** de la afectación ocular, se pueden distinguir tres grados: leve, medio y grave. Esta clasificación se basa en signos y síntomas de los pacientes y en el examen de la superficie ocular empleando una lámpara de hendidura.

La mayor parte de síndromes de ojo seco, comienzan por un grado leve. Se distinguen dos tipos de grado leve, aunque en ambos el paciente no es consciente de que presenta esta patología ocular. En el denominado grado 1-minus, el paciente sólo presenta síntomas de sequedad ocular en condiciones de sobreexposición como es el caso de uso de lentes de contacto, presencia de viento fuerte, aires acondicionados, cansancio físico o ambientes excesivamente secos. Estas condiciones agresivas no provocarían ojo seco en pacientes normales (sin patología de ojo seco). Cuando el síndrome avanza, los pacientes ya se encuentran en el grado 1 de gravedad propiamente dicho. En este grado los pacientes presentan síntomas en ambientes normales. Los síntomas más comunes son: sensación de sequedad, picor, sensación de raspado, fotofobia y BIVA (Blinking-improved Visual Acuity: Agudeza visual que mejora de forma intermitente). El BIVA es uno de los síntomas más destacados en el grado leve. El BIVA se produce debido a un tiempo de rotura lagrimal bajo del paciente, que provoca la pérdida de la regularidad de la película lagrimal y visión borrosa hasta

que el paciente recupera su agudeza visual gracias a parpadear repetitivamente varias veces. No se observan signos biomicroscópicos en este grado de severidad.

Los pacientes con grado 2 o medio, refieren los síntomas descritos anteriormente. Además, presentan signos detectables a través de la lámpara de hendidura como son erosiones epiteliales, queratopatía punteada, legaña o tiempo de rotura lagrimal bajo. Estos signos son reversibles, es decir, si son tratados adecuadamente pueden desaparecer temporalmente. Generalmente los pacientes con ojo seco alcanzan grados leves o medios.

Los pacientes con grado 3 o grave, además de tener los síntomas de sequedad ocular, presentan signos visibles y detectables en la lámpara de hendidura que son permanentes. Los más comunes son: úlceras corneales, neovascularización corneal, nefelios (pequeña mancha blanquecina en la córnea) o leucomas. Se distingue un grado 3-plus que se da en los casos en que la agudeza visual queda disminuida permanentemente debido a las secuelas que ha provocado el ojo seco (Murube, 2008). En el último taller de ojo seco (Dry Eye Workshop) se presentó un algoritmo de decisión clínica en el que se clasifica el ojo seco según los síntomas y signos que presenta en el paciente (Craig et al., 2017). Se muestra a continuación (Figura 4)

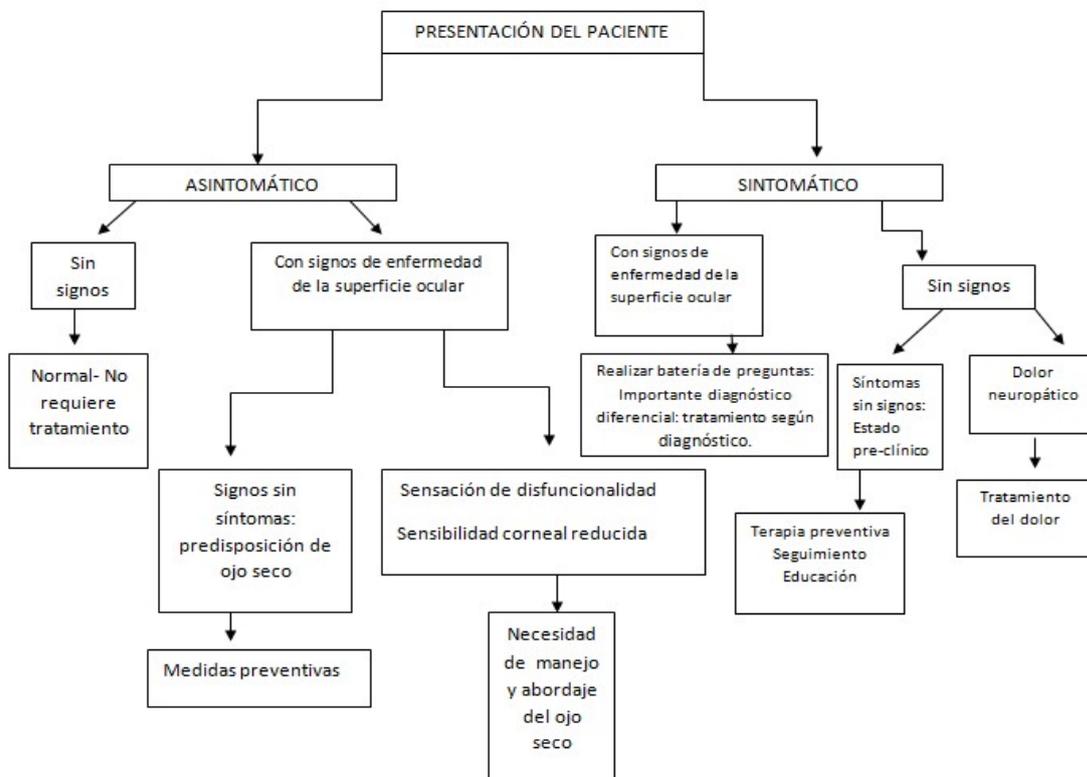


Figura 4- Clasificación del ojo seco según síntomas y signos (Craig et al., 2017).

La figura 4 muestra un algoritmo de decisión clínica que comienza con la evaluación de los síntomas y posteriormente de los signos que se presentan en el paciente. El SOS muestra síntomas y signos que pueden diferenciarse de otro tipo de enfermedad de la superficie ocular, a través de una batería de preguntas que serán expuestas en el apartado de discusión. Los pacientes sintomáticos sin signos clínicos demostrables no pertenecen al grupo de síndrome de ojo seco, pero se diferencian en ojo preclínico seco o dolor neuropático. En los casos de ojo seco preclínico sería recomendable seguir unas pautas preventivas y educar al paciente. En cuanto al dolor neuropático, habría que proceder al tratamiento del mismo. Por el contrario, los pacientes asintomáticos que exhiben signos se diferencian en pacientes con sensibilidad corneal reducida, o aquellos con signos, que están en riesgo de desarrollar ojo con el tiempo o por ejemplo el caso de pacientes expuestos a cirugía refractiva que serán propensos a padecer ojo seco.

También en el mismo taller de ojo seco se expuso una clasificación etiológica que diferencia entre ojo seco evaporativo, ojo seco acuodeficiente y mixto. Ambas etiologías no son mutuamente excluyentes, es decir, se pueden dar ambas a la vez. La deficiencia acuosa describe afecciones que afectan a la glándula lagrimal, mientras que el ojo seco evaporativo se entiende que ocurre con afecciones que afectan el párpado o a la superficie ocular (Craig et al., 2017).

El ojo seco acuodeficiente se puede clasificar en ojo seco Sjögren o no Sjögren. El ojo seco Sjögren es aquel asociado a enfermedades sistémicas como son: artritis reumatoide, lupus eritematoso, cirrosis biliar primaria o esclerosis. El ojo seco de tipo no Sjögren puede estar provocado por deficiencia intrínseca de la glándula lagrimal, inflamación o infiltración de la glándula lagrimal, obstrucción de la glándula lagrimal, insuficiencia de la unidad funcional lagrimal (hiposecreción) o puede estar relacionado con la edad.

El ojo seco evaporativo puede estar provocado por enfermedades en las glándulas de Meibomio que pueden ser causadas por problemas en los párpados como blefaritis o alteraciones del cierre de los párpados o pueden ser causadas por alteraciones en la superficie ocular como alergias o deficiencia de vitamina A (Bron et al., 2017).

1.5 Epidemiología del ojo seco

El ojo seco es una patología con una prevalencia muy variable dependiendo de la población estudiada y de los criterios diagnósticos utilizados. La prevalencia global de esta enfermedad

varía entre un 5-50%. Distinguiendo entre signos y síntomas, la prevalencia de signos de la enfermedad es más alta que de síntomas de la misma. La presencia del síndrome de ojo seco, aumenta con la edad y es más común en mujeres que en hombres, aunque esta diferencia solo es apreciable y significativa con la edad. Además, parece ser más frecuente esta patología en poblaciones asiáticas que en las caucásicas, según los estudios presentados en DEWS II. A pesar de que el SOS es menos común en jóvenes, se ha notificado una alta tasa de prevalencia en sujetos más jóvenes y en escolares, lo que sin duda plantearía la realización de más estudios en este grupo de edad y la evaluación de posibles factores de riesgo, como el uso de dispositivos digitales como el ordenador o el móvil que provocan una disminución en el parpadeo debido a un incremento de la atención, que conlleva a una mayor evaporación de la lágrima (Stapleton et al., 2017).

1.6 Factores de riesgo

Son muy variados y diferentes los factores de riesgo que pueden provocar sequedad ocular. Se muestran en la tabla 1.

Consistentes	Indicativos	Inciertos
Edad avanzada	Asiáticos	Tabaco
Mujer	Hispanos	Alergia
Enfermedad del tejido conjuntivo	Medicación: betabloqueantes, antiserotoninérgicos, isotretionina	Pantallas
Artritis	Quimioterapia	Lectura
Déficit de vitamina A	Humedad baja	Alteración del sueño
Radiación	Disfunción ovárica	Enfermedades: gota, osteoporosis
Hepatitis C	Sida	Enfermedad palpebral: entropión, ectropión, sinbléfaron, lagoftalmos
Déficit de andrógenos	Sarcoidosis	Enfermedad tiroidea
LASIK		Toxina botulínica
Cirugía catarata		Anticonceptivos orales
Lentes de contacto		Embarazo
Ácidos grasos omega 3 y 6		Medicación: ansiolíticos, antipsicóticos, alcohol, diuréticos

Medicación crónica tópica		Cirugía cosmética
Queratitis por exposición		
Antihistamínicos		
Tabaco		

Tabla 1- Factores de riesgo del ojo seco. Nivel de evidencia: Consistente: que haya sido publicado y que haya evidencia biológica. Indicativo: hay información publicada o evidencia limitada que soporte la asociación. Inciertos: Información no concluyente con alguna base de evidencia biológica (Merayo, 2008).

La incidencia de esta patología cada vez es más elevada. Son muchas las personas que describen tener estos síntomas de sequedad ocular. Esta sequedad afecta a la calidad de vida de la persona que la padece llegando a causar problemas psicológicos. Además, el costo del tratamiento SOS y la cronicidad / intratabilidad de los síntomas del mismo, afectan la vida social del individuo.

El ojo seco limita muchas actividades de la vida cotidiana como la conducción, ver la televisión o uso de dispositivos móviles. La necesidad de estar continuamente usando lágrimas artificiales o lubricantes para disminuir el picor y molestia, puede llegar a tener influencia en la vida social y laboral de la persona. Estos pacientes describen momentos de visión borrosa, acentuados al final del día, que desaparece con el parpadeo. Estos cambios temporales, pueden causar afectación y disminución de la sensibilidad al contraste y de la agudeza visual afectando en la productividad de las actividades cotidianas y laborales. Por todo ello, el diagnóstico y tratamiento del ojo seco es esencial para minimizar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente (Smith et al., 2007; Stapleton et al., 2017).

2. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica con el fin de:

- Destacar la importancia de la enfermedad del ojo seco cada vez más prevalente en el mundo.
- Revisar las diferentes pruebas diagnósticas posibles a realizar para detectar esta patología y establecer una batería de pruebas básicas recomendadas para su diagnóstico.
- Revisar las opciones de tratamiento existentes para el abordaje terapéutico del ojo seco.

3. METODOLOGÍA

La presente revisión bibliográfica se ha llevado a cabo mediante la búsqueda en las siguientes bases de datos: Pubmed, ScienceDirect y Scopus, además de artículos de revistas, libros y páginas web. La estrategia de búsqueda de artículos bibliográficos se ha destinado a la recopilación de información con el fin de alcanzar el objetivo final de esta revisión: analizar las técnicas existentes de diagnóstico de ojo seco y el tratamiento del mismo.

En primer lugar, se procedió a la búsqueda de información general sobre el ojo seco en las bases de datos citadas anteriormente. Para ello se utilizaron como palabras clave en inglés: *dry eye*, *tear* y en español: *ojo seco*, *lágrima*.

En segundo lugar se realizó la búsqueda sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de ojo seco utilizando como fuente principal el último taller de ojo seco de 2017 (DEWS II: Dry Eye WorkShop).

Para la búsqueda de fichas técnicas de medicamentos se ha empleado el buscador de CIMA (Centro de información de medicamentos).

Los criterios de inclusión en la búsqueda de información han sido: publicaciones realizadas hace menos de 20 años (dando prioridad a la información más novedosa) y publicaciones en inglés o español.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Diagnóstico

Aunque la relación entre signos y síntomas en el SOS no es lineal y varía según los individuos y según el tipo de ojo seco, es esencial la detección de los mismos para el diagnóstico y tratamiento precoz de la patología.

4.1.1 Sintomatología

En primer lugar, para valorar los síntomas que el paciente percibe, existen cuestionarios que a través de preguntas evalúan el estado del paciente y la posibilidad de que padezca de ojo seco. Estos cuestionarios miden la incomodidad de la superficie ocular o los síntomas de la visión asociados con el ojo seco, así como, el impacto del ojo seco en la calidad de vida del paciente. Los cuestionarios son aplicados en clínica como una herramienta para el diagnóstico del ojo seco pero siempre acompañados de pruebas diagnósticas. Las características más valoradas de los cuestionarios son su repetibilidad y su capacidad para graduar los distintos niveles de la patología. (Wolffsohn et al., 2017).

A continuación se muestran los más empleados:

Test de OSDI (Ocular surface disease index)

Consta de 12 preguntas que analizan la presencia de síntomas y el impacto de la enfermedad en la función visual y en la vida cotidiana. Mide la frecuencia de los síntomas, los desencadenantes ambientales y la calidad de vida relacionada con la visión. Las respuestas a las preguntas están graduadas en una escala de 0 a 4, siendo 0 “Nunca” y 4 “Siempre”. El resultado final se calcula a través de una ecuación. La puntuación del OSDI está graduada en una escala de 0 a 100 en la que cuanto mayor es el valor, mayor es la severidad del ojo seco. Este test es uno de los más usados en clínica. (Schiffman et al., 2000; Wolffsohn et al., 2017).

Cuestionario de ojo seco DEQ-5 (Dry Eye Questionnaire)

Consta de 5 preguntas y evalúa la frecuencia, intensidad e impacto de los síntomas comunes de la superficie ocular en el paciente. Además, contiene cuestiones sobre el uso de ordenadores, toma de medicación, alergias... La presencia o no de los síntomas se mide en base a su frecuencia (“nunca”, “ocasionalmente”, “frecuentemente” y “constantemente”) e intensidad (de “no muy intenso” a “extremadamente intenso”) (Begley et al., 2002).

Cuestionario de McMonnies

Consta de 14 preguntas sobre diferentes factores de riesgo del ojo seco como la edad, medicamentos, el sexo y sobre síntomas asociados a la enfermedad como picor, sensación de cuerpo extraño, quemazón, molestia o dolor. La puntuación varía de 0 a 45, donde una puntuación más alta se considera más indicativa de SOS. Se recomienda un punto de corte superior a 14.5 para el diagnóstico de ojo seco. (Tang et al., 2016).

4.1.2 Estabilidad de la película lagrimal

El ojo seco se caracteriza por una inestabilidad de la película lagrimal. Por ello la alteración de la estabilidad de la película lagrimal ha sido uno de los criterios diagnósticos fundamentales para diagnosticar SOS. A continuación se exponen diferentes pruebas para evaluar la misma.

Tiempo de rotura de la película lagrimal (BUT: Break- up time)

El BUT es el intervalo de tiempo que transcurre entre un parpadeo completo y la aparición del primer corte en la película lagrimal. La medida del tiempo de rotura de la película lagrimal se realiza mediante la instilación de fluoresceína en la superficie ocular para poder visualizar la película lagrimal. Empleando la lámpara de hendidura y el filtro azul, se mide el tiempo que tarda en romperse la película lagrimal desde el último parpadeo. Se pide al paciente que aguante sin parpadear y se cuentan los segundos hasta que rompe la película. Esta técnica presenta como inconveniente que la instilación de fluoresceína da lugar a una inestabilidad de la película lagrimal. Valores de tiempo superiores a 10 segundos se consideran normales. (Wolffsohn et al., 2017).

Para evitar el inconveniente de la fluoresceína Mengher y cols. describieron el **Tiempo de Ruptura Lagrimal No Invasivo** o NIBUT (Non Invasive Break-Up Time). Se evalúa proyectando una imagen sobre la superficie de la córnea y midiendo el tiempo que tarda la misma en deformarse desde el último parpadeo. Suele emplearse como imagen las miras del queratómetro proyectadas sobre la superficie corneal (Ousler et al., 2008).

El NIBUT también se puede medir a través de observaciones de imágenes de discos de Plácido que se reflejan desde la superficie ocular anterior con muchos de los sistemas de topografía corneal actualmente comercializados (Liu y Pflugfelder ,1999). Se considera normal un tiempo de rotura lagrimal superior a 10-15 segundos (Wolffsohn et al., 2017).

La evaluación automatizada de la estabilidad de la película lagrimal también es posible con un software específico en instrumentos como el Oculus Keratograph, que detecta y mapea ubicaciones de ruptura lagrimal en el tiempo (Best et al., 2012; Hong et al., 2013).

La interferometría también se usa para evaluar la estabilidad de la película lagrimal de forma no invasiva. Usando esta técnica, se puede medir el tiempo entre el parpadeo y la primera aparición de una discontinuidad en la capa de lípidos, y se han desarrollado instrumentos específicamente para este propósito (Wolffsohn et al., 2017).

Termografía

Cuando se evapora la película lagrimal, se produce un enfriamiento de la superficie ocular (Craig et al., 2000).

Por tanto la medida de la temperatura de la superficie ocular se puede emplear como un índice de estabilidad de la película lagrimal. La termografía infrarroja puede medir la temperatura de la superficie ocular de forma no invasiva y proporcionar un resultado cuantitativo objetivo (Tan et al., 2009).

Purslow y Wolffsohn demostraron que la temperatura de la superficie ocular medida mediante termografía infrarroja se relaciona principalmente con la película lagrimal (Purslow y Wolffsohn, 2007).

Al realizar pruebas para evaluar la estabilidad de la película lagrimal, los médicos deben ser meticulosos con los procedimientos y factores que pueden influir en las mediciones. Se considera más recomendable emplear la medida del tiempo de rotura lagrimal no invasivo ya que evita los inconvenientes que presenta el empleo de fluoresceína y da lugar a resultados más fiables. Se requiere estandarización para que los resultados sean fiables por ello la medición debe hacerse antes de realizar cualquier prueba invasiva que implique manipulación de los párpados o tinción de la superficie ocular. Antes de realizar la medida del BUT (tanto BUT como NIBUT) el paciente debe recibir instrucciones para que parpadee tres veces y luego cese el parpadeo durante el tiempo que sea capaz de aguantar o el profesional le indique que pueda parpadear. También es importante, para relajar el ojo, parpadear libremente varias veces entre medida y medida (Wolffsohn et al., 2017).

4.1.3 Volumen de lágrimas

El volumen de la película lagrimal es muy importante para la salud de la superficie ocular. Las pruebas para evaluar el volumen de lágrimas son las siguientes:

Meniscometría

Los meniscos lagrimales sirven como reservorios, suministrando lágrimas a la película lagrimal precorneal. La evaluación cuantitativa de los meniscos lagrimales es actualmente la forma más directa para estudiar el volumen lagrimal. La técnica más simple es la utilización de la lámpara de hendidura equipada con un ocular graduado aunque esta técnica ha demostrado tener baja repetibilidad (Nichols et al., 2004).

Se han desarrollado sistemas de meniscometría especializados. La meniscometría puede verse influida por el tiempo después de un parpadeo, el lugar de medición a lo largo del margen del párpado, la hora del día, la temperatura, la humedad, la velocidad del aire y la iluminación. Se ha descrito también una variante, la videomeniscometría, que permite grabar las imágenes y analizar los cambios del menisco lagrimal en el tiempo, e incluso evaluar cómo varía cuando se realizan pruebas como el test de Schirmer o el hilo de rojo fenol (Sugita et al., 2002).

La tomografía de coherencia óptica (OCT) también se emplea para evaluar el menisco lagrimal. Las principales ventajas de la meniscometría OCT son que no es invasiva y la adquisición de imágenes es rápida y simple; sin embargo, el análisis de la imagen puede ser complejo, requerir mucho tiempo y ser dependiente del operador (Wolffsohn et al., 2017).

Prueba hilo rojo fenol

Consiste en un hilo de algodón de 70 mm de longitud impregnado con rojo de fenol. Se coloca en el tercio externo del párpado inferior, dejando que el hilo absorba la lágrima, y se retira a los 15 segundos. El rojo de fenol, al ser un indicador de pH, vira de color amarillo a rojo al contacto con la lágrima, debido al pH fisiológico ligeramente alcalino de las lágrimas, de forma que la longitud del hilo impregnado de lágrima se puede medir fácilmente. Es un método poco invasivo y se cree que estimula mínimamente la secreción refleja ya que las dimensiones del hilo son pequeñas. En la práctica clínica, se ha adoptado un valor de corte arbitrario de 20 mm (tiempo 120 segundos) para diferenciar ojo seco con y sin deficiencia acuosa utilizando la prueba de hilo rojo fenol (Patel et al., 1998; De Monchy et al., 2011).

Prueba de Schirmer

Esta prueba se realiza usando una tira de papel de filtro que está graduada en mm. La tira tiene una pequeña muesca que se dobla y se coloca el extremo doblado sobre el tercio temporal del margen del párpado inferior. La puntuación es la longitud medida de humedecimiento desde la muesca, después de un período de 5 min. La prueba de Schirmer sin anestesia es una prueba bien estandarizada que proporciona una estimación del flujo de lágrimas reflejas. Aunque algunos autores han informado que la prueba de Schirmer con anestesia tópica podría ser más objetiva y fiable en la detección de síndrome de ojo seco, hay una falta de datos de evidencia de alto nivel sobre la repetibilidad, sensibilidad y especificidad de la prueba. El test de Schirmer debe realizarse con los ojos cerrados para minimizar la variabilidad de los resultados. Se han propuesto varios valores de corte de diagnóstico, de ≤ 5 mm / 5 min (Wolffsohn et al., 2017) a ≤ 10 mm / 5 min (De Monchy et al., 2011).

El test de Schirmer sin anestesia es una de las pruebas recomendadas para el diagnóstico de ojo seco para confirmar la deficiencia acuosa severa. Su variabilidad e invasividad limita su uso como prueba rutinaria para evaluar volumen lagrimal (Wolffsohn et al., 2017).

4.1.4 Daño superficial

La tinción punteada de la superficie ocular es característica de muchas patologías de la superficie ocular, incluido el síndrome del ojo seco. Los colorantes que se usan para la tinción son: fluoresceína sódica, rosa de bengala y verde de lisamina. La **fluoresceína sódica** es un colorante hidrosoluble que tiñe los espacios intercelulares y permite detectar defectos epiteliales. La tinción se realiza mediante tiras impregnadas del colorante sobre la conjuntiva bulvar. La exploración se realiza con la lámpara de hendidura y el filtro azul cobalto. Para mejorar el contraste de la imagen se puede colocar un filtro amarillo delante del sistema de observación. La ausencia de tinción indica integridad del epitelio corneal (Pinto et al., 2012).

El **rosa de bengala** es un derivado de la fluoresceína que tiñe células muertas o degeneradas y filamentos mucosos. La instilación de este colorante produce picor, irritación y lagrimeo reflejo. La exploración se realiza con lámpara de hendidura y usando un filtro verde (Pinto et al., 2012).

El **verde de lisamina** es menos tóxico para la superficie ocular y es bien tolerado. Tiñe las células degeneradas de la superficie ocular y los filamentos de mucina de la película lagrimal.

Tiene como ventaja que no produce molestias ni irritación tras su instilación, permitiendo mayor contraste para la observación de vasos sanguíneos y hemorragias. Para el verde de lisamina, se usa un filtro rojo en la exploración (Hamrah et al., 2011).

Para graduar las tinciones vitales, existen diferentes escalas o sistemas de clasificación como son la escala de Van Bijsterveld, el sistema Oxford, la versión estandarizada del NEI/Industry Workshop o el esquema Collaborative Longitudinal of Keratoconus (CLEK), entre otros (Wolffsohn et al., 2017).

La escala de Van Bijsterveld divide la superficie ocular en tres partes: el triángulo conjuntival interno, el externo y la porción media que abarca toda la longitud de la córnea. En cada una de estas partes se valora la tinción con valores que van desde el 0 al 3, de forma que la puntuación mínima en cada ojo es de 0 y la máxima de 9 (Rodríguez-Torres et al., 2010).

En el sistema Oxford el grado va de 0 a V (Figura 5) dependiendo de la intensidad de la tinción punteada que se muestre (Wolffsohn et al., 2017).

Panel	Grade	Verbal description
A	0	Absent
B	I	Minimal
C	II	Mild
D	III	Moderate
E	IV	Marked
>E	V	Severe

Figura 5- Sistema de clasificación Oxford (Chien et al., 2018).

Observar la tinción de la córnea y la conjuntiva se considera un aspecto importante en el análisis clínico del SOS grave (Sullivan et al., 2010).

Además de la tinción con colorantes, existen otras técnicas para evaluar el daño de la superficie ocular como son la citología de impresión y la evaluación de los pliegues conjuntivales paralelos (LIPCOF). La citología de impresión es una técnica mínimamente invasiva que permite la recolección de las capas más superficiales del epitelio de la superficie

ocular y su análisis mediante distintas técnicas, como pueden ser análisis histológicos o inmunohistológicos, así como análisis moleculares (Pinto et al., 2012).

El LIPCOF analiza los pliegues en el cuadrante lateral inferior de la conjuntiva bulbar, paralelos al margen del párpado inferior. Los pacientes con grados aumentados de LIPCOF es probable que sufran síndrome de ojo seco (Németh et al., 2012).

4.1.5 Osmolaridad

La osmolaridad se define como la cantidad de solutos disueltos por volumen de muestra. Si hay baja secreción de lágrima o una elevada evaporación, habrá hiperosmolaridad, la concentración de solutos será mayor. (Pinto et al., 2012).

El sistema de osmolaridad TearLab es un dispositivo de diagnóstico que se utiliza para medir la osmolaridad de las lágrimas humanas y ayudar a diagnosticar síndrome de ojo seco. Recoge automáticamente una pequeña muestra de lágrima del menisco inferior con un microcapilar que va unido a un chip y analiza la osmolaridad directamente mediante la medida de la impedancia de la muestra. Se considera que un resultado positivo es ≥ 308 mOsm/L en cualquiera de los ojos (Lemp et al., 2011).

4.1.6 Inflamación

La inflamación forma parte del mecanismo fisiopatológico del SOS y se considera un indicador estable de la gravedad del ojo seco. Sin embargo, la inflamación no es específica de esta patología y puede ocurrir en otras enfermedades oculares o sistémicas. En la enfermedad autoinmune, la inflamación se produce en el ojo, así como en sitios específicos alrededor del cuerpo, por ejemplo, las articulaciones en la artritis reumatoide.

Por ello la inflamación forma parte del diagnóstico del SOS pero no es específica del mismo. El signo clínico más frecuente que sugiere una inflamación de la superficie ocular es el enrojecimiento conjuntival y puede ser observado a través de la lámpara de hendidura (Wolffsohn et al., 2017).

4.1.7 Meibografía

La meibografía es una tecnología que nos permite evaluar la morfología de las glándulas de Meibomio de forma no invasiva y sin causar molestias en el paciente. Como ya se mencionó, una alteración de las glándulas de Meibomio puede causar problemas de sequedad ocular ya

que al no funcionar bien y no secretar lípidos correctamente, se produce una evaporación de la lágrima debido a la alteración de la capa lipídica de la lágrima. La meibografía se puede realizar con láser confocal, con luz infrarroja o con OCT. En la meibografía por luz infrarroja las glándulas de Meibomio se observan como agregados en forma de racimos de uva con acinos que se dirigen hacia el borde palpebral en línea recta o ligeramente tortuosa (Figura 6). (Garza-Leon et al., 2017).

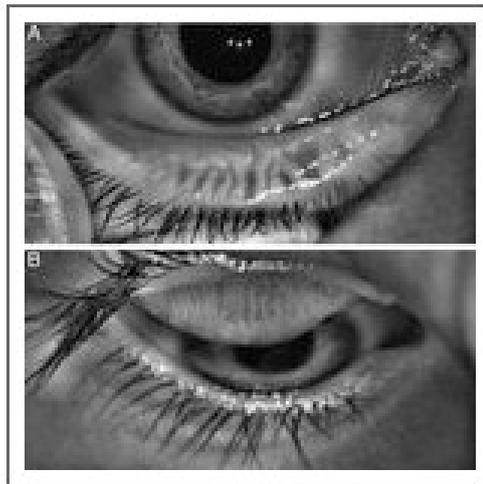


Figura 6-Análisis de meibografía infrarroja de párpado inferior (A) y superior (B) de un ojo sin alteraciones en las glándulas de Meibomio (Garza-Leon et al., 2017).

En caso de afectación de las glándulas de Meibomio, se observan como caminos tortuosos hacia el borde palpebral (Figura 7).

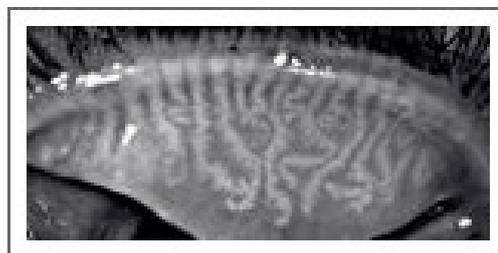


Figura 7- Análisis de meibografía infrarroja de un ojo que presenta alteración en las glándulas de Meibomio (Garza-Leon et al., 2017).

La meibografía sola no parece ser suficiente para el diagnóstico de ojo seco. Establecer el valor de diagnóstico de la meibografía en esta patología requiere más estudio (Wolffsohn et al., 2017).

4.1.8 Batería de pruebas de diagnóstico recomendadas

A continuación, se muestran, en orden, las pruebas básicas recomendadas según el DEWS II (Wolffsohn et al., 2017) para el diagnóstico del síndrome del ojo seco:

SINTOMATOLOGÍA: realizar test OSDI o test DEQ-5. Un resultado positivo es una puntuación DEQ-5 ≥ 6 , o una puntuación OSDI ≥ 13 .

TIEMPO DE ROTURA LAGRIMAL: Se considera más recomendable emplear la medida del tiempo de rotura lagrimal no invasivo. Si no se dispone de técnicas no invasivas, se recurre a medir el tiempo de rotura lagrimal invasivo. En el caso de medir el BUT invasivo, la fluoresceína se debe instilar en el canto externo para evitar daños en la superficie ocular. La visualización debe realizarse entre 1 y 3 minutos después de la instilación. Un valor positivo indicativo de sequedad ocular se considera un tiempo < 10 segundos.

OSMOLARIDAD: la hiperosmolaridad caracteriza al síndrome del ojo seco por ello se incluye dentro de las pruebas recomendadas para su diagnóstico. Se considera que un resultado positivo es ≥ 308 mOsm / L.

TINCIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR:

En el caso de la tinción con verde de lisamina, los estudios sugieren que la observación se realice entre 1 y 4 minutos después de la instilación, y que la observación se efectúe a través de un filtro rojo para ayudar a la visualización. Una puntuación positiva es > 9 tinciones conjuntivales.

En el caso de la tinción con fluoresceína la visualización óptima es entre 1 y 3 minutos después de la instilación. Un resultado positivo es > 5 tinciones corneales (Wolffsohn et al., 2017).

4.2 Tratamiento

4.2.1 Lágrimas artificiales

Las lágrimas artificiales son el tratamiento más usado y más básico para la sequedad ocular. Son un producto farmacéutico que intenta suplir la lágrima humana emulando su alto contenido hídrico y sus características físico-químicas (osmolaridad, pH, viscosidad, tensión superficial). Las lágrimas se administran por vía tópica sobre el epitelio corneo-conjuntival humidificando así la superficie ocular y facilitando el movimiento de parpadeo (Jones et al., 2017).

Las lágrimas artificiales deben ser estériles, no tóxicas, con propiedades mucoadhesivas, humectantes, lubricantes, no demasiado viscosas para no interferir en la agudeza visual pero al mismo tiempo conseguir que permanezcan el máximo tiempo posible en el ojo (Torras y Moreno, 2006).

El pH debe ser neutro, para no alterar el epitelio corneal. Esto se consigue gracias al uso de tampones como el tampón fosfato.

La osmolaridad se relaciona con la presencia de electrolitos como el cloruro de sodio. Las lágrimas artificiales suelen ser isoosmolares pero existen algunas hipoosmolares que ayudarían a compensar la osmolaridad en los pacientes con ojo seco ya que, como se describió en la introducción, los pacientes con ojo seco presentan hiperosmolaridad lagrimal.

En cuanto a la viscosidad, las lágrimas artificiales mejores son las isoviscosas o hiperviscosas ligeras ya que proporcionan una mejor lubricación. Si son demasiado viscosas, interfieren en la visión ya que no se extienden correctamente y darían lugar a visión borrosa (Torras y Moreno, 2006).

El agua es el componente básico y mayoritario de las lágrimas artificiales, al igual que de la lágrima natural. Además, las lágrimas artificiales llevan otros componentes como polímeros que aportan las propiedades lubricantes, humectantes y mucoadhesivas de la lágrima (Jones et al., 2017).

Las lágrimas artificiales ayudan a mejorar la sintomatología de los pacientes con ojo seco pero no son capaces de suplir la lágrima natural debido a la complejidad en la composición de la lágrima natural y a su producción de manera continua, mientras que la lágrima artificial se administra de forma puntual (Torras y Moreno, 2006).

Composición de las lágrimas artificiales:

Solución salina: dilución de sales minerales con agua bidestilada normalmente isoosmolar con la lágrima (300 mOsm/l). La más común es el suero fisiológico (dilución de NaCl al 0.9%). Es la base de la mayoría de lágrimas artificiales comercializadas (Jones et al., 2017).

Mono y disacáridos: presentan propiedades osmóticas, lubricantes y nutrientes. Los más comunes son sorbitol o manitol (Jones et al., 2017).

Agentes que potencian la viscosidad: entre sus funciones se encuentran aumentar el espesor de la película lagrimal, proteger contra la desecación, promover la retención de lágrimas en la superficie ocular, proteger la superficie ocular, mantener el grosor corneal fisiológico, mejorar la densidad de células caliciformes y aliviar los síntomas del ojo seco (Wegener et al., 2015).

- **Polisacáridos:** a continuación se mencionan los polisacáridos más empleados en formulaciones de lágrimas artificiales.

La **carboximetilcelulosa** (CMC) es un derivado de la celulosa que se compone de grupos carboximetilo. Proviene de las paredes celulares de las plantas. A menudo se utiliza como sal, es decir, como carboximetilcelulosa de sodio, también llamada carmelosa sódica, muy empleada en lubricantes oculares (Kamel et al., 2008).

La CMC puede unirse a las células epiteliales corneales y promover la recuperación de las mismas (Garret et al., 2007).

La **hidroxipropil metilcelulosa** (HPMC) es un éter de la celulosa. Se ha utilizado durante muchos años en lubricantes artificiales y sigue siendo uno de los ingredientes más comunes. Está disponible en una amplia variedad de concentraciones (de 0.2 a 0.8%) y se usa en combinación con otros lubricantes oculares (Jones et al., 2017). Se ha demostrado que es un lubricante seguro y efectivo para aquellos con síntomas de SOS de leves a moderados (Pucker et al., 2016).

El **hidroxipropil- guar** (HP-guar) es un espesante polimérico no iónico, que tiene un mecanismo de acción peculiar para conseguir alta viscosidad. A pH neutro es totalmente líquido pero cuando el pH se vuelve alcalino y en presencia del ion borato se produce una reacción de gelificación. Además, esta reacción que se produce en el ojo del paciente es directamente proporcional a la concentración y el pH, por ello

alcanza el nivel de viscosidad adecuado en cada paciente. (Christensen et al., 2004; Springs, 2010).

El **ácido hialurónico**, es el polímero más empleado actualmente en la formulación de lágrimas artificiales. Es un mucopolisacárido con propiedades viscoelásticas e higroscópicas y está comercializado al 0,1%, 0,15%, 0,18%, 0,2% e incluso al 0.4% En general a mayor concentración, menor tensión superficial y por tanto mayor contacto con la superficie ocular. El tiempo de permanencia es uno de los motivos por los que el ácido hialurónico ha demostrado propiedades de cicatrización corneal y antioxidantes. Varios estudios han demostrado su capacidad para unirse a las células de la superficie ocular y sus posibles propiedades de reparación de heridas oculares (Rah, 2011; Gomes et al., 2004).

Por último, el **dextrano** es un polímero ramificado de glucosa usado para las preparaciones de lágrimas artificiales. En concreto, es el dextrano 70 el que se emplea en las lágrimas artificiales (Torras y Moreno, 2006).

- **Polímeros sintéticos:** este grupo de compuestos, proporcionan menor viscosidad que los polisacáridos pero pueden usarse combinados con los anteriores para aumentar así el grado de viscosidad.

El **alcohol polivinílico (PVA)** es usado al 1,4%, posee una baja viscosidad pero su baja tensión superficial favorece el tiempo de permanencia y la adsorción al epitelio (Torras y Moreno, 2006).

La **povidona (PVP)**, también derivada del vinilo, actúa como un surfactante no iónico reduciendo la tensión superficial de la solución salina en la que está disuelta y facilita su extensión y humectación sobre el epitelio de la superficie ocular (Torras y Moreno, 2006).

El **ácido acrílico o carbómero** (derivado del vinilo) es una cadena de gran peso molecular que le confiere mayor viscosidad respecto a los otros derivados del vinilo. Además, presenta baja tensión superficial facilitando su extensión. Los carbómeros presentan alto tiempo de permanencia y por ello pueden ser aplicados de noche (Torras y Moreno, 2006).

Los derivados del etilenglicol como el **polietilenglicol**, son polímeros cuya viscosidad aumenta con el peso molecular, disminuyen la tensión superficial y poseen una buena adhesión a las mucosas (Torras y Moreno, 2006).

Lípidos: la capa lipídica de la película lagrimal juega un papel importante en la prevención de la evaporación lagrimal. Las gotas oculares que contienen lípidos están creciendo tanto en disponibilidad como en popularidad principalmente debido a la atención que se está prestando en la disfunción de glándulas de meibomio y la deficiencia de lípidos de algunos pacientes con ojo seco. Tienen un efecto lubricante sin disolución con la lágrima natural por lo que producen visión borrosa. Su uso está limitado a los ojos secos severos. Suelen ser de aplicación nocturna para no interferir en la visión (Jones et al., 2017).

Otros: EvoTears®: es un colirio en solución, no acuoso y sin conservantes. EvoTears contiene perfluorohexiloctano (EyeSol®) como único componente. El perfluorohexiloctano es un alcano semifluorado que son líquidos anfífilos que pueden disolver fármacos hidrofóbicos. Un estudio reciente (Agarwala et al., 2018) demuestra que los alcanos semifluorados pueden mejorar significativamente la biodisponibilidad local de los fármacos hidrofóbicos al aumentar la penetración corneal. Además, se ha demostrado que 6-8 semanas de aplicación tópica de perfluorohexiloctano mejora significativamente los signos clínicos del ojo seco asociado a enfermedad de la glándula de Meibomio (Steven et al., 2017).

EvoTears lubrica la superficie ocular, estabiliza la película lagrimal y alivia los síntomas de los ojos secos. Está indicado principalmente para ojo seco evaporativo causado por disfunción de las glándulas de Meibomio.

4.2.2 Terapia antiinflamatoria

Corticoides: los corticosteroides tópicos (metilprednisolona) son efectivos para romper el círculo vicioso de respuestas inmunes en el SOS, siempre y cuando, se usen a corto plazo. No deben usarse a largo plazo ya que pueden provocar hipertensión ocular, cataratas e infecciones oportunistas, incluso después de períodos cortos de uso. Para los pacientes con enfermedad de moderada a grave que no se controla con otras terapias, la terapia repetida a corto plazo de corticosteroides puede ser un enfoque alternativo (Jones et al., 2017).

También se puede considerar el uso de esteroides tópicos como fluorometolona y loteprednol, que tienen una menor probabilidad de aumentar la PIO e inducir la formación de cataratas (McGhee et al., 2002).

Ciclosporina A: La ciclosporina es un inmunomodulador con propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias, que inhibe la liberación de interleucina-2 durante la activación de las células T, causando una supresión de la respuesta inmune mediada por células (Yavuz et al., 2012).

La FDA aprobó la ciclosporina tópica para el tratamiento del ojo seco de moderado a severo en 2003, basándose en una mejora en la producción de lágrimas medida por la prueba de Schirmer en el 15% de los pacientes, en comparación con el 5% de los controles tratados con vehículo. El tratamiento con ciclosporina reduce muchos marcadores de inflamación (Brignole et al., 2001) y también reduce la osmolaridad elevada de la lágrima (Sullivan et al., 2012). En USA se encuentra disponible a una concentración de 0,05% (Restasis®); indicado para aumentar la producción de lágrimas en pacientes con inflamación ocular asociada a la queratoconjuntivitis sicca. Ikervis® 1 mg/ml colirio en emulsión (ciclosporina 0,1%) está comercializado en España e indicado en el tratamiento de la queratitis grave en pacientes adultos con xeroftalmía que no ha mejorado pese al tratamiento con lágrimas artificiales (Kauss et al., 2015).

4.2.3 Secretagogos

La **pilocarpina** y **cevimelina**, son dos agonistas colinérgicos (parasimpaticomiméticos) que están comercializados y se emplean en el tratamiento del síndrome de Sjögren. Las personas con síndrome de Sjögren tienen autoanticuerpos que se unen a los receptores de acetilcolina muscarínicos en las glándulas exocrinas y estos dos fármacos son agonistas del receptor de acetilcolina muscarínicos que tienen como objetivo superar este efecto de los autoanticuerpos (Jones et al., 2017).

Según un estudio las personas con síndrome de Sjögren tratadas con pilocarpina oral durante 12 semanas experimentaron un efecto beneficioso sobre los síntomas y la reducción de la tinción con rosa de Bengala, pero no se confirmó un aumento en la producción de lágrimas (Tsifetaki et al., 2003). Otros estudios han mostrado una mejoría en los síntomas, tinción de fluoresceína corneal, tinción de rosa de bengala, densidad de células caliciformes y tiempo de rotura lagrimal, pero nuevamente no se demostró una mejoría en la producción de lágrimas mediante las pruebas de Schirmer. (Kawakita et al., 2015).

Sin embargo, la pilocarpina oral fue capaz de aumentar la altura del menisco lagrimal en personas con síndrome de Sjögren (Ibrahim et al., 2013). Según un estudio realizado por Petrone et al. los pacientes que tomaron cevimelina tres veces al día tuvieron mejoras

significativas en la evaluación subjetiva de la sequedad ocular, sequedad de boca y aumento de las tasas de flujo salival y lagrimal (Petrone et al., 2002).

Según DEWS II, la eficacia de secretagogos orales parece ser mayor en el tratamiento de la sequedad oral que de la sequedad ocular, en pacientes con síndrome de Sjögren (Jones et al., 2017).

4.2.4 Hemoderivados

Suero autólogo: este suero se elabora a partir de la sangre del propio paciente. Contiene factores epiteliotróficos específicos, como factor de crecimiento epitelial (EGF), factor de crecimiento nervioso (NGF) y otros, además de una alta concentración de proteínas como albúmina y fibronectina. La ventaja del suero autólogo es que muchas de sus características bioquímicas, que incluyen pH, contenido de nutrientes, vitaminas, factores de crecimiento, son similares a las lágrimas humanas, por tanto hay una buena biocompatibilidad (Jones et al., 2017).

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el suero y otros derivados de la sangre mejoran la curación de heridas del epitelio corneal, gracias a estos factores de crecimiento (Freire et al., 2014). También se ha encontrado que el suero autólogo inhibe la liberación de citoquinas inflamatorias y aumenta el número de células caliciformes y la expresión de mucina en la conjuntiva (López-García et al., 2016).

Las limitaciones en el uso de suero autólogo se deben a la regulación legal existente en la producción de productos sanguíneos, las condiciones de almacenamiento del suero autólogo (debe ser en frío) y el costo del mismo (Jones et al., 2017).

PRGF (plasma rico en factores de crecimiento): Endoret®: es un suero autólogo de última generación rico en factores de crecimiento y libre de leucocitos, responsables del dolor e inflamación. Los sueros autólogos existentes diluyen la concentración de sangre, al mezclarla con suero salino, reduciendo, así, las propiedades que favorecen el crecimiento y la regeneración celular. Este suero rico en factores de crecimiento acelera la regeneración del tejido corneal minimizando la cicatrización. La aplicación terapéutica de Endoret® (PRGF®) consigue reducir el tiempo y mejorar el proceso de reparación tisular (Anitua et al., 2015).

4.2.5 Cirugía

Oclusión de puntos lagrimales: puede realizarse una oclusión temporal de los puntos lagrimales con tapones artificiales o mediante la colocación de un pequeño injerto conjuntival. También puede realizarse una oclusión permanente mediante cauterización térmica de los puntos lagrimales (Jones et al., 2017).

La finalidad de la oclusión es bloquear el sistema de drenaje lagrimal para ayudar a preservar las lágrimas naturales en la superficie ocular, mejorando así la humectación de la misma.

La evidencia disponible sobre su eficacia no es concluyente (Ervin et al., 2017).

Tarsorrafia: es un procedimiento quirúrgico temporal o permanente en el cual los párpados se cierran parcial o totalmente con suturas. Además del cierre temporal con suturas, también se puede lograr una tarsorrafia temporal con una cinta adhesiva, un pegamento o una parálisis del elevador mediante la inyección de toxina botulínica. El resultado es una reducción de la superficie ocular expuesta. La tarsorrafia es un procedimiento que se lleva a cabo en casos de ojo seco severo refractario a otros tratamientos (Jones et al., 2017).

4.2.6 Suplementos nutricionales de omega 3

Los ácidos grasos esenciales omega-3 (ω -3) y omega-6 (ω -6) son necesarios para que se produzcan procesos metabólicos en el organismo y deben ser ingeridos en la dieta.

Los ácidos grasos poliinsaturados ω -3, están presentes en pescados azules (como atún, salmón y caballa) y en menor medida en mariscos. Los ω -6 se derivan comúnmente de aceites vegetales.

El metabolismo de los ω -6 es muy complejo, pudiendo dar lugar a mediadores proinflamatorios y también antiinflamatorios. Los ω -3 dan lugar a mediadores antiinflamatorios. Por tanto, la relación de ácidos grasos ω -3 y ω -6 influye en el estado inflamatorio general del cuerpo.

Los ácidos grasos esenciales ω -3 tienen una amplia gama de efectos antiinflamatorios sistémicos, incluida la inhibición de la producción de varias citoquinas proinflamatorias y prevenir la proliferación de linfocitos T, procesos que han sido implicados en la patogénesis del ojo seco.

Una proporción ideal de ácidos grasos ω -6: ω -3 es 4:1 pero en las dietas occidentales actuales, es mucho mayor la cantidad ingerida de ω -6, alcanzando proporciones de 15:1 (Simopoulos, 2002).

El Women's Health Study, que involucró a más de 32.000 mujeres, describió una asociación entre una baja ingesta dietética de ω -3 y la presencia de ojo seco en mujeres. Este estudio informó una reducción del 30% en el riesgo de SOS con cada gramo adicional de ácidos grasos ω -3 consumidos por día. La deficiencia de ácidos grasos ω -3 de cadena larga provoca el aumento de la evaporación de la película lagrimal al disminuir la composición lipídica de las lágrimas así como la función de la glándula meibomiana, favoreciendo el desarrollo de ojo seco (Miljanovic et al., 2005).

Aunque la administración de ω -3 mejore la sintomatología del ojo seco, existen varias contraindicaciones sistémicas importantes, que incluyen enfermedad hepática, fibrilación auricular y trastornos hemorrágicos; en estos casos, sería recomendable consultar al médico antes de comenzar con la suplementación (Jones et al., 2017).

El papel de los suplementos de ω -3 y / o ω -6 para el tratamiento del SOS todavía no se conoce por completo. Como resultado, actualmente existe una falta de consenso en relación con el protocolo óptimo, en particular con la dosis, la composición o la duración del tratamiento.

A pesar de los ensayos realizados anteriormente, el estudio financiado por National Institute of Health (NIH) demuestra que los ácidos grasos ω -3 no producen resultados beneficiosos en la clínica. Los resultados de este estudio exponen que los suplementos de ácidos grasos ω -3 tomados por vía oral no son mejores que el placebo para aliviar los síntomas o signos de ojo seco (Asbell et al., 2018).

4.2.7 Antibióticos

La **tetraciclina** y sus análogos como la **doxiciclina**, son antibióticos de amplio espectro con propiedades antiinflamatorias ya que tienen efecto sobre la colagenasa y la fosfolipasa A2, disminuyendo la producción de citoquinas inflamatorias. Se usan por vía tópica o sistémica en el tratamiento de la disfunción de las glándulas de Meibomio asociadas al ojo seco. Además, los macrólidos como la **azitromicina**, tienen un efecto estimulador sobre las glándulas de Meibomio adicional al efecto antiinflamatorio y antibacteriano (Jones et al., 2017).

Una vez revisado los criterios de diagnóstico y tratamiento del síndrome del ojo seco, cabe destacar que no existe un protocolo estandarizado para los oftalmólogos de diagnóstico de ojo seco. La existencia de un protocolo estandarizado de pruebas a posibles pacientes con síndrome de ojo seco, ayudaría a la detección precoz y al tratamiento de los síntomas de los pacientes, mejorando así su calidad de vida. El inconveniente que presenta realizar una batería de pruebas estandarizada es el tiempo que esto conlleva. Por ello, en mi opinión, y para agilizar este proceso, sería recomendable la presencia de un optometrista para realizar dichas pruebas de diagnóstico y una vez realizadas, el oftalmólogo llevase a cabo la evaluación de las pruebas realizadas y la necesidad o no de tratamiento del paciente. Los médicos oftalmólogos y los ópticos-optometristas deben trabajar en conjunto en la clínica como profesionales de la visión realizando actividades complementarias para mejorar la atención al paciente.

En cuanto al abordaje terapéutico, según la gravedad y la etiología del ojo seco, se recomienda una línea u otra de tratamiento, pero el primer escalón de tratamiento siempre es el uso de lágrimas artificiales.

5. CONCLUSIONES

- El SOS es una enfermedad multifactorial cuya incidencia está aumentando considerablemente en los últimos años.
- El SOS afecta al bienestar de la persona que lo padece, disminuyendo así su calidad de vida.
- El mecanismo principal del SOS es la hiperosmolaridad lagrimal. La hiperosmolaridad daña a la superficie ocular de forma directa, pero también indirecta al desencadenar una cascada inflamatoria.
- Las pruebas más recomendadas para el diagnóstico del SOS son: el uso de cuestionarios OSDI o DEQ-5, la medida del BUT preferentemente no invasivo, la tinción con fluoresceína o verde de lisamina y la medida de la osmolaridad lagrimal.
- El objetivo final del tratamiento del ojo seco es la recuperación de la homeostasis de la película lagrimal. Para ello es necesario romper el círculo vicioso de la enfermedad.
- La base del tratamiento del SOS son las lágrimas artificiales.
- Los secretagogos están indicados en casos de SOS acuodeficiente tipo Sjögren.
- **Evotears®** está indicado para ojo seco evaporativo causado por disfunción en las glándulas de Meibomio.
- Ciclosporina vía tópica oftálmica está indicada en queratitis grave en pacientes adultos con xeroftalmía que no han mejorado pese al tratamiento con lágrimas artificiales.
- Las estrategias quirúrgicas se reservan para casos graves de SOS que no responden a otro tratamiento.

6. BIBLIOGRAFÍA

Agarwala P, Schererb D , Güntherc B , Rupenthala ID. Semifluorinated alkane based systems for enhanced corneal penetration of poorly soluble drugs. *Int J Pharm.* 2018;538:119-129.

Anitua E, de la Fuente M, Muruzabal F, Riestra A, Merayo-LLoves J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts. *Exp Eye Res.* 2015;135:118-126.

Asbell PA, Maguire MG, Pistilli M, Ying GS, Szczotka-Flynn LB, Hardten DR et al. Omega-3 fatty acid supplementation for treatment of dry eye disease. *N Engl J Med.* 2018;378:1681-1690.

Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea.* 2002;21(7):664-670.

Best N, Drury L, Wolffsohn JS. Clinical evaluation of the Oculus keratograph. *Cont Lens Anterior Eye.* 2012;35:171–174.

Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(1):90–95.

Brocker C, Thompson DC, Vasiliou V. The role of hyperosmotic stress in inflammation and disease. *Biomol Concepts.* 2012;3(4):345-364.

Bron AJ, de Paiva C, Chauhan SK, Bonini S, Gabison E, Jain S et al. Pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):438-510.

Craig JP, Nichos KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276-283.

Craig JP, Singh I, Tomlinson A, Morgan PB, Efron N. The role of tear physiology in ocular surface temperature. *Eye (Lond).* 2000;14:635–641.

Chien KJ, Horng CT, Huang YS, Hsieh YH, Wang CJ, Yang JS et al. Effects of Lycium barbarum (goji berry) on dry eye disease in rats. *Mol Med Rep.* 2018;17(1):809-818.

Christensen M, Cohen S, Rinehart J, Akers F, Pemberton B, Bloomenstein M et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res.* 2004;28(1):55-62.

De Monchy I, Gendron G, Miceli C, Pogorzalek N, Mariette X, Labetoulle M. Combination of the Schirmer I and phenol red thread tests as a rescue strategy for diagnosis of ocular dryness associated with Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5167–5173.

Ervin AM, Law A, Pucker AD. Punctal occlusion for dry eye syndrome. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;6.

Freile Maya, J. Osmolaridad lagrimal, clave en el diagnóstico de ojo seco. *Superf Ocul Córnea*. 2010;5:3-5.

Freire V, Andollo N, Etxebarria J, Hernández-Moya R, Durán JA, Morales MC. Corneal wound healing promoted by 3 blood derivatives: an in vitro and in vivo comparative study. *Cornea*. 2014;33(6):614–620.

Garg A. Fisiopatología de la película lagrimal. Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular. 1ª ed. Buenos Aires: Panamericana;2008.p.2-28.

Garrett Q, Simmons PA, Xu S, Vehige J, Zhao Z, Ehrmann K, et al. Carboxymethylcellulose binds to human corneal epithelial cells and is a modulator of corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(4):1559-1567.

Garza-Leon M, Ramos-Betancourt N, Beltrán-Díaz de la Vega F, Hernández-Quintela E. Meibography. A new technology for the evaluation of Meibomian glands. *Rev Mex Oftalmol*. 2017;91:165-171.

Gomes JA, Amankwah R, Powell-Richards A, Dua HS. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(6):821-825.

Hamrah P, Alipour F, Jiang S, Sohn JH, Foulks GN. Optimizing evaluation of Lissamine Green parameters for ocular surface staining. *Eye (Lond)*. 2011;25(11):1429–1434.

Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian, T. et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea*. 2013;32(5):716–721.

Hong Tan J, YK Ng E, Accharya UR, Chee C. Infrared thermography on ocular surface temperature: a review. *Infrared Phys Technol*. 2009;52(4):97–108.

Ibrahim OM, Dogru M, Kawashima S, Wakamatsu TH, Tsubota K, Fujishima H. Visante optical coherence tomography and tear function test evaluation of cholinergic treatment response in patients with sjögren syndrome. *Cornea*. 2013;32(5):653–657.

Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez del Castillo JM, Dana R, Deng SX et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):575-628.

Kamel S, Ali N, Jahangir K, Shah SM, El-Gendy AA. Pharmaceutical significance of cellulose: A review. *Express Polym Lett*. 2008;2(11):758-778.

Kauss M, Charles S, Brandely ML, Darrodes M, Jomaa K, Chast F. Collyres de ciclosporine: étude d'une cohorte de patients de 2009 à 2013. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38(8):700-708.

Kawakita T, Shimmura S, Tsubota K. Effect of Oral Pilocarpine in Treating Severe Dry Eye in Patients With Sjögren Syndrome. *Asia Pac J Ophthalmol Phila*. 2015;4(2):101-105.

Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5):792-798.

Liu Z, Pflugfelder S.C. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology*. 1999;106(5):939-943.

López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Giménez C, Acera A, Suárez-Cortés T. Effects of autologous serum eye drops on conjunctival expression of MUC5AC in patients with ocular surface disorders. *Cornea*. 2016;35(3):336-341.

Mayorga MT. Película lagrimal: estructura y funciones. *CTSVO*. 2008;11:121-131.

McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf*. 2002;25(1):33-55.

Merayo Lloves J. Conceptos actuales en ojo seco. Del síndrome a la enfermedad. Grupo español de superficie ocular y córnea (GESOC). 1ª ed. 2008. [Consultado en Marzo de 2018] Disponible en: www.oculab.com.

Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(4):887-893.

Murube J. La triple clasificación del ojo seco para uso clínico práctico. *PAAO*. 2008;7(2):37-45.

Németh J, Fodor E, Lang Z, Kosina-Hagyó K, Berta A, Komár T. et al. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF) and dry eye: a multicentre study. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(11):1380-1385.

Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*. 2004;23(3):272-285.

Ousler GW III, Hagberg KW, Schindelar M, Welch D, Abelson MB. The Ocular Protection Index. *Cornea*. 2008;27(5):509-513.

Patel S, Farrell J, Blades KJ, Grierson DJ. The value of a phenol red impregnated thread for differentiating between the aqueous and non-aqueous deficient dry eye. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1998;18(6):471-476.

Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):748–754.

Pinto FJ, Garrote Rodriguez JI, Abengózar Vela A, Calongue Cano M, González García MJ. Técnicas diagnósticas para el síndrome de ojo seco II. *Gaceta de Optometría y Óptica oftálmica*. 2012;466.

Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:2039-2047.

Pucker AD, Ng Sueko M, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:156-166.

Purslow C, Wolffsohn, J. The relation between physical properties of the anterior eye and ocular surface temperature. *Optom Vis Sci*. 2007;84(3):197-201

Rah MJ. A review of hyaluronan and its ophthalmic applications. *Optometry*. 2011;82(1):38-43.

Rodríguez-Torres LA, Porrás-Machado DJ, Villegas-Guzmán AE, Molina-Zambrano JA. Analysis of incidence of ocular surface disease index with objective tests and treatment for dry eye. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85(2):70-75.

Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):615-621.

Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*. 2002;56(8):365–379.

Smith J, Albeitz J, Begley C, Caffery B, Nichols K, Schaumberg D et al. The Epidemiology of Dry Eye Disease. *Ocul Surf*. 2007;5(2):93-107.

Springs C. Novel ocular lubricant containing an intelligent delivery system: details of its mechanism of action. *Dev Ophthalmol*. 2010;45:139-147.

Stapleton F, Alves M, Bunya V, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334-365.

Steven P, Augustin AJ, Geerling G, Kaercher T, Kretz F, Kunert K et al. Semifluorinated Alkane Eye Drops for Treatment of Dry Eye Disease Due to Meibomian Gland Disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(9):678-685.

Sullivan BD, Crews LA, Sönmez B, de la Paz MF, Comert E, Charoenrook V et al. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea.* 2012;31(9):1000–1008.

Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12):6125–6130.

Tang F, Wang J, Tang Z, Kang M, Deng Q, Yu J. Accuracy of McMonnies questionnaire as a screening tool for Chinese ophthalmic outpatients. *PLoS One.* 2016;11(4):1-8.

Torras J, Moreno S. Lágrimas artificiales. *Annals d’Oftalmologia.* 2006;14(2):70-84.

Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos Y, Eftaxias V, Voulgari PV, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1204–1207.

Wegener AR, Meyer LM, Schonfeld CL. Effect of viscous agents on corneal density in dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31(8):504-508.

Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K et al. Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):539-574.

Yavuz B, Pehlivan SB, Ünlü N. An Overview on Dry Eye Treatment: Approaches for Cyclosporin A Delivery. *Scientific World Journal.* 2012;2012:194848.