

## OFTAMOLOGÍA

## CONOCIENDO EL OJO SECO

Manrique Córdoba Quirós\*

## SUMMARY

**Dry eye syndrome is a disease of which little was known; however in recent years has gone into its pathogenesis. Currently, although the same lack of understanding, it is known that is a multifactorial disease of the eye and ocular surface. Thanks to new discoveries in its genesis, efforts have been concentrated towards getting an effective treatment.**

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ojo Seco (SOS) o Queratoconjuntivitis sicca (QCS) es una patología de la cual se pensaba que se daba

debido a una deficiencia en la producción de lágrimas por parte de la glándula lagrimal principal y accesorias. Gracias al advenimiento de nuevos estudios y tecnologías se ha evidenciado que es una enfermedad mucho más compleja de lo que se creía. El SOS se define como una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular, que resulta en síntomas de discomfort, un trastorno visual, e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial a la superficie ocular. Se acompaña por una hiperosmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular.<sup>27</sup> La

prevalencia de SOS aumenta de forma dramática con la edad, lo que va de la mano del aumento de la población adulta mayor, por lo que es una causa importante de morbilidad ocular nivel mundial. Dentro de los factores de riesgo para padecer QCS se encuentran actividades diarias que disminuyan la cantidad de veces que se parpadea como el uso de computadoras, estudiar. El uso de lentes de contacto, enfermedades del tejido conectivo, el trasplante de médula ósea, la radioterapia, diabetes mellitus, dieta baja en omega 3, deficiencia de vitamina A, cirugía refractiva. El uso de medicamentos como

\* Médico General.

antihistamínicos, antidepresivos, terapia de reemplazo hormonal,  $\beta$  bloqueadores, diuréticos.<sup>17</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente 1 de cada 7 pacientes entre los 65 a 84 años reporta síntomas de ojo seco de forma frecuente o durante todo el día.<sup>3</sup> Se han realizado diversos estudios que han reportado la prevalencia de SOS, dentro de los cuales se encuentra el Women Health que reportó un 7,8% de prevalencia<sup>4</sup>, el Blue Mountain un 15,3%<sup>5</sup>, el Beamen Dam un 14,5%<sup>6</sup> y el Shiphai Eye un 33,7%<sup>15</sup>. Rege et al<sup>2</sup> realizaron un estudio con un total de 4750 pacientes mayores de 18 años, donde se evidenció una prevalencia del 15,4%, un preponderancia de presentación en el las mujeres. En este mismo estudio se encontró que una anomalía lipídica fue la más prevalente con un 14,48%, seguido por una deficiencia acuosa en un 13,36% y finalmente por una deficiencia de mucina en un 3,51%. Por otro lado Schein et al<sup>3</sup> no encontraron correlación entre el sexo y la edad de los pacientes para presenta QCS. Estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de ojo seco tienen diferencias en su resultados; a pesar de esto, la gran mayoría concuerdan en que la población que tiene más riesgo a padecer

este síndrome son las mujeres, y los pacientes mayores en un promedio de 45 años.

## CLASIFICACIÓN

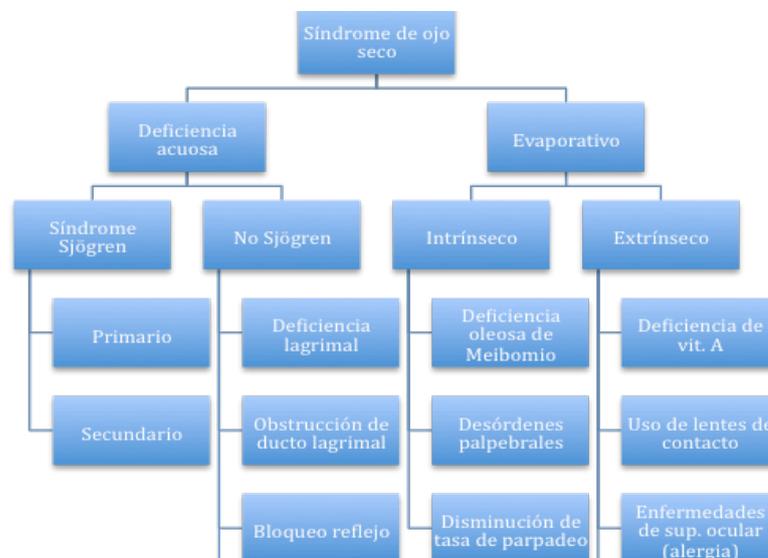
La película lagrimal precorneal es una parte fundamental de la superficie ocular. Es producida por la glándula lagrimal principal y accesorias, las glándulas de Meibomio y las células caliciformes conjuntivales.<sup>18</sup> Protege la superficie ocular, sirve como medio para remover desechos, provee una superficie óptica lisa, brinda oxígeno, factores de crecimiento y otros componentes al epitelio corneal.<sup>4</sup> Es una estructura trilaminar, que consiste en una capa lipídica anterior, una capa media acuosa y una posterior de mucina. El SOS se clasifica deficiencia acuosa y evaporativo, Figura 1. El ojo seco

por deficiencia acuosa implica una disfunción o destrucción de los acinos de la glándula lagrimal, que termina en una secreción y/o volumen disminuidos. El término evaporativo se subdivide: en intrínseco cuando la regulación de la pérdida evaporativa de la lágrima se afecta directamente y en extrínseco cuando hay condiciones que se asocian a evaporación por medio de efectos patológicos de la superficie ocular.<sup>11,3</sup>

## PATOGÉNESIS

A pesar de que el entendimiento completo del por qué se produce el SOS no se conoce en su totalidad, se cree que la base de su génesis es causado por una hiperosmolaridad e inestabilidad de la película lagrimal; lo anterior conlleva a una inflamación de los

Figura 1. Esquema de clasificación de ojo seco.



diferentes tejidos que producen los componentes lagrimales. La exposición de las células epiteliales superficiales a nivel de córnea a una osmolaridad elevada, produce una activación de proteínas quinasas mitógenas activadoras. Estas estimulan a vías de factores de transcripción, iniciando la producción de citoquinas, quimoquinas y metaloproteinasas de matriz.<sup>13</sup> Dentro de los factores inflamatorios más estudiados en QCS se encuentran la IL-1 (interleuquina 1), FNT  $\alpha$  (Factor de necrosis tumoral), IL-8 y FCT (Factor de crecimiento transformante).<sup>12</sup> Las células presentadoras de antígenos primarios de células T en tejido linfóide, lleva a la expresión de linfocitos TH (linfocitos T Helper). Seguidamente estos infiltran la superficie ocular, donde secretan citoquinas proinflamatorias adicionales.<sup>13</sup> Se cree que el proceso de presentación antigénica en SOS está alterado, al menos en el proceso que participa el CMH II (Complejo mayor de histocompatibilidad II) y otras moléculas coestimuladoras. Así mismo, células dendríticas están reguladas a la alta en el epitelio corneal, lo cual aumenta mucho más la respuesta inflamatoria.<sup>12</sup> Estos procesos conllevan a un aumento en la densidad epitelial celular y de su grosor, disminución en el tamaño celular y metaplasia escamosa de la superficie celular.

Con respecto a la inflamación a nivel de la glándula lagrimal, se produce un infiltrado linfocítico focal y un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias es lo que se encuentra de forma característica. La IL-1 $\beta$  parece aumentar el NO (óxido nítrico) al inducir la iNOS (óxido nítrico sintasa) en células epiteliales de la glándula lagrimal. Esta sobreproducción de NO induciría muerte celular a nivel de la glándula lagrimal. Se ha reportado, que los estrógenos y andrógenos regulan a la baja la respuesta mediada por citoquinas en las células acinares de la glándula lagrimal; debido a esto es importante en la protección de la superficie ocular. Esto puede ser la razón por la cual se aumenta la prevalencia de QCS en mujeres postmenopáusicas.<sup>14</sup> Por la participación de las glándulas de Meibomio y a integridad palpebral en la producción y estabilidad de la película lagrimal, la blefaritis, disfunción de las glándulas de Meibomio y alergia ocular toman un papel importante en el entendimiento de SOS. Estas pueden producir una alteración en la capa lipídica externa de la lágrima, que conlleva a síntomas de ojo seco evaporativo. Así mismo, podrían secretar sustancias antigénicas y proinflamatorias que afectaría de forma directa a la superficie ocular.<sup>14</sup>

## DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico de QCS es importante tomar en cuenta los síntomas de los cuales se aqueja el paciente. Dentro de los síntomas se pueden mencionar la sensación de ardor, sensación de cuerpo extraño, dolor tipo punzante a nivel ocular, sequedad ocular, fotofobia, visión borrosa, astenopia. Así mismo, Le et al<sup>16</sup> realizaron un estudio donde se evidenció el aumento en la prevalencia de dichos síntomas en pacientes con SOS vs pacientes sanos o con otra patología ocular. Es importante denotar el papel de protección de la película lagrimal a la superficie ocular; por lo tanto su alteración puede llevar a complicaciones como infecciones, ulceraciones, cicatrización, sensibilidad a la luz y pérdida visual. Vehof et al<sup>17</sup> realizaron un estudio sobre la relación entre ojo seco y sensibilidad al dolor. En dicho estudio se evidenció pacientes con síntomas de QCS se asocian con un aumento en la sensibilidad al dolor y una disminución en la tolerancia al dolor. Kim et al<sup>13</sup> en un estudio realizado, evidenciaron que pacientes con un Trastorno Ansioso Depresivo y QCS presentan un producción lagrimal levemente disminuida. Dentro de los procedimientos diagnósticos se pueden nombrar aquellos que evalúan la calidad de la lágrima.

El más utilizado es el Tiempo de Rotura de la Película Lagrimal (TRPL); es el intervalo entre el último parpadeo y la aparición de la primer área seca distribuida al azar, posterior a que el paciente se le instila fluoresceína al 2% y se pide al paciente que parpadee varias veces. Si el TRPL es inferior a 10 segundos, se considera como anormal.<sup>1,10,11</sup> Por otro lado el determinar la osmolaridad de la lágrima es esencial, sin embargo por la complejidad a nivel del examen, esta prueba esta limitada a ciertos laboratorios.<sup>5</sup> Dentro de las técnicas que evalúan la cantidad de la lágrima, la más utilizada es la prueba de Schirmer I con instilación previa de anestesia. Se coloca un papel filtro doblado 5 mm en un extremo, en la unión entre los tercios medio y externo del párpado inferior, se le pide al paciente que cierre suavemente los ojos por 5 minutos. Se retira el papel y se mide la cantidad humedecida; se considera anormal si mide menos de 10 mm. Esta prueba evalúa la secreción basal. También se puede realizar la prueba de Schirmer II, sin previa instilación de anestesia, se utiliza un aplicador para producir una irritación nasal. Lo normal es humedecer  $\geq 15$  mm. Este test evalúa las secreciones basal y refleja máxima.<sup>11</sup> La medición de la altura del menisco lagrimal ayuda a establecer el diagnóstico

también. Un menisco lagrimal menor de 0,2 mm se asocia a un deficiencia lagrimal.<sup>31</sup> Otras pruebas que se realizan es la determinación de la lactoferrina lagrimal, la citología de impresión y la prueba de hilo de rojo fenol.

## TRATAMIENTO

Como parte del tratamiento de SOS se tienen que educar al paciente en evitar fármacos tóxicos, mejorar condiciones a nivel de ambiente (calefacción, aire acondicionado), hacer hincapié en la importancia de parpadear durante el uso de computadoras o leer. Como parte de la terapia médica es importante lo que son las lágrimas artificiales en forma de gotas y geles, preferiblemente que no contengan preservantes y que se utilicen de forma frecuente. Debido a que la inflamación es un aspecto esencial en la patogénesis del mismo, la terapia antiinflamatoria es importante en su manejo. La ciclosporina A tópica al 0,05% es uno de los agentes más estudiados. Este agente previene la transcripción de genes de citoquinas en células T activadas. Por medio de este mecanismo, tiene un efecto antiinflamatorio al disminuir la formación de citoquinas proinflamatorias, mejora la reacción alérgica al inhibir la liberación de mastocitos, disminuye la apoptosis en las

células acinares de la glándula lagrimal.<sup>15,21</sup> Deveci et al<sup>9</sup> en un estudio realizado evidenciaron además, que la ciclosporina tópica al 0,05% produce una mejoría en la sintomatología de los pacientes. En 2 modelos en ratones con Síndrome de Sjögren se evidenció que se produjo un aumento en la producción de lágrimas.<sup>32</sup> El uso de esteroides tópicos puede traer beneficios en QCS leve a moderada. Se han hecho estudios con metilprednisolona, sobre los beneficios en esta patología. Sin embargo, hay que ser cuidadosos y monitorear los efectos adversos que estos puedan producir en el ojo, como aumento de presión intraocular, propensión a infecciones, entre otros.<sup>8</sup> El uso de suero autólogo y de cordón umbilical se ha utilizado en desórdenes severos de la superficie ocular. Tienen factores de crecimiento, vitaminas y factores antiinflamatorios.<sup>6,32</sup> Las tetraciclinas que además de su acción antibiótica, disminuyen la expresión y actividad de metaloproteinasas de matriz, disminuye el transporte de citoquinas inflamatorias y de quinasas activadas mitógenas a nivel del epitelio corneal.<sup>14</sup> El uso de suplementos de ácidos grasos poliinsaturados de omega 3 y 6 en la dieta, tienen acción antiinflamatoria en la glándula lagrimal, previniendo apoptosis de células epiteliales secretoras,

aclara la secreción de las glándulas de Meibomio, produciendo una capa lipídica elástica más delgada que protege la córnea; mejorando así los síntomas.<sup>18,24</sup> Se han hecho estudios sobre el uso de antagonistas del receptor del IL-1, como la Anakinra. Se obtuvieron resultados que se restablece la superficie ocular y mejora la secreción lagrimal, se mejora la secreción lagrimal refleja y disminuyó la queratinización patológica de la superficie ocular.<sup>28</sup> Como tratamiento no médico se realiza la oclusión de puntos lagrimales, la cual puede ser temporal, prolongada reversible o permanente. La oclusión temporal se realiza con la inserción de tapones de colágeno en los canaliculos lagrimales que se disuelven en un período de 1 a 2 semana. La oclusión prolongada reversible cuando se utilizan tapones de silicona o colágeno que disuelven en 2 a 6 meses. La oclusión permanente, que se reserva para los pacientes con SOS grave, donde se realiza una cauterización del canaliculo proximal. Otras opciones de tratamiento incluyen la tarsorrafia, la inyección de toxina botulínica, el trasplante de glándula submandibular, el uso de placas cargadas con alginato y factor de crecimiento, entre otras.

## CONCLUSIÓN

Con lo anterior, se evidencia que el Síndrome de Ojo Seco es una enfermedad que afecta a todo tipo de pacientes, enfocándose en los adultos mayores. Es una patología multifactorial de las lágrimas y de la superficie ocular con síntomas que a menudo no se correlacionan con las pruebas de diagnóstico. Debido a esto pasa muy desapercibido, ya que no es una causa de morbilidad permanente ocular. Durante los años se ha entrado en más y más investigación, con el fin de entender en su totalidad el por qué de la misma y nuevos tratamientos para mejorar la calidad de vida y la evolución de los pacientes. Por lo que actualmente su tratamiento se basa en tratar de disminuir la inflamación del ojo y con abundantes agentes hidratantes para prevenir complicaciones.

## RESUMEN

El síndrome de ojo seco es una enfermedad de la cual se conocía muy poco; sin embargo en los últimos años se ha adentrado en su patogénesis. Actualmente, aunque falta entendimiento de la misma, se conoce es que una enfermedad multifactorial del ojo y superficie lagrimal. Gracias a nuevos descubrimientos en su génesis, se han concentrado esfuerzos para lograr conseguir

un tratamiento eficaz.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abelson M.B., G.W. Ousler III, L.A. Nally, D. Welch, and K. Krenzer, "Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations," *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 506, pp. 1121–1125, 2002.
2. Aditya Rege, Varsha Kulkarni, Neelam Puthran, Tejaswini Khandgave. A Clinical Study of Subtype-based Prevalence of Dry Eye. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013 Oct, Vol-7(10): 2207-2210.
3. American Academy of Ophthalmology. External Disease and Cornea, Section 8. 2011-2012. Chapter 3 Ocular Surface Disease: Diagnostic Approach. 48-75.
4. American Academy of Ophthalmology Fundamentals and Principles of Ophthalmology, Section 2. 2011-2012. Part IV Biochemistry and Metabolism. Chapter 7 Tear Film. 237-246.
5. Buchholz P., C.S. Steeds, L.S. Sterneta I., "Utility assessment to measure the impact of dry eye disease," *Ocular Surface*, vol. 4, no. 3, pp. 155–161, 2006.
6. Creuzot-Garcher C, Lafontaine PO, Brignole F, et al. [Treating severe dry eye syndromes with autologous serum]. *J Fr Ophthalmol*. 2004;27:346–51.
7. Holland EJ, Olsen TW, Ketcham JM, et al. Topical cyclosporine A in the treatment of anterior segment inflammatory disease. *Cornea*. 1993;12:413–9.
8. Hong S, Kim T, Chung SH, et al. Recurrence after topical nonpreserved methylprednisolone

- therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007;23:78–82.
9. Hülya Deveci et al, The efficacy of topical 0.05 % cyclosporine A in patients with dry eye disease associated with Sjögren's syndrome. *Int Ophthalmol* DOI 10.1007/s10792-014-9901-4.
  10. Jackson W.B., "Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus," *Canadian Journal of Ophthalmology*, vol. 44, no. 4, pp. 385–394, 2009.
  11. Karampatakis V., A. Karamitsos, A. Skriapa, and G. Pasiadis, "Comparison between normal values of 2- and 5-minute schirmer test without anesthesia," *Cornea*, vol. 29, no. 5, pp. 497–501, 2010.
  12. Katy C. Liu et al, Autoimmunity in the Pathogenesis and Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca. *Curr Allergy Asthma Rep* (2014) 14:403.
  13. Kim KW, Han S B, Han ER, et al. Association between depression and dry eye disease in an elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):7954-7958.
  14. Koray Gumus et al, The role of inflammation and antiinflammation therapies in keratoconjunctivitis sicca. *Clinical Ophthalmology* 2009;3 57–67.
  15. Lee AJ, Lee J, Saw SM, Gazzard G, Koh D, Widjaja D, et al. Prevalence and Risk Factors Associated With Dry Eye Symptoms: A Population-based Study in Indonesia. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86:1347-51.
  16. Mohammad-Ali Javadi, Sepehr Feizi. Dry Eye Syndrome. *J Ophthalmic Vis Res* 2011; 6 (3): 192-198.
  17. Moss S.E., R. Klein, and B. E. K. Klein, "Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome," *Archives of Ophthalmology*, vol. 118, no. 9, pp. 1264–1268, 2000.
  18. Oleňik Andrea, Effectiveness and tolerability of dietary supplementation with a combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants in the treatment of dry eye symptoms: results of a prospective study. *Clinical Ophthalmology* 2014;8 169–176.
  19. Qihua Le et al. Comparison on the vision-related quality of life between outpatients and general population with dry eye syndrome. 2013 *Acta Ophthalmologica Scandinavica* Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd. doi: 10.1111/aos.12204.
  20. Rahman A, Yahya K, Validity of Symptoms as Screening Tool for Dry Eye. *Pak J Ophthalmol.* 2007; 23(4): 198-203.
  21. Sahin A, Bozkurt B, Irkeç M. Topical cyclosporine A in the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis: a long-term follow-up. *Cornea.* 2008;27:193–5.
  22. Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-728.
  23. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118:615-21.
  24. Sheppard John D. et al, Long-term Supplementation With n-6 and n-3 PUFAs Improves Moderate-to-Severe Keratoconjunctivitis Sicca: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Cornea* 2013;32:1297–1304.
  25. Snjezana Kaštelan et al. Diagnostic Procedures and Management of Dry Eye. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2013, Article ID 309723, 6 pages.
  26. Stevenson William et al. Dry Eye Disease An Immune-Mediated Ocular Surface Disorder. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(1):90-100.
  27. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf.* 2007; 5(2):75-92.
  28. Trinka Vijmasi et al, Topical administration of interleukin-1 receptor antagonist as a therapy for aqueous-deficient dry eye in autoimmune disease. *Molecular Vision* 2013; 19:1957-1965.
  29. Tsubota K, Fujita H, Tadano K, Takeuchi T, Murakami T, Saito I, et al. Improvement of lacrimal function by topical application of CyA in murine models of Sjogren's syndrome. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(1):101–10.
  30. Vehof et al, Relationship Between Dry Eye Symptoms and Pain Sensitivity, *AMA Ophthalmol.* 2013;131(10):1304-308. doi:1.1001/jamaophthalmol. 2013. 4399
  31. Yokoi N., A. J. Bron, J. M. Tiffany, K. Maruyama, A. Komuro, and S. Kinoshita, "Relationship between tear volume and tear meniscus curvature," *Archives of Ophthalmology*, vol. 122, no. 9, pp. 1265–1269, 2004.
  32. Yoon KC, Heo H, Im SK, et al. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:86–92.