

Asociación entre los síntomas y signos en pacientes con ojo seco¹

Martha F. Rodríguez A.*
Alberto Rojas B.**
Marcela Mercado***

RESUMEN

De acuerdo con la definición de ojo seco dada por el Workshop Dry Eye en 2007, la sintomatología en el ojo seco es consecuencia de los cambios en la película lagrimal y daño de la superficie ocular. Sin embargo, los estudios que buscan establecer la asociación y la correlación entre los signos y síntomas son bastante contradictorios.

Objetivo: determinar la asociación entre los síntomas reportados en el cuestionario de Donate *et ál.* (2002), y los tests de Schirmer, BUT, citología de impresión conjuntival y expresión HLA-DR en pacientes con ojo seco.

Metodología: se estudiaron 63 ojos de pacientes con ojo seco que acudieron al Instituto de Investigaciones Optométricas de la Universidad de La Salle, y 19 ojos de sujetos que no presentaron ningún tipo de patología ocular, y que se analizaron como controles. A todos los pacientes y controles se les aplicó el cuestionario de Donate, test de Schirmer, BUT, citología de impresión conjuntival y expresión de HLA-DR en citología de impresión por inmunohistoquímica. Se

aplicó X^2 para establecer la asociación entre los síntomas reportados en el cuestionario y cada uno de los test clínicos y de laboratorio.

Resultados: se presentó asociación estadísticamente significativa entre los síntomas y el test de Schirmer ($X^2= 16.9$ $p<0.0001$), el BUT ($X^2= 9.10$ $p=0.0026$), y expresión de HLA-DR ($X^2= 9.9$ $p= 0.017$). No hubo asociación entre la sintomatología reportada en el cuestionario y la citología de impresión conjuntival ($X^2= 3.25$ $p= 0.07$).

Conclusiones: la sintomatología en los pacientes con ojo seco analizados presentó una fuerte asociación con la disminución en la cantidad y calidad de la película lagrimal. También se estableció asociación entre los síntomas y la respuesta inflamatoria evidenciada por la expresión de HLA-DR en las células epiteliales conjuntivales.

Palabras clave: ojo seco, cuestionario para ojo seco, BUT, test de Schirmer, HLA-DR, citología de impresión conjuntival.

1 Investigación financiada por la Universidad de La Salle.

* Bacterióloga de la Pontificia Universidad Javeriana. Magíster en Inmunología de la Universidad de Antioquia. Docente Investigador de la Universidad de La Salle, Grupo Investigación en inmunología ocular. mafarodriguez@unilasalle.edu.co.

** Médico de la Universidad Nacional de Colombia. Oftalmólogo de la Universidad Militar. Docente Investigador de la Universidad de La Salle, Grupo Investigación en Inmunología Ocular.

*** Bacterióloga de la Pontificia Universidad Javeriana. Magíster en Epidemiología Clínica de la Pontificia Universidad Javeriana. Docente investigador de la Pontificia Universidad Javeriana.

Recibido: 3 de octubre de 2008.

Aceptado: 1 de diciembre de 2008.

ASSOCIATION BETWEEN THE SYMPTOMS AND SIGNS IN PATIENTS WITH DRY EYE

ABSTRACT

According to the definition of dry eye given by the Workshop dry eye in 2007, the symptoms of the dry eye is the result of changes in the tear film and ocular surface damage. But the studies that seek to establish partnership and/or correlation between the signs and symptoms are quite contradictory.

Objective: to determine the association between the symptoms reported in the questionnaire Donate et al (2002) and the Schirmer test, BUT, conjunctival impression cytology and HLA-DR expression in patients with dry eye.

Methods: we studied 63 eyes of patients with dry eye that Instituto de Investigaciones Optometricas of University of La Salle, with clinic suspected dry eye and 19 eyes of subjects who showed eye disease, which was analyzed as controls. All patients and controls were applied the questionnaire Donate, Schirmer test, BUT, conjunctival impression cytology and expression of HLA-DR in impression cytology by immunohistochemistry. X^2 is applied to establish

the association between the symptoms reported in the questionnaire and each of the clinical and laboratory tests.

Results: we present statistically significant association between symptoms and Schirmer test ($X^2 = 16,9$ $p < 0,0001$), BUT ($X^2 = 9,10$ $p = 0,0026$), expression of HLA-DR ($X^2 = 9,9$ $p = 0,017$). There was no association between the symptoms reported in the questionnaire with conjunctival impression cytology ($X^2 = 3,25$ $p = 0,07$).

Conclusions: a strong association was found between symptoms of patients with dry eye with the decrease in the quantity and quality of the tear film. It was also established association between the symptoms and the inflammatory response evidenced by the expression of HLA-DR in the conjunctival epithelial cells.

Keywords: dry eye, symptoms, BUT, Schirmer test, HLA-DR, conjunctival impression cytology.

INTRODUCCIÓN

El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la lágrima y la superficie ocular que resulta en síntomas de discomfort, disturbio visual e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial de la superficie ocular, acompañado por un incremento en la osmolaridad de la lágrima e inflamación de la superficie ocular (Workshop Dry Eye, 2007). De acuerdo con esta última definición, la sintomatología está presente en todos los pacientes con ojo seco, lo cual es soportado por la alta sensibilidad de los cuestionarios validados en la detección de esta patología, por lo que el subcomité de metodología diagnóstica del Workshop Dry Eye (2007) recomienda la utilización de los cuestionarios como primer paso en el diagnóstico del ojo seco, seguido del BUT, coloración de la superficie ocular, Schirmer, morfología de los párpados y de las glándulas del meibomio.

La sintomatología más reportada en el ojo seco incluye la sensación de sequedad, irritación, ardor o quemazón, sensación de cuerpo extraño, sensación de arenilla, y fotofobia (Donate *et ál.*, 2002; Rodríguez & Rojas, 2008; Begley *et ál.*, 2002; Gulati *et ál.*, 2006). La incidencia de los síntomas implica la activación de los nervios sensoriales de la superficie ocular. Los nervios corneales son funcionalmente heterogéneos: cerca del 20% responden exclusivamente a fuerzas mecánicas y nocivas (mecano-nocirreceptores), el 70% son excitados por temperaturas extremas, irritantes exógenos y mediadores inflamatorios endógenos (polymodal nocireceptores), y el 10% son sensibles al frío (fríorreceptores). Cada una de estos tipos de fibras nerviosas contribuyen a las distintas sensaciones de la córnea. Los mecano-nocirreceptores median el dolor agudo producido cuando algo entra en contacto con la córnea. Los polymodal nocirreceptores elucidan la irritación y el dolor que se manifiesta frente al daño corneal. Los receptores para frío evocan esta misma sensación. En el ojo seco se

ha reportado que estos tres tipos de receptores están involucrados en la sintomatología que presenta el paciente (Boucier *et ál.*, 2005).

Frecuentemente, la respuesta nerviosa en la córnea es incrementada por la respuesta inflamatoria local. Los nervios corneales activados liberan neuropéptidos que a su vez contribuyen a la reacción inflamatoria. Estos son sensibilizados por mediadores como prostaglandinas o bradicinina, los que pueden tener una actividad espontánea, bajar el umbral y aumentar la respuesta a un nuevo estímulo, conllevando al dolor e hiperalgesia directamente (Belmonte *et ál.*, 2004).

Los nervios destruidos por el daño inician rápidamente su regeneración formando microneuronas que tienen una respuesta anormal y descarga espontánea, debido a la alteración de los canales iónicos en el soma y en las terminales regeneradas. Se presume que esta excitabilidad alterada, es el origen de una baja sensibilidad, dolor espontáneo, sensación de sequedad y otras diátesis reportadas en pacientes con ojo seco secundario a cirugía refractiva con láser (Lasik), diabetes mellitus y uso de lentes de contacto (Rosenberg *et ál.*, 2000; Patel *et ál.*, 2000; Linna *et ál.*, 2000; Benítez del Castillo *et ál.*, 2001).

La alteración en las terminales nerviosas, con cambios en la sensibilidad de la córnea de los pacientes con ojo seco ha demostrado correlacionarse con el daño corneal (Bourcier *et ál.*, 2005). Aunque varios estudios no han reportado una fuerte asociación o correlación entre los síntomas y signos en pacientes con ojo seco valorados a partir del uso de cuestionarios y los test clínicos como Begley *et ál.*, 2003; Schein *et ál.*, 1997; Hay *et ál.*, 1998; Nichols *et ál.*, 2004; Lin *et ál.*, 2005. La mayoría de ellos ha encontrado una débil o moderada asociación entre estos parámetros, incluso una alta correlación entre el diagnóstico clínico y los síntomas del paciente, sugi-

riendo que los síntomas tienen una mayor influencia en el diagnóstico del ojo seco que los resultados de los test clínicos (Begley *et ál.*, 2003).

La medida del impacto que la sintomatología del ojo seco ocasiona en la calidad de vida de los pacientes es un aspecto crítico de la enfermedad. Es por esta razón que los cuestionarios tratan de incluir preguntas más específicas, su frecuencia e intensidad, para incrementar la sensibilidad y especificidad de los mismos. Por otra parte, el síndrome puede ser causado por múltiple factores que no siempre incluyen la disminución en la producción acuosa (medida con el test de Schirmer), lo cual explica, en parte, la pobre asociación entre este parámetro y la sintomatología de los pacientes reportada en algunos estudios, por ejemplo: Lin y cols. (2005) demostraron una asociación significativa entre los resultados del test de Schirmer y los síntomas en pacientes mayores de 65 años con ojo seco, pero esta no fue significativa cuando los pacientes presentaban ojo seco asociado a anomalías de las glándulas de Meibomio.

Muchos otros estudios han reportado asociación o correlación entre los signos y síntomas de irritación en pacientes con ojo seco debido a enfermedad de la glándula de Meibomio o deficiencia lagrimal acuosa, utilizando varios test clínicos como Schirmer, BUT, coloración con fluoresceína, test de aclaración de la fluoresceína y sensación corneal (Afonso *et ál.*, 1999; Macri & Pflugfelder, 2000; Pflugfelder *et ál.*, 1998). Además, dado que se ha establecido asociación entre los test que valoran la deficiencia acuosa (volumen y producción) con los que valoran la alteración en la superficie ocular (Nichols *et ál.*, 2003), y que el daño en la conjuntiva y córnea estimula cambios en la inducción y la respuesta nerviosa (Belmont *et ál.*, 2004), es más probable que exista una asociación entre estos parámetros, y no que sean independientes y que individualmente contribuyan a la fisiopatología del síndrome.

Dado la diversidad de resultados en cuanto a la sintomatología y signos en el ojo seco, esta investigación tuvo como propósito determinar si existía asociación entre los signos, Test de Schirmer, BUT, metaplasia escamosa, y expresión de HLA-DR y los síntomas reportados por pacientes con ojo seco leve moderado y severo, valorados mediante el cuestionario de Donate.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes: se estudiaron 63 ojos de pacientes, hombres y mujeres, entre los 20 y 70 años, con diagnóstico clínico presuntivo de síndrome de ojo seco, quienes acudieron al Instituto de investigaciones Optométricas de la Universidad de La Salle; y 18 ojos de sujetos entre los 20 y 70 años, sin ningún tipo de patología ocular, tomados como controles. Se excluyeron los pacientes y controles que tuvieran historia de cirugía ocular o trauma que pudiera afectar la sensibilidad de la córnea, infecciones oculares activas y alergias oculares o que estuvieran utilizando cualquier tipo de medicamento local, excepto lágrimas artificiales. Antes de iniciar la toma de muestras, a los pacientes y controles sanos se les explicó en detalle cada uno de los procedimientos que se realizarían y los riesgos potenciales de la investigación. Todos los pacientes y controles quitar que aceptaron participar, firmaron el consentimiento informado, antes de la toma de muestras, de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

PRUEBAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

QUESTIONARIO VALIDADO DE DONATE PARA DIAGNÓSTICO DE OJO SECO

Cada paciente respondió las preguntas del cuestionario (Donate, 2002), realizado por el oftalmólogo o las estudiantes de optometría bajo su supervisión y

previo entrenamiento. Se le pidió al paciente que reportara la frecuencia de los síntomas en cada ojo en la última semana. Se consideró positivo o sospechoso de ojo seco un puntaje mayor a 13.

TEST DE SCHIRMER

Sobre el reborde palpebral inferior externo del ojo se colocó una bandeleta de Schirmer sin anestésico local. Una vez colocada la tira, se solicitó al paciente que mantuviera la mirada hacia arriba y se le permitió el libre parpadeo. Al cabo de 5 minutos se midió en milímetros la cantidad de la tira que se humedeció. Se reportaron como alterados aquellos valores menores a 10 mm en 5 minutos.

BREAK UP TIME (BUT)

Se utilizaron tiras de fluoresceína aplicada directamente sobre la conjuntiva bulbar inferior y, mediante la utilización de luz de cobalto (luz azul) de la lámpara de hendidura, se le pidió al paciente que cerrara y abriera suavemente los ojos sin volver a parpadear, y se midió en segundos el lapso desde la apertura palpebral hasta la aparición del punto de sequedad. Se reportaron como alterados los valores menores a 15 segundos

CITOLOGÍA DE IMPRESIÓN CONJUNTIVAL

Para la citología de impresión se utilizaron membranas de biopore (Millipore PICM012550 poro 0,4 μm), estériles. La citología de impresión fue obtenida previa anestesia tópica con dos gotas de Benoxinato al 5%, instalada en el fondo del saco, Las membranas se colocaron sobre la zona interpalpebral, en la conjuntiva bulbar temporal y nasal, ejerciendo leve presión durante 2 a 3 segundos y se fijaron con etanol al 96%. Las membranas se colorearon con PAS-hematoxilina (Rodríguez *et ál.*, 2007).

EXPRESIÓN DE HLA-DR EN LAS CÉLULAS DEL EPITELIO CONJUNTIVAL

Se utilizaron membranas de biopore (Millipore PICM012550 poro 0,4 μm), estériles, la toma de muestra se realizó al tiempo que para la coloración de PAS-hematoxilina. En el laboratorio, las membranas se hidrataron por 5 minutos en agua y se bloquearon con albúmina sérica bovina al 2% (Carlo Erba) por 1 hora en agitación a 37 °C. Posteriormente, las membranas se lavaron 3 veces con TBS pH 7,6 (Gibco) por 10 minutos en agitación, cada una. Las membranas se sumergieron en H_2O_2 durante 20 minutos para bloquear la peroxidasa endógena y se lavaron dos veces en TBS pH 7,6 (Gibco) por 5 minutos en agitación. Se adicionó el primer anticuerpo monoclonal (1/50 HLA-DR) (Novocastra) a cada membrana y se incubó 1 hora en cámara húmeda a temperatura ambiente. Se lavó tres veces con TBS pH 7,6 (Gibco) durante 10 minutos en agitación a 37 °C. Posteriormente, se utilizó el *Universal polymer detection Kit*, HRP/DAB (Novocastra) así: se incubó el *enhancer* por 20 minutos en cámara húmeda, se lavó dos veces con TBS pH 7,6 por 5 minutos y se adicionó el conjugado para incubar por 25 minutos en cámara húmeda a temperatura ambiente. Terminada la incubación, las membranas se lavaron 3 veces con TBS pH 7,6 por 10 minutos cada una, en agitación a 37 °C. Finalmente, se adicionó el sustrato (600 μl *Stadde DBD Buffer* y 19 μl líquido DAB) por 30 segundos o hasta que marcara el tejido control positivo y se bloqueó la reacción con agua corriente.

Las membranas se contrastaron con hematoxilina 5 minutos, se lavaron con agua corriente y se pasaron por agua amoniacal al 1% por 3 segundos. Se procedió a deshidatarlas en concentraciones crecientes de etanol (70% por 5 minutos, 96% por 2 minutos) y xilol (Carlo Erba) durante 5 minutos, por 3 veces para aclarar y desprender la membrana del tubo plástico, el filtro suelto se montó entre lámina y laminilla con Entellan (Merck).

METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

El análisis estadístico se desarrolló para describir la distribución de los signos y síntomas, y asumir la asociación entre los síntomas reportados en el cuestionario y cada uno de los signos clínicos mediante la prueba de X^2 con una significancia del 5% y un intervalo de confianza del 95%. La normalidad de los datos fue analizada con el test de Shapiro-Wilk. Todo el análisis de datos se realizó en el programa estadístico *Stata 6.0*.

RESULTADOS

Pacientes: se analizaron 63 ojos de pacientes con síndrome de ojo seco con una edad promedio de 39.9 años. El 80,95% corresponde al sexo femenino y el 19,05% al sexo masculino. El 55,6% (35/63) no presentó ningún tipo de antecedentes médicos, 12 (19,1%) presentaron problemas autoinmunes. El 22,1% presentó otros problemas sistémicos y el 3,2% presentó como antecedente trasplante alogénico de médula ósea (2/63). En los controles, la edad promedio fue de 22,5 años. El sexo femenino representó el 89,5% y el masculino el 10,5%. El 100% no reportó antecedentes médicos. De los 63 ojos estudiados, 43 se clasificaron clínicamente como ojo seco leve (68,3%), 13 como moderado (20,6%) y 7 como severo (11,1%).

CUESTIONARIO VALIDADO DE DONATE PARA EL DIAGNÓSTICO DE OJO SECO

El 83,9% de los ojos (52/62) presentó sintomatología compatible con ojo seco descrita en el cuestionario de Donate, dando un puntaje positivo para sospecha de ojo seco (superior a 13). El 16,1% (10/62) fue negativo para ojo seco con este cuestionario. De acuerdo con la severidad en los pacientes con ojo seco leve, el 83,3% (35/42) fue positivo y el 16,7% (7/42) negativo. En los casos moderados, el 76,9% (10/13) fue positivo y el 23,1% (3/13) negativo. El 100% de los

casos severos tuvo un puntaje superior a 13. En los controles el 21,1% (4/19) fue positivo para ojo seco y el 78,9% (15/19) no presentó sintomatología compatible con ojo seco, medido con este cuestionario.

TEST DE SCHIRMER

En los pacientes con ojo seco, el 50,8% presentó la prueba Schirmer alterada y en el 49,2% fue normal. De acuerdo con la severidad en los casos leves, en el 41% (18/43) estuvo alterada y fue normal en el 58,1% (25/43), con un promedio de 15,5 mm/5 min. En los pacientes con ojo seco moderado, el 61,5% (8/13) tuvo esta prueba alterada y en el 38,5% (5/13) fue normal. El promedio de los resultados obtenidos fue de 8,9 mm en 5min. En los pacientes con ojos seco severo, el 85,7% (6/7) tuvo alterado el test de Schirmer, y en el 14,3% (1/7) fue normal, con promedio de 3,4 mm/5 min. En los controles, el 100% presentó la prueba de Schirmer normal, con un promedio de 26 mm/5 min.

BREAK UP TIME (BUT)

De los pacientes con ojo seco, el 95,2% presentó un BUT alterado (59/63) y el 4,8% (3/63) tuvo la prueba normal. De acuerdo con la severidad, en los casos leves el 92,9% tuvo el BUT alterado (39/42), y en el 7,1% fue normal (3/62). La media del BUT en los pacientes leves fue de 8,3 segundos. En los pacientes con ojo seco moderado y severo, el 100% presentó el BUT alterado, con un valor promedio de 4,5 seg para el ojo seco moderado y de 1,4seg en los pacientes severos. En los controles, el 36,8% (7/19) presentó esta prueba alterada y fue normal en el 63,2% (12/19). El valor promedio del BUT en los controles fue de 14,7 segundos.

La tabla 1 resume los datos obtenidos en las pruebas de valoración de la película lagrimal de los pacientes, los cuales fueron diferentes estadísticamente de los controles.

TABLA 1. RESULTADOS OBTENIDOS CON LAS PRUEBAS CLÍNICAS (SCHIRMER Y BUT) QUE VALORAN LA CANTIDAD Y CALIDAD DE LA PELÍCULA LAGRIMAL, EN PACIENTES CON OJO SECO Y SUJETOS CONTROL.

PRUEBAS CLÍNICAS	PACIENTES CON OJO SECO						TOTAL PACIENTES		CONTROLES		p (X ²)
	LEVE		MODERADO		SEVERO		%	N.º	%	N.º	
	%	N.º	%	N.º	%	N.º					
SCHIRMER ALTERADO (< 10 mm)	419	18	615	8	857	6	508	32	0	0	0.0002*
SCHIRMER NORMAL (>=10 mm)	581	25	385	5	143	1	492	31	100	19	
TOTAL	100	43	100	13	100	7	100	63	100	19	
BUT ALTERADO (> 15 seg)	929	39	100	13	100	7	952	59	368	7	0.0001*
BUT NORMAL (</= 15 seg)	71	3	0	0	0	0	48	3	632	12	
TOTAL	100	43	100	13	100	7	100	62	100	19	

* Diferencias significativas entre los pacientes y controles, $p < 0.001$.

CITOLOGÍA DE IMPRESIÓN CONJUNTIVAL

El 54% de los pacientes con ojo seco (34/63) presentó metaplasia escamosa graduada como 2, 3 ó 4, niveles considerados anormales, y el 46% (29/63) no tuvo metaplasia escamosa, graduada como 0 y 1. De acuerdo con la severidad en los pacientes con ojo seco leve, el 39,5% (17/43) tuvo metaplasia escamosa y en el 60,5% (26/43) fue normal. En los casos moderados, el 76,9% (10/13) presentó metaplasia escamosa y el 23,1% (7/13) resultó normal en la citología. El 100% de los casos severos presentó algún grado de metaplasia escamosa. En los controles, el 100% de los sujetos tuvo una citología normal.

EXPRESIÓN DE HLA-DR EN LAS CÉLULAS DEL EPITELIO CONJUNTIVAL

El HLA-DR fue positivo en el 87,3% de los pacientes (55/63), y negativo en el 12,7% (8/63). Ninguno de los controles tuvo esta prueba positiva, es decir, el 100% fue negativo (figura 1).

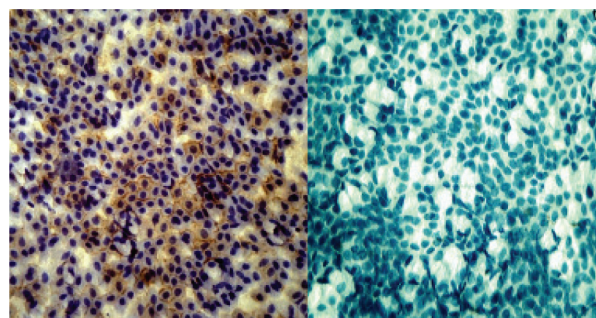


FIGURA 1. EXPRESIÓN DE HLA-DR POR INMUNOHISTOQUÍMICA EN CITOLOGÍA DE IMPRESIÓN, OBSÉRVESE EL COLOR CAFÉ QUE BORDEA LAS CÉLULAS EPITELIALES EN UN PACIENTE CON OJO SECO 10X (IZQUIERDA). EXPRESIÓN DE HLA-DR NEGATIVA 10X (DERECHA) CONTRASTE CON HEMATOXILINA.

La asociación entre los síntomas reportados en el cuestionario y los signos clínicos y de laboratorio se presenta en la tabla 1. El test de Schirmer fue el que presentó mayor asociación significativa con la sintomatología ($p < 0.05$), seguido del BUT ($p < 0.05$) y de la expresión de HLA-DR en las células epiteliales de la conjuntiva ($p < 0.05$). No hubo asociación significativa estadística entre la metaplasia escamosa

medida en citología de impresión conjuntival y los síntomas reportados por los pacientes con ojo seco ($p > 0.05$).

TABLA 2. ASOCIACIÓN ENTRE SÍNTOMAS REPORTADOS EN EL CUESTIONARIO Y SIGNOS CLÍNICOS DE PACIENTES CON OJO SECO, ASUMIDA CON LA PRUEBA DE χ^2 .

SIGNOS	CUESTIONARIO SINTOMATOLOGÍA		
	n (n/total) %	χ^2	p
SCHIRMER			
< 10 mm	31 (31/56) 55,3	169	< 0,0001*
≥ 10 mm	25 (25/56) 44,6		
BUT			
<15 seg	51 (51/56) 91,1	91	0,0026*
≥ 15 seg	5 (5 /56) 8,9		
CITOLOGÍA			
Grado ≥ 2	27 (27/56) 48,2	325	7
Grado 0-1	29 (29/56) 51,8		
HLA			
Negativo	44 (44/56) 78,5	99	0,017*
Positivo	12 (12/56) 21,4		

* Asociación significativa estadísticamente con una $p < 0.05$

DISCUSIÓN

Se demostró que existe asociación entre los síntomas y signos clínicos en los pacientes con ojo seco estudiado, acorde con lo reportado por muchos autores (Afonso *et al.*, 1999; Macri & Pflugfelder, 2000; Pflugfelder *et al.*, 1998). La asociación más fuerte se estableció con el test de Schirmer, esta prueba detectó el 55,3% de los casos sintomáticos, en otro estudio se reportó 62,5% de sensibilidad en el mismo test para detectar los sujetos sintomáticos; a pesar de que nuestro punto de corte (10 mm/5 min) fue mucho más alto que el utilizado por Lin *et al.* (2005), que era de 5 mm/5 min. Ellos sólo encontraron asocia-

ción entre el test de Schirmer y la sintomatología ($p=0,012$), pero esta no fue significativa cuando se tuvieron en cuenta las preguntas 4 y 8 del cuestionario: ¿ha sentido sus ojos pegajosos? y ¿en las mañanas al levantarse sus ojos están pegados? Las preguntas 4 y 8 están más relacionadas con ojo seco debido a una alteración en las glándulas del meibomio, clasificado como evaporativo, el cual no siempre involucra la disminución en los resultados del test de Schirmer (Workshop Dry Eye, 2007). Aunque en el presente trabajo no se estableció la etiología del ojo seco, es posible que la mayoría de los pacientes tuviese ojo seco acuodeficiente, ya que el Schirmer y el BUT estuvieron alterados en el 50,8% y 95,2% respectivamente, y la asociación con la sintomatología fue más alta con estos test.

Macri y Pflugfelder (2000), encontraron correlación entre la sintomatología y el test de Schirmer y el de aclaración de la fluoresceína, siendo mejor con este último, independientemente si se debía a problemas de las glándulas de Meibomio o deficiencia acuosa, y que esta correlación aumentó cuando se adicionó el factor de corrección obtenido del resultado del test de Schirmer sugiriendo que, de esta manera, el test de aclaración de la fluoresceína corregido es la técnica clínica ideal para el diagnóstico del ojo seco, independientemente de su clasificación.

Afonso *et al.* (1999) y Pflugfelder *et al.* (1998), reportaron asociación o correlación estadísticamente significativa entre los síntomas y el test de Schirmer. Begley *et al.* (2003) reportaron una correlación moderada entre síntomas reportados: incomfort y sensación de sequedad en 122 pacientes, con el Schirmer, TBUT y coloración corneal con fluoresceína (Spearman $r=0,31-0,45$, $p < 0,01$). En este estudio, los síntomas tuvieron una mayor correlación con el grado de severidad clínica ($r=0,46-0,86$, $p < 0,0001$).

Schein *et al.* (1997), involucraron a 2.240 sujetos, sin encontrar asociación entre la sintomatología y

los test de Schirmer o rosa de Bengala; sin embargo, sólo el 14% de los participantes reportó uno o más síntomas frecuentemente o todo el tiempo. El puntaje promedio del Schirmer fue de 12,4 mm, el cual es superior al punto de corte considerado en este estudio. Cabe notar que realizaron su investigación en sujetos mayores de 65 años, sin previo diagnóstico clínico de ojo seco, es posible que la falta de asociación se debiera a la presencia de sintomatología en esta población por otro tipo de patologías diferentes al ojo seco.

Hay *et ál.* (1998) examinaron a 341 pacientes, estableciendo una débil asociación entre el test de Schirmer y los síntomas oculares, pero esta asociación fue más fuerte en la población más joven que en los mayores de 55 años, esto soporta nuestra tesis con respecto al estudio de Schein *et ál.* (1997). Estos mismos autores determinaron la presencia de auto anticuerpos en sangre, sin encontrar asociación con los síntomas o signos de ojo seco y boca seca. De nuevo, es posible que otras causas sean el origen de la sintomatología, lo cual explicaría la débil asociación con el test de Schirmer en estas dos investigaciones.

Nichols *et ál.* en 2004 analizaron a 75 pacientes con diagnóstico clínico de ojo seco sin encontrar correlación entre el test de fluoresceína, rojo de fenol, rosa de Bengala, BUT y Schirmer con los síntomas de sequedad, enrojecimiento y fatiga ocular. Sin embargo, en otro reporte encontraron una baja repetitividad en los resultados de estos mismos tests clínicos en 75 pacientes con ojo seco, test de fluoresceína ($\kappa=0,25$), rosa de Bengala ($\kappa=0,21$), siendo mejor para los test de Schirmer y BUT, a diferencia de una moderada a alta repetitividad en los síntomas, sensación de sequedad ($\kappa_W=0,62$) y sensación de arenilla ($\kappa_W=0,73$). Estos resultados podrían explicar la falta de correlación entre los síntomas y signos en las anteriores investigaciones citadas, además corroboran la importancia de la sintomatología en el diagnóstico del ojo seco (Begley *et ál.*, 2003), así

como el uso de cuestionarios validados como primer paso en el diagnóstico del síndrome (Workshop Dry Eye, 2007).

Por otra parte, la asociación estadísticamente significativa entre los síntomas y la expresión del HLA-DR es una evidencia adicional del papel que juega la respuesta inflamatoria en el síndrome de ojo seco (Stern & Pflugfelder, 2004); incluso desde los estados tempranos de la enfermedad, ya que en esta investigación la mayoría de los pacientes (68,3%) se clasificaron como ojo seco leve. Se conoce que muchos de los mediadores inflamatorios como la histamina, óxido nítrico, bradicinina, prostaglandinas, etc., y las citocinas proinflamatorias, tienen efecto sobre las fibras nerviosas, induciendo la liberación de neuropéptidos que incrementan la sensibilidad de las mismas frente a diferentes estímulos (Paul, 1998).

La falta de asociación entre la citología de impresión y la sintomatología puede estar reflejando algún grado de hipostesia corneal, reportada en estos pacientes cuando se ven alteradas las capas superficiales de los epitelios corneal y conjuntival, debido al daño o trauma (Bourcier *et ál.*, 2005; Benítez-del Castillo *et ál.*, 2007). Utilizando el esthesiómetro de gas de Belmonte se ha demostrado que los umbrales de la córnea para los estímulos mecánicos, químicos y térmicos son significativamente más altos en pacientes con ojo seco y se correlacionan con la intensidad de la coloración corneal con verde de lisamina, pero no con los resultados del test de Schirmer. La disminución en la sensibilidad a estos tres estímulos sugiere que en el síndrome existe un daño inespecífico de las terminales nerviosas, que afecta en grado similar a todos los tipos de receptores sensoriales y que la disminución en la sensibilidad es paralela al grado de severidad de los pacientes (Bourcier *et ál.*, 2005).

Considerando el análisis de los resultados de la citología en este estudio, sólo el 44% de los pacientes con algún grado de metaplasia escamosa reportaron

sintomatología compatible con ojo seco (cuestionario positivo). Es posible que el 46% restante corresponda a pacientes con alteraciones en el epitelio y daño de la inervación que conlleva a una hipoestesia corneal; sin embargo, los estudios afirman que la neuropatía ocasionada en el ojo seco no sólo involucra una disminución en la sensibilidad, sino también un aumento espontáneo en la actividad de las fibras nerviosas lo que ocasiona mayor discomfort (Bourcier *et ál.*, 2005; Belmonte *et ál.*, 2004).

Concluimos que la diversidad entre los hallazgos clínicos objetivos y subjetivos en los pacientes con ojo seco puede deberse a tres causas principalmente: la

poca repetitividad y especificidad de los test clínicos por falta de un manejo adecuado de las técnicas, la diferencia en los puntos de corte en cada estudio y la gran diversidad de causas del síndrome ya que, de acuerdo con el tipo de ojo seco, acuodeficiente o evaporativo, las pruebas clínicas puede estar o no alteradas. Sin embargo, es evidente que la alteración de los parámetros clínicos está directamente asociada con los síntomas referidos por los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto de Investigaciones Optométricas, por facilitar la atención de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Afonso, A.A., Monroy, D., Stern, M.E., Feuer, W.J., Tseng, S.C. & Pflugfelder, S.C. (1999). Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology*, 106 (4), 803-810.
- Begley, C., Caffrey, B., Chalmers, R. & Mitchell, G. (2002). Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea*, 21, 664-670.
- Begley, C., Chalmers, R., Abetz, L., Venkataraman, K., Mertzanis, P., Caffrey, B., Snyder, C., Edrington, T., Nelson, D. & Simpson, T. (2003). The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 44, 4753-4761.
- Benítez-del Castillo, J.M., del Río, T., Iradier, T., Hernández, J.L., Castillo, A. & García-Sánchez, J. (2001). Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Cornea*, 20 (1), 30-32.
- Belmonte, C. Acosta, M.C. & Gallar, J. (2004). Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Experimental eye research*, 78 (3), 513-525.
- Bourcier, T., Acosta, M.C., Borderie, V., Borrás, F., Gallar, J., Bury, T., Laroche, L. & Belmonte, C. (2005). Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 46 (7), 2341-2345.
- Donate, J., Benítez-del Castillo, J.M., Fernández, C. & García, J. (2002). Validación cuestionario para diagnóstico de ojo seco. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 77 (9), 493-500.

- Gulati, A., Sullivan, R., Buring, J., Sullivan, D., Dana, R. & Schaumberg, D. (2006). Validation and repeatability of a short questionnaire for dry eye syndrome. *American journal of ophthalmology*, 142 (1), 125-131.
- Hay, E.M., Thomas, E., Pal, B., Hajeer, A., Chambers, H. & Silman, A.J. (1998). Weak association between subjective symptoms or and objective testing for dry eyes and dry mouth: results from a population based study. *Annals of the rheumatic diseases*, 57, 20-24.
- Lin, P.Y., Cheng, C.Y., Hsu, W.M., Tsai, S.Y., Lin, M.W., Liu, J.H. & Chou, P. (2005). Association between symptoms and signs of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 46 (5), 1593-1598.
- Linna, T.U., Vesaluoma, M.H., Pérez-Santonja, J.J., Petroll, W.M., Alió, J.L. & Tervo, T.M. (2000). Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 41(2), 393-397.
- Macri, A. & Pflugfelder, S. (2000). Correlation of the Schirmer 1 and fluorescein clearance tests with the severity of corneal epithelial and eyelid disease. *Archives of Ophthalmology*, 118 (12), 1632-1638.
- Nichols, K.K., Nichols, J.J. & Mitchell, G.L. (2003). The relation between tear film tests in patients with dry eye disease. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 23 (6), 553-560.
- Nichols, K.K., Nichols J.J. & Mitchell, G.L. (2004). The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*, 23 (8), 762-770.
- Nichols, K.K., Mitchell, G.L. & Zadnik, K. (2004). The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*, 23 (3), 272-285.
- Patel, S.V., McLaren, J.W., Hodge, D.O. & Bourne, W.M. (2002). Confocal microscopy in vivo in corneas of long-term contact lens wearers. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 43 (4): 995-1003.
- Paul, W. (1998). *Fundamental Immunology*. (4th Edition). New York: Lippincott-Raven.
- Pflugfelder, S.C., Tseng, S.C., Sanabria, O., Kell, H., García, C.G., Félix, C., Feur, W. & Resi, B.L. (1998). Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tears film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea*, 17 (1), 38-56.
- Rodríguez, M.F., Juyo, A. & Rojas, A. (2007). Descripción de la metaplasia escamosa por citología de impresión en pacientes con ojo seco. *Revista ciencia y tecnología para la salud visual y ocular*, 8, 51-62.
- Rodríguez, M.F. & Rojas, A. (2008). Utilidad del cuestionario de Donate en el diagnóstico de ojo seco. *Revista ciencia y tecnología para la salud visual y ocular*, 10, 47-56.
- Rosenberg, M.E., Tervo, T.M., Immonen, I.J., Müller, L.J., Grönhagen-Riska, C. & Vesaluoma, M.H. (2000). Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 41 (10), 2915-2921.
- Schein, O., Tielsch, J., Munoz, B., Bandeen-Roche, K., West, S. (1997). Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology*, 104, 1395-1401.
- Stern, M.E. & Pflugfelder, S.C. (2004). Inflammation in dry eye. *The ocular surface*, 2, 124-130.
- Workshop Dry Eye International (DEWS) 2007 Report. *The Ocular Surface*, 5 (2), 1-204.