

# La superficie ocular (1ª parte)

S. Sedó<sup>1</sup>  
J. Torras<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servei  
d'Oftalmologia.  
Hospital  
de Viladecans

<sup>2</sup>Servei  
d'Oftalmologia.  
Mútua de Terrassa

## Resumen

La superficie ocular forma parte de una unidad funcional integrada por la película lacrimal, glándula lacrimal, párpados y arcos neurales reflejos cuya homeostasis se mantiene gracias a la integridad de cada uno de sus componentes.

La disfunción de la superficie ocular produce un espectro muy amplio de manifestaciones clínicas que van desde los frecuentes síntomas de irritación ocular a patologías oftalmológicas asociadas a pérdida de visión.

En esta revisión se analizan aspectos fisiológicos del correcto funcionamiento de esta unidad funcional y su disfunción cuando fallan algunos de sus elementos, así como aspectos novedosos en el tratamiento médico y quirúrgico de dicha alteración.

## Resum

La superfície ocular forma part d'una unitat funcional integrada per la pel·lícula lacrimal, glàndula lacrimal, parpelles i reflexes neurals. La homeostasi d'aquesta unitat es manté gràcies a la integritat dels seus components. La disfunció de la superfície ocular produeix un espectre molt ampli de manifestacions clíniques que van dels freqüents símptomes d'irritació ocular a patologies oftalmològiques associades a pèrdua de visió.

A aquesta revisió s'analitzen aspectes fisiològics del correcte funcionament d'aquesta unitat funcional i la seva disfunció quan fallen els seus elements, així com aspectes novetosos en el tractament mèdic i quirúrgic d'aquesta alteració.

## Summary

The ocular surface is one of the components of a functional unit consisting of the tear film, lachrymal glands, lids and neural reflexes. The homeostasis of this functional unit depends on the well functioning of each of these elements.

A wide spectrum of clinic manifestations can occur when ocular surface dysfunction appears. Such manifestations go from frequent ocular irritation symptoms to ocular disease associated with vision loss.

In this review, normal functioning of the functional unit and its alteration when one of its elements fails are analyzed. Current medical and surgical treatments of the ocular surface dysfunction are discussed too.

## Introducción

La superficie ocular permite, en condiciones normales, la exposición del globo ocular al exterior y es uno de los componentes refractivos del ojo que hace posible la proyección de imágenes nítidas en la retina.

La superficie ocular propiamente dicha consta de epitelio conjuntival y corneal, glándulas lacrimales accesorias y glándulas de Meibomio y se integra en una unidad funcional compuesta por la película lagrimal, glándula lacrimal principal, párpados y arcos neurales reflejos cuya vía aferente principal es vehiculizada por la rama oftálmica del nervio trigémino<sup>1</sup>.

Correspondencia:  
Sergi Sedó Fernández  
Servei d'Oftalmologia  
Hospital de Viladecans  
Avgda. de Gavà, 38  
08840 Viladecans

El funcionamiento correcto e integrado de cada uno de los elementos de esta unidad funcional permite mantener la homeostasis de la superficie ocular cuya principal finalidad es la de mantener un epitelio corneal íntegro. La alteración de cualquiera de estos elementos puede conducir a la enfermedad de la superficie ocular<sup>2-4</sup>.

Múltiples agentes exógenos y endógenos pueden amenazar constantemente dicha homeostasis lo cual hace que los diferentes componentes de la unidad funcional de la superficie ocular se mantengan en un estado altamente dinámico ante estímulos cambiantes<sup>5</sup>. Así, por ejemplo, un defecto epitelial traumático en la córnea induce un incremento reflejo del flujo lacrimal, un cambio en la composición de la lágrima, migración de las células epiteliales para cubrir el defecto, aumento de actividad mitótica en el epitelio límbico y dilatación capilar conjuntival con aumento de la permeabilidad vascular<sup>6,7</sup>.

Además de la vía neural, hay otros mecanismos de integración, comunicación y regulación entre los diferentes componentes de esta unidad funcional. De estos mecanismos destacan los de naturaleza hormonal, elementos celulares y humorales que llegan a través de la circulación sanguínea y las citoquinas<sup>5</sup>.

La red de citoquinas que opera en la superficie ocular y su papel homeostático, en condiciones normales, o patológico en otras situaciones, como son la inflamación crónica de la superficie ocular, son áreas de intensa y permanente investigación<sup>8-12</sup>. Las citoquinas son proteínas que actúan como mediadores solubles de comunicación intercelular. En asociación con hormonas y neurotransmisores forman un sistema que regula el desarrollo, reparación tisular y la respuesta inmune en los organismos multicelulares. Se unen a receptores específicos de la membrana de la célula diana activando o inhibiendo la transcripción genética. La expresión de estos receptores, a su vez, suele estar regulada por señales específicas como pueden ser otras citoquinas o incluso la misma citoquina que se une al receptor. Las diferentes citoquinas reciben distintos nombres que reflejan parcialmente su primera función descrita y también el orden de su descubrimiento. Son citoquinas las interleuquinas (IL), interferones (INF), factores de necrosis tumoral (TNF), factores de crecimiento (GF), quimioquinas y otras<sup>13</sup>.

## Exploración de la superficie ocular

Las molestias oculares inespecíficas de carácter irritativo son una de las causas más frecuentes de visita

en la consulta de un oftalmólogo. En ocasiones encontramos signos evidentes de inflamación o lesión de la superficie ocular que facilitan un diagnóstico. Pero en muchas ocasiones hay una desproporción entre la sintomatología del paciente y los signos patológicos que podemos hallar en la exploración oftalmológica lo cual puede dificultar mucho obtener un diagnóstico y tratamiento correctos<sup>14-16</sup>.

### Anamnesis

Una erosión corneal, por ejemplo, producirá un dolor punzante intenso y localizado que se intensifica con el parpadeo. Pero en muchas ocasiones el mismo paciente explica múltiples síntomas diferentes como son el picor, intolerancia al humo ambiental, sensación de arenilla en los ojos, escozor, lagrimeo, sensación de pesadez palpebral, visión borrosa transitoria, fotofobia, ardor, sensación de sequedad y pinchazos en los ojos. Con frecuencia esta sintomatología empeora cuando el paciente fija la vista con atención en diferentes tareas como la conducción, trabajo en pantallas de visualización, lectura, etc<sup>4,17,18</sup>.

Una historia clínica dirigida nos aportará mucha información sobre las posibles causas de disfunción de la superficie ocular de nuestro paciente. Así, entre los antecedentes oculares interesa destacar procedimientos quirúrgicos previos, episodios agudos de inflamación conjuntival, uso de lentillas de contacto y especialmente uso y posible abuso de colirios oftalmológicos.

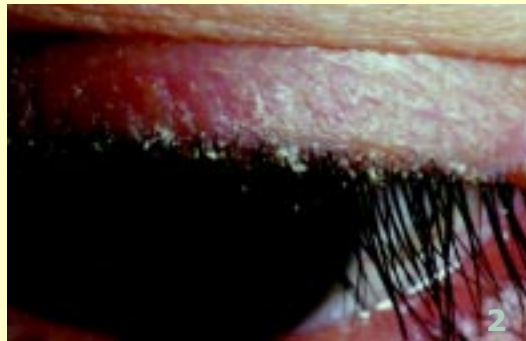
Entre los antecedentes patológicos generales nos interesaremos por la posible existencia de patologías dermatológicas, alérgicas, psicopatológicas y procesos inflamatorios crónicos y autoinmunes.

Muchos pacientes afectados de dermatitis seborreica presentan blefaritis seborreica. La rosácea puede producir importantes repercusiones en la superficie ocular y su manifestación ocular más frecuente es una disfunción de las glándulas de Meibomio (Figura 1)<sup>19</sup>. Preguntaremos por antecedentes personales o familiares de asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica que pudieran indicar una posible constitución atópica con predisposición a sufrir procesos de alergia ocular<sup>20,21</sup>. La detección de alteraciones de carácter psicopatológico como son los síndromes ansiosodepresivos tiene importancia. La ansiedad se sabe que disminuye el umbral doloroso, exacerba y perpetúa síntomas físicos y facilita que el paciente atribuya un valor patológico a sensaciones corporales ambiguas<sup>22</sup>. No debemos olvidar, por otro lado, que el consumo de ciertos psicofármacos puede disminuir la secreción lacrimal<sup>5,23</sup>.

**Figura 1.**  
**Paciente afecto de rosácea**



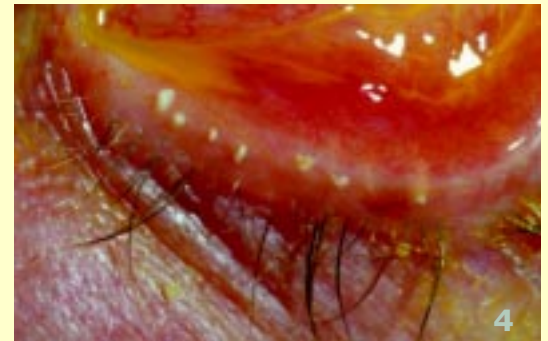
**Figura 2.**  
**Blefaritis anterior seborreica**



**Figura 3.**  
**Blefaritis anterior estafilocócica**



**Figura 4.**  
**Disfunción de las glándulas de Meibomio**



Otras patologías sistémicas menos frecuentes que pueden tener una repercusión patológica en la superficie ocular son algunas enfermedades de carácter inflamatorio y autoinmune<sup>5,24</sup>.

La actividad laboral del paciente puede tener relación con su problemática de superficie ocular. Así preguntaremos si hay polución en el lugar de trabajo, manejo de sustancias potencialmente irritantes, relación temporal de la sintomatología con la actividad laboral y si hay otros compañeros de trabajo con los mismos síntomas<sup>25,26</sup>.

### **Exploración oftalmológica**

La exploración oftalmológica de la superficie ocular consta de tres partes: exploración palpebral, estado de la lágrima y características de la superficie ocular.

#### **Exploración palpebral**

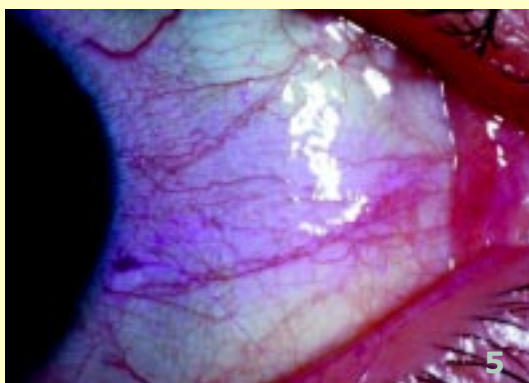
Interesa detectar entropión, ectropión, triquiasis, distiquiasis, defectos en la oclusión palpebral e hiperlaxitud palpebral. Exploraremos también los puntos lacrimales constatando que sean patentes y no estén estenosados o edematosos. Buscaremos

signos de blefaritis anteriores como son acumulo de costras seborreicas en la base de las pestañas o signos de infección del folículo pilosebáceo de la pestaña como son hiperemia y ulceración en la base de la pestaña que se suele acompañar de costras de fibrina (Figuras 2 y 3)<sup>27</sup>. Son signos de disfunción de las glándulas de Meibomio la presencia de metaplasia escamosa en los orificios de salida glandular, secreciones espesas, turbias o ausentes a la expresión glandular y la atrofia o dilatación glandular evidente por transiluminación palpebral (Figura 4)<sup>28-30</sup>.

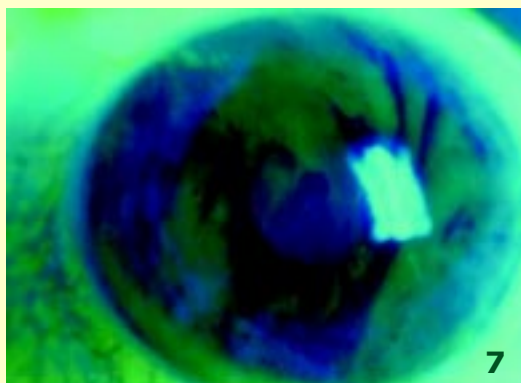
#### **Exploración lacrimal**

##### **Inspección de la película lacrimal**

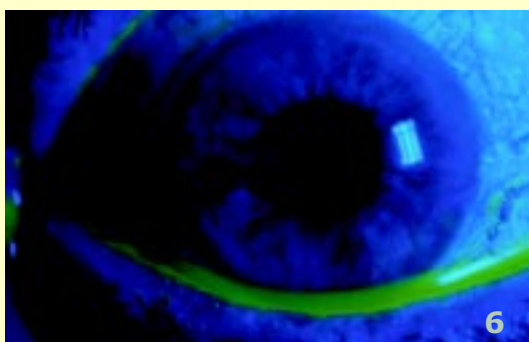
La presencia de filamentos y/o placas mucocelulares son características de ciertos estados acuodeficientes como es el Sd. de Sjögren (Figura 5). En ocasiones se pueden detectar partículas exógenas a la superficie ocular como son restos de cosméticos que incluso pueden encontrarse en forma de inclusiones conjuntivales subepiteliales<sup>31,32</sup>. La medición de la altura del menisco lacrimal nos proporcionará una estimación indirecta del volumen del mar lacrimal; en condiciones normales es superior a 0,3 mm (Figura 6)<sup>33</sup>.



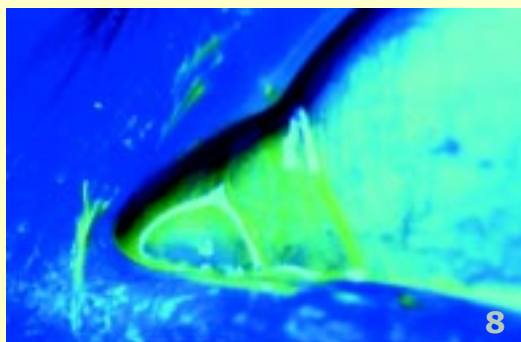
**Figura 5.**  
*Sd de Sjögren con tinción de rosa de Bengala positiva y filamentos y placas mucocelulares*



**Figura 6.**  
*Menisco lagrimal normal*



**Figura 7.**  
*Inestabilidad de la película lagrimal*



**Figura 8.**  
*Pliegues lacunares*

#### *Estabilidad de la película lagrimal*

Una película lagrimal inestable puede producir alteraciones significativas en la calidad de la imagen que se proyecta en la retina y la aparición de síntomas de irritación ocular. Para algunos autores es uno de los principales signos que se detectan en las diferentes formas de ojo seco<sup>31</sup>. Puede medirse tiñendo la película lagrimal con fluoresceína y midiendo el tiempo que tarda en aparecer un islote de desecación con la luz azul cobalto de la lámpara de hendidura (Figura 7). El tiempo de ruptura normal es de más de 15 segundos y se considera anómalo si es menor de 10 segundos. Esta medición puede realizarse también de forma no invasiva usando un xeroscopio o un queratómetro. La alteración o déficit de los tres componentes de la película lagrimal (acuoso, mucinoso y lipídico), pueden producir inestabilidad de la película lagrimal siendo, por tanto, un signo inespecífico de disfunción de la superficie ocular.

#### *Test de Schirmer*

- Test de Schirmer I: se realiza sin anestesia y mide la secreción lagrimal total (basal y refleja) y tiene un valor patológico por debajo de los 5 mm de tira humedecida en 5 minutos de exploración.

- Test de Schirmer con anestesia: da una estimación de la llamada secreción lagrimal basal.
- Test de Schirmer con estimulación nasal: el test de Schirmer sin anestesia no mide correctamente la secreción lagrimal máxima del paciente. Para estimar dicha secreción Tsubota propone una modificación del test de Schirmer II que consiste en estimular la mucosa nasal del paciente con una torunda de algodón antes y a la vez que se realiza el test de Schirmer convencional sin anestesia. Esta prueba es útil para valorar la capacidad residual funcional de la glándula lagrimal en pacientes con ojo seco acuodeficiente severo. Se consideran patológicos valores inferiores a 10 mm<sup>4,31</sup>.

#### *Test de aclaramiento de la fluoresceína en la superficie ocular*

Son formas indirectas de medir el grado de renovación de la lágrima en la superficie ocular. Dicha renovación depende principalmente, y en condiciones normales, de la secreción lagrimal acuosa por un lado y del drenaje de la lágrima hacia el conducto lacrimonasal estimulado por el parpadeo por otro. Un “turnover” o renovación lagrimal normal, por tan-

to, es el resultado de la correcta integración de dos arcos neurales reflejos cuya vía aferente es la rama oftálmica del trigémino y cuyo efecto fisiológico es el de la secreción lacrimal y el parpadeo<sup>1</sup>. La alteración de cualquiera de estos componentes, así como la estenosis u oclusión del sistema de drenaje lacrimal, producirá una disminución en el "turnover" lacrimal. Dicha disminución puede suponer un aumento en la concentración de sustancias tóxicas para la superficie ocular como ciertos colirios y sus conservantes o ciertas citoquinas proinflamatorias<sup>17,34</sup>.

Se han desarrollado varios métodos para medir la desaparición de la fluoresceína de la superficie ocular por la renovación de la lágrima, como son mediciones fluorométricas directas de la fluoresceína en la superficie ocular o en muestras de lágrima, o técnicas semicuantitativas que miden la concentración de la fluoresceína en tiras de Schirmer o en el menisco lacrimal al cabo de un cierto tiempo de instilar la fluoresceína, por comparación con unas escalas fotográficas de referencia<sup>17,35-37</sup>.

Hay estudios que muestran que una disminución en el aclaramiento de fluoresceína es un factor de riesgo para presentar síntomas de irritación ocular incluso en sujetos con test de Schirmer normales<sup>34</sup>.

#### *Análisis bioquímico de la lágrima*

La hiperosmolaridad de la lágrima que aparece en el ojo seco acuodeficiente y evaporativo tiene un gran valor diagnóstico en cuanto a especificidad y sensibilidad<sup>24</sup>. Además, probablemente juega un importante papel en el daño a la superficie ocular que se evidencia en estos pacientes<sup>2</sup>. La osmolaridad se mide por el descenso del punto de congelación con un osmómetro<sup>38</sup>. Otros parámetros de interés son la concentración de lisozima, lactoferrina e inmunoglobulinas en la lágrima<sup>39</sup>.

#### *Exploración de la superficie ocular*

##### *Inspección biomicroscópica con lámpara de hendidura*

Determinaremos el grado de hiperemia conjuntival bulbar y tarsal y la existencia o no de folículos y papilas<sup>31</sup>. También valoraremos los pliegues lacunares (dermo-caruncular, carúnculo-plical y plico-bulbar) ya que según Murube J. su desaparición o borramiento permite determinar una retracción de la conjuntiva con mayor prontitud que examinando los pliegues del fórnix inferior (Figura 8)<sup>40</sup>.

##### *Sensibilidad corneal*

Puede valorarse de una forma aproximada presionando diferentes puntos de la superficie ocular en

uno y otro ojo con una hebra de algodón. Pero para realizar mediciones cuantitativas de la sensibilidad corneal usaremos un estesiómetro. El más usado es el de Cochet y Bonet que consta de un monofilamento de nylon que se apoya sobre la superficie corneal lo suficiente como para provocar su curvatura. Dicho monofilamento ejercerá, por tanto, más presión cuanto más corto sea. Se inicia la exploración con el filamento extendido completamente y se va acortando hasta obtener una respuesta del paciente<sup>41</sup>.

#### *Tinciones con colorantes vitales*

- Fluoresceína: es un colorante naranja que da una fluorescencia verde cuando se ilumina con luz azul. Tiñe células muertas, áreas con defectos epiteliales y zonas en las que se rompen las uniones intercelulares<sup>42</sup>.
- Rosa de Bengala: inicialmente se creía que sólo teñía células epiteliales muertas o desvitalizadas. Estudios recientes sugieren que puede teñir muchos tipos de células vivas en cultivo. Esta tinción puede bloquearse pretratando o cubriendo estas células con proteínas de la lágrima como la albúmina o la mucina. Este colorante detectaría, por tanto, la integridad de la capa mucosa de la superficie ocular de forma que se cree que la mucina es el elemento que normalmente evita la tinción con rosa de Bengala<sup>43</sup>. Así pues, la disminución en la protección mucinosa que se observa en la superficie ocular en la queratoconjuntivitis sicca probablemente es la responsable de la tinción positiva con rosa de Bengala en estos pacientes<sup>44</sup>.

#### *Citología de impresión*

Es un método sencillo y poco cruento de obtener células de la superficie ocular. Dichas células se adhieren a un fragmento de papel de acetato de nitrocelulosa que previamente se ha puesto en contacto con la zona de la superficie ocular objeto de estudio (Figura 9). Con esta técnica podemos localizar con cierta precisión la localización anatómica de la muestra, las relaciones intercelulares, la presencia de células inflamatorias y detectar la presencia y grado de severidad de metaplasia escamosa del epitelio corneoconjuntival. Estas muestras pueden ser analizadas también usando múltiples técnicas inmunológicas<sup>45,46</sup>.

## **Disfunción de la superficie ocular**

Cuando uno o varios elementos de la unidad funcional que componen la superficie ocular, película lacrimal, glándulas lacrimales, párpados y arcos neurales

reflejos se alteran o fallan, se produce una alteración de la superficie ocular que puede producir desde sintomatología inespecífica de irritación ocular con escasos signos oftalmológicos objetivables, a severas enfermedades oftalmológicas que se acompañan de pérdida de visión por opacificación corneal<sup>3,5</sup>.

Las causas de disfunción de esta unidad funcional, por tanto, pueden desglosarse en las diferentes alteraciones que pueden sufrir sus componentes:

- Patología palpebral/alteración del parpadeo.
- Patología de la película lacrimal.
- Alteración del epitelio corneal y conjuntival.
- Fallo de los principales arcos neurales reflejos que integran la unidad funcional de la superficie ocular.

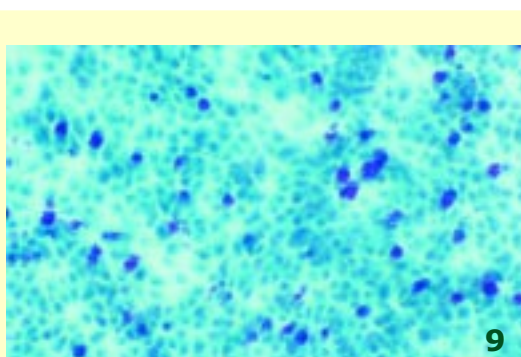
Cada una de dichas causas puede producir una disfunción de la superficie ocular de forma independiente de las demás, sin embargo, suelen ser diferentes mecanismos patogénicos los que participan simultáneamente en el daño a dicha superficie.

### Patología palpebral

Entre parpadeos la película lagrimal tiende constantemente a romperse debido, entre otros factores, a la evaporación de agua y a la contaminación ambiental de la película lagrimal<sup>5,47</sup>. El parpadeo renueva la película lagrimal y la extiende sobre la superficie ocular y, además, se cree que es importante en la secreción del contenido lipídico de las glándulas de Meibomio<sup>48</sup>.

El parpadeo básico o fisiológico es inconsciente y se estimula desde la córnea a través de la rama oftálmica del nervio trigémino. La vía eferente de este arco neural reflejo es la rama motora del nervio facial que provoca el parpadeo<sup>1</sup>. Hay una hipótesis que dice que son cambios en la temperatura corneal, cuando la película lagrimal se hace inestable, los que producen el estímulo inicial que desencadena el parpadeo<sup>4</sup>. Por otro lado, se ha evidenciado una disminución en la frecuencia de parpadeo cuando el sujeto se halla concentrado en la realización de una tarea como pueda ser la conducción, la lectura o el trabajo con pantallas de visualización<sup>1</sup>. Pacientes con ojo seco subclínico pueden sufrir descompensaciones en estas situaciones por un aumento en la desecación de la superficie ocular.

La alteración morfológica y funcional de los párpados puede lesionar la superficie ocular básicamente por dos mecanismos (Figuras 10 y 11)<sup>47</sup>:

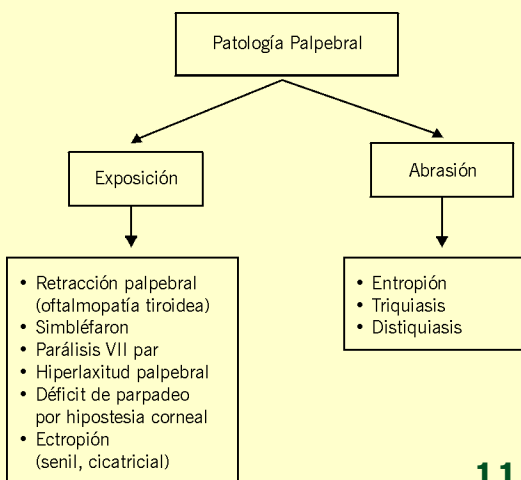


**Figura 9.**  
*Citología por impresión de una conjuntiva normal*



**Figura 10.**  
*Hiperlaxitud palpebral*

**Figura 11.**  
*Patología palpebral*



- Exposición anómala de la superficie ocular al exterior.
- Abrasión de dicha superficie por las pestañas.

### Alteración de la película lagrimal

Una película lagrimal íntegra y estable es esencial para tener una visión nítida. Los componentes de

esta película lacrimal son 3: componente seroacuoso que es el más abundante y lo producen las glándulas lacrimales, el componente mucinoso proveniente de células epiteliales y caliciformes de la superficie ocular y también de las glándulas lacrimales, y el lipídico producido mayoritariamente por las glándulas de Meibomio<sup>2</sup>.

Clásicamente se había considerado que estos elementos se repartían en 3 capas para constituir la película lacrimal. Estudios de imagen realizados en humanos y roedores, sugieren que los componentes acuoso-proteico y mucinoso se combinan para formar un gel hidratado<sup>49-51</sup>.

Las mucinas son una familia de glicoproteínas producidas por las células epiteliales y caliciformes de los epitelios mucosos. Pueden ser de tres clases: mucinas secretoras formadoras de geles que tienden a formar largos oligómeros a través de enlaces disulfuro, mucinas solubles que no forman geles y mucinas asociadas a la membrana celular que constan de una porción intracitoplasmática, una porción transmembrana y otra extracelular<sup>52,53</sup>. La composición exacta de las mucinas que formarían este gel hidratado de la película lacrimal no se conoce pero se trataría de una mezcla de mucinas solubles y mucinas formadoras de geles<sup>2</sup>. Las células epiteliales de la superficie ocular expresan mucinas en sus membranas celulares. El componente extracelular de estas mucinas interaccionaría con las mucinas de este gel hidratado contribuyendo a estabilizar la película lacrimal sobre la superficie ocular y a mantener su estructura<sup>52</sup>.

Hay autores que consideran la expresión de mucinas por parte de las células epiteliales como un marcador de diferenciación normal del epitelio de la superficie ocular y su ausencia como el inicio del desarrollo de metaplasia escamosa y uno de los factores que explicaría la tinción positiva con rosa de Bengala<sup>44</sup>.

La lágrima tiene múltiples componentes como son electrolitos, oxígeno, glucosa, vitaminas, inmunoglobulinas, proteínas antimicrobianas (lisozima, lactoferrina) y factores de crecimiento, como el factor transformador del crecimiento  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento del hepatocito (HGF)<sup>39</sup>. Estos factores de crecimiento regulan procesos celulares a través de su interacción con receptores celulares específicos. La función biológica exacta de estos factores proteicos no se ha definido con exactitud pero es probable que algunos desempeñen un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis de la superficie ocular y otros regulen procesos de reparación tisular<sup>2</sup>.

La capa más externa de la película lacrimal es la capa lipídica producida principalmente por las glándulas de Meibomio. Dicha capa evita la evaporación de la lágrima y mejora la estabilidad de la película lacrimal<sup>54</sup>. Un modelo recientemente propuesto de estructura de esta capa consta de una fase polar hidrofílica y otra no polar hidrofóbica. La fase polar estaría en contacto con la capa acuomucinoso y estaría compuesta por fosfolípidos, esfingomielina, ceramidas y cerebrosidos. Esta fase interacciona con la otra, más superficial, en contacto con la atmósfera y compuesta de lípidos no polares, a través de enlaces hidrófobos. La capa no polar externa estaría compuesta por ésteres de cera, ésteres de colesterol, triglicéridos, ácidos grasos libres e hidrocarburos<sup>55</sup>.

La mayor parte de la secreción de las glándulas lacrimales se produce a través de un arco neural reflejo. La vía aferente de ese reflejo es la estimulación (casi siempre no consciente) de la superficie ocular y la mucosa nasal que es vehiculizada por la rama oftálmica del nervio trigémino hacia el sistema nervioso central. Allí se produce una integración con otras aferencias como las que vienen de área corticales (lacrimation emocional)<sup>1,2</sup>. La vía eferente principal de este arco reflejo es la vehiculizada por fibras parasimpáticas que viajan en el nervio facial y que finalmente alcanzan la glándula lacrimal principal estimulando la secreción lacrimal a través de receptores muscarínicos a los que se une la acetilcolina<sup>56</sup>.

La alteración de la película lacrimal supone la pérdida de sus propiedades ópticas óptimas y la pérdida de propiedades de lubricación, hidratación, protección, nutrición y limpieza de la superficie ocular que nos puede llevar a una situación de disfunción de dicha superficie<sup>5</sup>. La alteración patológica de la película lacrimal se produce principalmente en los pacientes que englobamos dentro de la denominación de ojo seco.

Una definición general de ojo seco sería la de aquellas alteraciones de la película lacrimal debidas a una deficiencia lacrimal o a una excesiva evaporación de la lágrima que causa daño en la superficie ocular interpalpebral y que se asocia con síntomas de irritación ocular<sup>24</sup>. El ojo seco se ha dividido en dos grandes grupos (Figura 12)<sup>24,57</sup>:

- Ojo seco acuodeficiente
- Ojo seco evaporativo

### **Ojo seco acuodeficiente**

Estos pacientes pueden dividirse a su vez en dos categorías diagnósticas que serían por un lado los que

sufren ojo seco acuodeficiente por Sd de Sjögren y por otro, los pacientes con ojo seco acuodeficiente no Sjögren.

El Sd de Sjögren (SS) es una enfermedad sistémica autoinmune crónica y lentamente progresiva caracterizada por una infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas que produce, entre otros signos, xerostomía y ojo seco. La enfermedad puede verse aislada (Sd de Sjögren primario) o asociada a otras enfermedades reumáticas autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado, esclerodermia y otros (Sd Sjögren secundario)<sup>58</sup>.

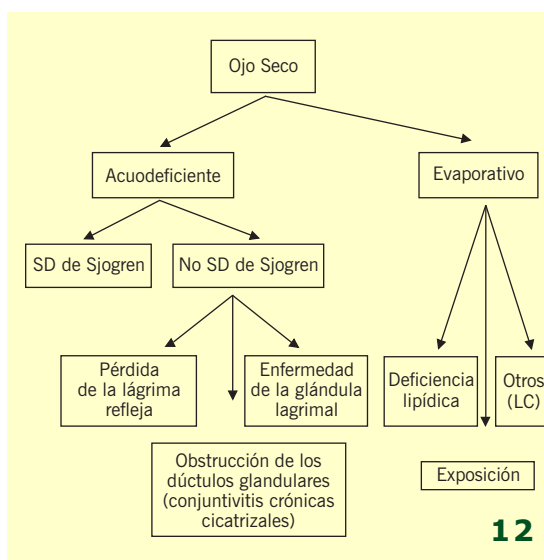
El Sd de Sjögren se caracteriza por la infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas y la hiperreactividad de los linfocitos B, como indica la existencia de autoanticuerpos circulantes. El suero de los pacientes con SS contiene varios autoanticuerpos dirigidos contra antígenos no específicos de órgano, como son ciertas inmunoglobulinas (factores reumatoides) y los antígenos nucleares y citoplasmáticos extraíbles (Ro/SS-A y La/SS-B)<sup>59</sup>. El infiltrado inflamatorio de las glándulas lacrimales consiste predominantemente en linfocitos T CD4 y linfocitos B. Con la progresión de la enfermedad, este infiltrado acaba por reemplazar a los acini secretorios<sup>60</sup>. Se ha evidenciado que las células epiteliales de las glándulas afectadas expresan de forma inadecuada antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (HLA-DR) que les permite actuar de forma anómala como células presentadoras de antígenos<sup>58</sup>.

Los síntomas de sequedad más frecuentes son los de la boca y los ojos, pero también pueden afectarse las mucosas respiratorias, tubo digestivo, piel y genitales externos. Uno de los criterios diagnósticos más usados en los estudios oftalmológicos del Sd de Sjögren son los propuestos por Fox *et al.* (Tabla 1)<sup>61</sup>.

La forma más frecuente de ojo seco acuodeficiente no SS es la deficiencia primaria adquirida de la glándula lacrimal, en ausencia de signos de enfermedad autoinmune. Aún así en estos pacientes también se produce destrucción de la glándula lacrimal por infiltración celular<sup>24</sup>.

Muchos autores denominan la enfermedad de la superficie ocular en el ojo seco acuodeficiente con los términos queratoconjuntivitis sicca (KCS)<sup>62</sup>.

Clínicamente hay diferencias entre los pacientes afectados de KCS con SS y los no SS. En un estudio de pacientes afectados de KCS se evidenció que a pesar de que todos los pacientes mostraban valores patológicos en el test de Schirmer, los pacientes afectados de SS presentaban mayor daño en la superficie ocular objetivada con tinción con fluoresceína y rosa de



**Figura 12.**  
Patología de la película lagrimal (ojo seco)

1. Presencia de KCS evidenciada por test de Schirmer patológico y tinción + con fluoresceína y rosa de Bengala.
2. Disminución objetiva en la secreción salival.
3. Patrón de infiltración linfocitaria característico de las glándulas salivares.
4. Presencia de autoanticuerpos: FR, ANA, anti Ro (SS-A) y anti La (SS-B).
  - SS definitivo: se demuestran los cuatro criterios
  - SS posible: se demuestran tres criterios

**Tabla 1.**  
Criterios diagnósticos del Sd. de Sjögren propuestos por Fox *et al.*<sup>61</sup>

Bengala y citología de barrido, así como una tasa de renovación de la lágrima menor y, especialmente, valores patológicos en el test de Schirmer con estimulación nasal. Para los autores, el test de Schirmer con estimulación nasal permite estimar la actividad residual funcional de la glándula lacrimal, que en los pacientes con SS estaría prácticamente abolida<sup>63</sup>.

Los pacientes afectados de ojo seco presentan tiempos de ruptura de la película lacrimal menores que los sujetos normales así como un aclaramiento de la fluoresceína anómalo e incrementos en la osmolaridad de la lágrima que en parte se deben a una mayor evaporación relativa de la misma y a un aumento en la producción de Na<sup>+</sup><sup>31,38</sup>.

Los cambios en el epitelio corneconjuntival más acusados en la KCS se dan en el área de superficie ocular expuesta<sup>24</sup>. En esa zona se da una incidencia aumentada de signos de metaplasia escamosa entre los que destacan una disminución en la densidad de células caliciformes y una reducción en la expresión



de mucina por parte de las células epiteliales conjuntivales y corneales. Dicha reducción se ha correlacionado con el grado de tinción de la superficie ocular con rosa de Bengala lo cual confirma que este colorante puede detectar déficits de mucina en la superficie ocular<sup>44</sup>.

En pacientes con KCS por SS se ha detectado también un aumento del grosor del epitelio conjuntival por un incremento en la estratificación y el índice de proliferación de dicho epitelio con signos de diferenciación anómala, con células suprabasales que expresan características fenotípicas de las células basales<sup>2</sup>.

Otro hallazgo de interés que presentan los pacientes con KCS es el de signos de inflamación de la superficie ocular. Se han detectado infiltrados celulares inflamatorios en pacientes con KCS no sólo a nivel de la glándula lacrimal sino también en la conjuntiva<sup>64</sup>. Pero son las técnicas inmunológicas las que permiten detectar más marcadores de inflamación en la superficie ocular, como es la expresión del antígeno de superficie HLA-DR o de moduladores de la apoptosis como el antígeno Fas (CD 95) y el CD 40 en las células conjuntivales de estos pacientes<sup>65</sup>.

En los pacientes afectados de KCS por SS se ha detectado un patrón de citoquinas anómalo en la superficie ocular con una disminución en la concentración de EGF en la lágrima y un aumento de la transcripción genética de citoquinas proinflamatorias como la IL-1a, IL-6, IL-8 y TNF-a en las células del epitelio conjuntival<sup>66</sup>.

Estas evidencias de activación inmune crónica del epitelio conjuntival en pacientes con KCS sugieren que procesos inflamatorios mediados por células pueden desempeñar un importante papel en la patogénesis del ojo seco<sup>67</sup>.

El mecanismo exacto por el que se producen estos cambios patológicos en la superficie ocular no está aclarado del todo. La severidad de la KCS empeora cuanto menor es la producción de lágrima y cuando se pierde la capacidad de producir lágrima refleja en respuesta a la estimulación neuronal<sup>68</sup>. La falta de lágrima produce desecación, trauma mecánico o abrasión por falta de lubricación, mayor susceptibilidad a la agresión de la superficie ocular por agentes ambientales, hiperosmolaridad de la lágrima y pérdida de ciertos componentes lacrimales necesarios para mantener la homeostasis del epitelio corneconjuntival como puedan ser determinados factores de crecimiento, inmunoglobulinas, lisozima, lactoferrina y otros.

Algunos autores proponen teorías patogénicas para explicar la KCS que englobarían factores hormonales, neuronales e inmunológicos.

En pacientes afectados de SS, en los que se han detectado concentraciones reducidas de andrógenos séricos, se ha comprobado que la administración de suplementos sistémicos de andrógenos incrementa el volumen de lágrima y alivia los signos de ojo seco<sup>69,70</sup>. Sullivan DA *et al.* postulan que esta respuesta terapéutica se debería a dos posibles acciones hormonales; en primer lugar, los andrógenos podrían tener un efecto antiinflamatorio en el proceso autoinmune, atenuando el daño inmunológico de la glándula lacrimal e incrementando la secreción de lágrima. En segundo lugar, los andrógenos podrían estimular la secreción lipídica de las glándulas de Meibomio mejorando así las condiciones de la película lagrimal<sup>70,71</sup>.

Plugfelder *et al* postulan que los andrógenos circulantes permiten la existencia de un ambiente antiinflamatorio en la glándula lacrimal. Cuando dichos andrógenos caen por debajo de un cierto nivel (como ocurre en la menopausia), las glándulas lacrimales se vuelven susceptibles de desarrollar procesos inflamatorios inmunitarios. En esas circunstancias, la estimulación excesiva de la unidad funcional por factores ambientales produciría una inflamación neurogénica en las glándulas lacrimales que desencadenaría la activación inmunológica de las células epiteliales con la adquisición de capacidad para presentar antígenos y de secretar citoquinas proinflamatorias. Esto, a su vez, facilitaría el acumulo y activación de linfocitos T circulantes en las glándulas lacrimales<sup>2</sup>.

### **Ojo seco evaporativo**

Una de las principales causas de ojo seco evaporativo es la disfunción de las glándulas de Meibomio<sup>24</sup>. La deficiencia de la capa lipídica de la lágrima es una causa frecuente de síntomas de irritación ocular produciendo inestabilidad de la película lacrimal y un aumento en la evaporación de la lágrima que se traduce en un incremento en su osmolaridad<sup>31,38,54,72</sup>.

Hay estudios que muestran cambios en la superficie ocular de algunos de estos pacientes preferentemente en zonas no expuestas de dicha superficie, como son una pérdida de las uniones intercelulares de las células epiteliales, y tinción positiva con rosa de Bengala<sup>73</sup>.

### **Alteración del epitelio corneal y conjuntival**

El epitelio corneal es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado que tiene unas 5-7

capas de grosor. Consta de una monocapa de células basales de tipo columnar, 2-3 capas de células intermedias denominadas "aladas" y 2-3 capas de células escamosas superficiales. Las células basales secretan y constituyen la membrana basal sobre la que se apoyan. Dicha membrana está compuesta principalmente por colágeno tipo IV y laminina<sup>74</sup>. El epitelio corneal se adhiere al estroma corneal a través del denominado complejo de adhesión que consta de filamentos intermedios (filamentos de queratina), hemidesmosoma, filamentos de anclaje, fibras de anclaje y placa de anclaje. El hemidesmosoma es una placa electrodensa situada en el lado citoplasmático de la membrana celular y es el punto de anclaje de haces de filamentos intermedios que se extienden por el citoplasma celular. Se han identificado dos componentes del hemidesmosoma que son el antígeno del penfigoide bulloso y una integrina. En el lado extracelular están los filamentos de anclaje que desde el hemidesmosoma atraviesan la lámina lúcida de la membrana basal para coalescer con las fibrillas de anclaje en la lámina densa de dicha membrana. Las fibrillas de anclaje están compuestas de colágeno tipo VII y tras atravesar 1-2 m del estroma corneal anterior terminan en unas estructuras denominadas placas de anclaje<sup>75</sup>. Si tras una erosión corneal la membrana basal permanece intacta, el epitelio corneal tan sólo tarda 1 semana en reponer completamente sus complejos de unión. Pero si en la abrasión se ha perdido la membrana basal y el estroma anterior, aunque el epitelio corneal cubra el defecto en unos 4 días, no se producirá una adhesión firme y normal del epitelio al estroma corneal hasta unas 8 semanas o más<sup>76</sup>. Las diferentes causas de erosión epitelial recidivante tienen en común una alteración en este complejo de adhesión.

El epitelio corneal se encuentra en un estado de equilibrio dinámico de forma que las células epiteliales más superficiales que han alcanzado una diferenciación terminal o las que sufren apoptosis, se descaman constantemente en el mar lacrimal ayudadas por el parpadeo<sup>77</sup>. El origen de esta renovación celular epitelial son las "células madre" ("stem cells") del epitelio corneal que se han ubicado por indicios indirectos, ya que no hay actualmente marcadores directos de dichas células, en la capa basal del epitelio limbal. Estas células madre dan lugar a otras células denominadas células amplificadoras transitorias que conservan capacidad proliferativa y que se localizan en la capa basal del epitelio corneal. Estas células van perdiendo capacidad mitótica a medida que se acercan al área central de la córnea<sup>78</sup>.

Las células del epitelio corneal son metabólicamente activas. Generalmente obtienen ATP a través de la

glicolisis aeróbica. Necesitan, por tanto, un aporte de glucosa y oxígeno. La glucosa llega por difusión desde el humor acuoso y el oxígeno por difusión de la película lacrimal que a su vez está expuesta al oxígeno ambiental. La oclusión palpebral durante el sueño, crea una situación de hipoxia transitoria que produce un cambio de metabolismo aeróbico a anaerobio con acumulo de lactato<sup>75</sup>.

El epitelio conjuntival es un epitelio estratificado no queratinizado que, a diferencia del epitelio corneal y limbal, posee células caliciformes productoras de mucina<sup>1</sup>. Las "stem cells" del epitelio conjuntival se cree que podrían localizarse en la región forniceal<sup>79</sup>.

En contraste con la córnea que tiene unas defensas inmunológicas mínimas con tan sólo células de Langerhans situadas en la capa basal del epitelio corneal periférico como principales células inmunocompetentes, la conjuntiva se comporta como una barrera mecánica e inmunológica frente a todo tipo de agresiones. Estas defensas inmunes actúan tanto a nivel del epitelio como de estroma conjuntival<sup>80</sup>.

La inflamación de la superficie ocular no siempre es objetivable por la exploración clínica. Hay signos de inflamación de la superficie ocular tan solo evidenciables por técnicas de laboratorio como son métodos de inmunohistoquímica o de biología molecular. De esta forma se ha llegado a detectar la presencia de inflamación en más de un 80% de pacientes afectados de KCS<sup>56</sup>. La respuesta inflamatoria consiste en una serie de modificaciones vasculares, tisulares y humorales en respuesta a una amenaza en la integridad tisular. La inflamación se inicia con una fase aguda vascular para seguirse de otra fase celular que dura hasta que la curación es completa. En la fase vascular a su vez se suceden vasodilatación, edema por aumento de la permeabilidad vascular y diapedesis de leucocitos gracias, entre otros factores, a la expresión de moléculas de adhesión en dichos leucocitos y en las células endoteliales de los vasos, regulada por mediadores lipídicos y citoquinas producidos en el tejido inflamado. El infiltrado celular inflamatorio es uno de los principales efectores de la respuesta inflamatoria para eliminar la noxa agresora. Una vez ha sido eliminada, y según el tejido lesionado, los fibroblastos, células endoteliales vasculares y/o epiteliales, sustituyen paulatinamente a las células inflamatorias y reparan el tejido dañado. Pero si la agresión a la superficie ocular persiste o recurre, la persistencia de las células inflamatorias, la continuada secreción de citoquinas, enzimas proteolíticos y radicales libres llevarán a dicha superficie ocular a un estado de inflamación crónica<sup>80</sup>.

Las citoquinas son capaces de producir efectos tisulares muy intensos. Controlan diferentes respuestas biológicas que incluyen el crecimiento y diferenciación celular, inmunidad, inflamación, reparación tisular, producción de otras citoquinas y expresión de moléculas de adhesión. Además de las células inflamatorias, también producen citoquinas las células epiteliales corneales y conjuntivales, los fibroblastos, los queratocitos del estroma corneal, células endoteliales vasculares y neuronas. Las citoquinas constituyen una red funcional de comunicación intercelular. Cada molécula ejerce efectos que varían según la célula que las produce, el microambiente en el que se encuentra, sus células diana y sus asociaciones con otras citoquinas. Múltiples combinaciones son posibles ofreciendo a las células involucradas en la reacción inflamatoria refinados medios de comunicación<sup>81,13</sup>. Un ejemplo de esta complejidad sería la producción y efectos biológicos de la familia de citoquinas pertenecientes a la interleuquina 1 (IL-1) que consta de dos formas proinflamatorias principales, la IL-1a y la IL-1b, y una antiinflamatoria que es el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1 ra)<sup>82</sup>. La IL-1 es una importante citoquina proinflamatoria producida por células inflamatorias, células epiteliales, fibroblastos y queratocitos. Se cree que las células epiteliales dañadas liberarían las IL-1 y que, por tanto, estas citoquinas podrían ser un marcador de disfunción del epitelio cornealconjuntival<sup>12</sup>. Entre los numerosos efectos proinflamatorios que producen destacan: la modulación de la expresión de metaloproteinasas de la matriz por los fibroblastos del estroma corneal, la apoptosis de los queratinocitos en respuesta a la lesión del epitelio corneal, estimulación de la producción de IL-6 y IL-8, la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales vasculares y la liberación de prostaglandinas por parte de las células parenquimatosas<sup>13,83-85</sup>.

**Tabla 2.**  
**Reacciones adversas  
producidas por colirios  
en la superficie  
ocular<sup>86,90,92-94</sup>**

1. Conjuntivitis cicatricial (pseudopenfigoide)
2. Reacciones de hipersensibilidad tipo I
3. Reacciones de hipersensibilidad tipo IV
4. Conjuntivitis tóxica o irritativa inespecífica
5. Conjuntivitis folicular medicamentosa
6. Depósitos conjuntivales
7. Alteración de la flora bacteriana ocular
8. Metepiasia escamosa
9. Cambios histológicos subepiteliales
10. Queratopatía en banda

Un epitelio cornealconjuntival sano aporta transparencia y ausencia de molestias<sup>1</sup>. Por el contrario, una superficie ocular dañada podrá tener como consecuencias signos y síntomas de inflamación ocular y disminución de agudeza visual.

Son causa, por tanto, de disfunción del epitelio cornealconjuntival:

- Inflamación crónica del epitelio cornealconjuntival
  - Por agentes exógenos: yatrogenia farmacológica, agentes infecciosos, tóxicos ambientales y lesiones químicas.
  - Por causas endógenas: alergia ocular, enfermedades autoinmunes y KCS.
- Metaplasia escamosa.
- Déficit de células madre límbicas
- Edema epitelial: por disfunción endotelial, hipoxia y trauma.
- Distrofias/degeneraciones del epitelio corneal
- Defecto epitelial persistente
- Erosión epitelial corneal recidivante

Todas estas condiciones patológicas pueden manifestarse de forma aislada o en diferentes combinaciones. Todos los días el oftalmólogo atiende algún paciente con alguno de estos problemas, destacaremos aquellos de mayor interés en nuestra práctica habitual por su frecuencia o gravedad.

### **Yatrogenia farmacológica**

Los efectos adversos que pueden producir los fármacos que aplicamos tópicamente en el ojo son de aparición frecuente y pueden producir cambios ultraestructurales subclínicos<sup>86</sup>. Estos efectos se deben básicamente al principio activo del colirio, al conservante que lleva o un efecto tóxico sinérgico de los dos componentes<sup>87</sup>. Estas reacciones adversas se convierten en un problema clínico cuando pasan desapercibidas o cuando el paciente precisa dicho tratamiento tópico de forma indefinida como sería el caso de ciertos pacientes afectados de glaucoma. Podemos encontrar diferentes tipos de reacciones adversas farmacológicas en la superficie ocular que se detallan en la Tabla 2.

La conjuntivitis cicatricial o pseudopenfigoide es una complicación rara y de etiopatogenia poco clara que se ha relacionado con el uso de algunos colirios antiglaucomatosos y antivirales. En la exploración oftalmológica podemos detectar hiperemia conjuntival, vascularización conjuntival anómala, oclusión del orificio lacrimal inferior, simbléfaron, inestabili-

dad de la película lacrimal, entropión, triquiasis, signos de metaplasia escamosa y fibrosis subepitelial<sup>88</sup>.

Otro grupo importante de reacciones adversas es el de las reacciones de hipersensibilidad que podrán ser de tipo I o inmediatas o de tipo IV o retardadas.

Las reacciones de tipo I son de rara aparición y suelen afectar a pacientes atópicos. En su forma aguda se manifiestan con un inicio brusco de la clínica tras la instilación del colirio, urticaria o angioedema palpebral, prurito intenso e hiperemia conjuntival con quemosis. El diagnóstico se puede confirmar con el "prick test" o intradermorreacción que consiste en inocular en la epidermis o la dermis a través de una micropunción una mínima cantidad del alérgeno sospechoso valorando la respuesta cutánea del paciente al cabo de 20 minutos<sup>89</sup>.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV son, en cambio, de frecuente aparición<sup>86</sup>. Es un proceso no relacionado con la atopia y ocurre tras un período de sensibilización del paciente a un componente del colirio. Clínicamente se pueden manifestar con epífora, prurito moderado, hiperemia conjuntival, hipertrofia papilar moderada y queratopatía superficial. Cuando sólo está afectada la córnea y la conjuntiva los signos clínicos son insuficientes para permitir un diagnóstico específico. Este diagnóstico sólo se hace evidente cuando aparecen manifestaciones dermatológicas en párpados y piel periocular en forma de dermatitis eczematosas. La zona cutánea más afectada coincide con el trayecto que hace el exceso de colirio o de lágrima al salir del ojo (Figura 13)<sup>90</sup>. Las reacciones de hipersensibilidad retardada se pueden poner de manifiesto con el "patch test" que consiste en aplicar sobre la superficie cutánea el producto que se desea valorar y explorar la respuesta cutánea a las 48 horas<sup>91</sup>. Podemos encontrar entonces tres tipos de respuestas positivas: eritema, edema-pápula y vesículas y eccema.

Ciertas sustancias son directamente irritantes para los tejidos y pueden producir inflamación en ausencia de ninguna respuesta inmunológica, produciendo una conjuntivitis tóxica irritativa inespecífica. Las manifestaciones clínicas normalmente aparecen tras semanas o meses de usar el producto sin embargo, pueden ocurrir antes en individuos con disminución en la tasa de renovación lacrimal. El paciente puede quejarse de lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y fotofobia. La exploración oftalmológica puede mostrar signos inespecíficos de inflamación de la superficie ocular como hiperemia conjuntival, reacción papilar tarsal y queratitis punteada superficial que típicamente tiene una distribución de predominio nasal inferior. La queratoconjuntivitis papilar tóxica



**Figura 13.**  
**Dermato-blefaro-**  
**conjuntivitis de contacto**

es la forma clínica más frecuente de reacción adversa a la administración de colirios oftalmológicos<sup>86</sup>. No hay pruebas que confirmen el diagnóstico que es, por tanto, de exclusión. Algunas características permiten sospechar el cuadro y diferenciarlo de las reacciones de hipersensibilidad retardadas como son la ausencia de prurito, ausencia de manifestaciones cutáneas acompañantes y test de alergia negativos<sup>90</sup>.

La conjuntivitis folicular de origen medicamentoso es una reacción de patogenia no aclarada que inducen ciertos fármacos como la atropina, ciertos antivirales, mióticos y otros. Tras la supresión del colirio los folículos pueden tardar hasta 6 semanas en desaparecer<sup>92</sup>.

Hay una serie de factores que influyen en la aparición y severidad de estas reacciones adversas como son el tipo de principio activo, la clase de conservante, número de colirios que se aplica el paciente, duración del tratamiento, frecuencia de aplicación, propiedades físicas de la sustancia, uso de lentes de contacto que pueden ejercer un efecto de almacenaje de los componentes del colirio, integridad de la película lacrimal y del epitelio corneconjuntival y la tasa de renovación de la lágrima del paciente<sup>17,93</sup>.

Muchos de estos efectos dañinos sobre la superficie ocular de los colirios oftalmológicos se deben a los conservantes. Los conservantes más utilizados son los compuestos de amonio cuaternario (cloruro de benzalconio), derivados mercuriales (timerosal), amidinas (clorhexidina), alcoholes (clorbutanol, fenilbutanol) y el edato disódico (EDTA). En términos generales podemos decir que de los conservantes más utilizados el cloruro de benzalconio es el que

tiene mayor poder tóxico o irritante sobre la superficie ocular y el timerosal mayor poder sensibilizante<sup>86</sup>. El cloruro de benzalconio posee propiedades surfactantes disolviendo la capa lipídica de la película lacrimonal, además del efecto tóxico directo que tiene sobre las células epiteliales. Los conservantes pueden producir cambios citotóxicos morfológicos sobre las células de la superficie ocular como son pérdida de microvellosidades, ruptura de complejos de unión intercelular o retracción celular, y cambios de tipo funcional como disminución en la actividad mitótica y migratoria de las células (produciendo retrasos en la resolución de defectos epiteliales) o lisis celular con aumento en la descamación de las células de la superficie corneal<sup>7,87,88,94-96</sup>.

### **Alergia ocular**

Actualmente se tiende a definir la alergia como aquellos procesos producidos, al menos parcialmente, por un mecanismo de hipersensibilidad inmediata o tipo I mediada por Ig E. Atopia sería la predisposición genética o heredada a sufrir enfermedades alérgicas. Dentro de esta tendencia, las reacciones de hipersensibilidad retardada o tipo IV como las dermatoblefar-conjuntivitis de contacto, no se denominarían con el término de alergia. De hecho, los pacientes que sufren este tipo de reacciones no suelen ser atópicos<sup>97</sup>.

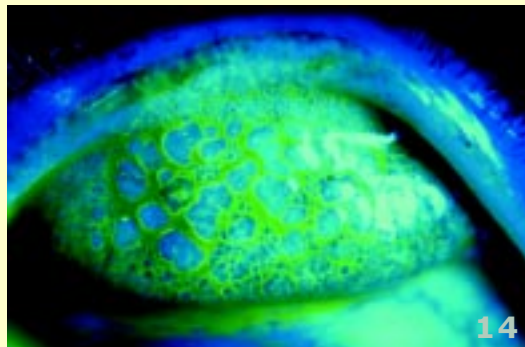
La alergia, en especial en sus formas crónicas, no está restringida a la degranulación mediada por Ig E del mastocito, sino que supone un fenómeno mucho más complejo que involucra a las células T y otras muchas células y moléculas. De todas maneras, las formas agudas y crónicas de alergia tienen en común:

- Sensibilización a alérgenos ambientales.
- Activación del mastocito mediada por Ig E con liberación de mediadores.
- Inflamación conjuntival con presencia de eosinófilos.
- Presencia de linfocitos con un perfil de producción de citoquinas tipo linfocito T helper tipo 2 (básicamente IL-4 y IL-5).
- Hiperreactividad conjuntival, que significa que una conjuntiva inflamada presenta una hiperrespuesta a estímulos inespecíficos. En el contexto de la alergia se cree que el elevado número de mastocitos en el epitelio y estroma conjuntival puede facilitar su activación por mecanismos inespecíficos produciendo la liberación de mediadores inflamatorios<sup>98,99</sup>.

Las formas clínicas de alergia ocular son la conjuntivitis alérgica, la conjuntivitis papilar gigante (CPG), la queratoconjuntivitis vernal (QCV) y la queratoconjuntivitis atópica (QCA) (Figuras 14 y 15)<sup>100</sup>. Una diferenciación clínica importante en estas entidades es el hecho de afectar o no a la córnea ya que dicha afectación puede producir una disminución de la agudeza visual del paciente.

La queratopatía suele restringirse a la QCV y a la QCA y su aparición se considera como un signo de gravedad de la enfermedad. Las formas crónicas más severas de alergia ocular son la CPG, la QCV y la QCA. En las tres el infiltrado inflamatorio está constituido por tipos celulares similares que se presentan en mayor o menor proporción. Pero las diferencias más acusadas entre estas tres entidades son de tipo inmunopatológico. En todas ellas hay un nivel de activación celular aumentado, estimado por la expresión de ciertos antígenos de superficie como puedan

**Figura 14.**  
*Conjuntivitis papilar gigante por lentilla de contacto*



**Figura 15.**  
*Queratoconjuntivitis vernal con puntos de Trantas*



ser moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-DR) o moléculas de adhesión intercelular (como el ICAM-1). En el caso de las células epiteliales conjuntivales y los eosinófilos, se da un mayor grado de activación en las entidades que afectan la córnea (QCV y QCA) que en las que no lo hacen (CPG). El mayor grado de activación de los eosinófilos en la QCV y en la QCA podría desempeñar un papel crítico en la patogenia de las lesiones corneales que presentan estos pacientes.

Además, el patrón de citoquinas producido en la conjuntiva de estos pacientes, principalmente por linfocitos T, eosinófilos, mastocitos y células epiteliales conjuntivales, varía de una entidad clínica a otra. De forma que cada enfermedad tendería a producir un determinado patrón o perfil de citoquinas<sup>101-104</sup>.

### Metaplasia escamosa

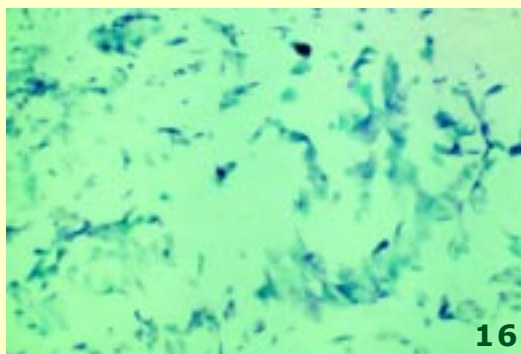
La metaplasia escamosa es la conversión de un tipo celular diferenciado en otro. Casi siempre se trata de la respuesta a una agresión persistente y puede interpretarse como un mecanismo adaptativo. Las células epiteliales de la superficie ocular, que cuando alcanzan un estado de máxima diferenciación desarrollan ciertas funciones como la expresión de mucina en sus membranas, asumen una forma más simple que sea más resistente al agente agresor. La metaplasia es un fenómeno completamente reversible; si la noxa desaparece el epitelio metaplásico vuelve a la normalidad. En la superficie ocular, la metaplasia escamosa es un proceso que supone una diferenciación epitelial anómala en la cual se da una transición patológica de un epitelio estratificado no queratinizado a un epitelio queratinizado no secretor<sup>105</sup>. En la metaplasia escamosa hay una pérdida en el número de células caliciformes y de la producción y expresión de mucina en las células epiteliales no caliciformes. Hay evidencias de que todo el epitelio de la superficie ocular participa activamente en estabilizar la película lacrimonal a través de la expresión de mucinas<sup>52</sup>. De hecho, un signo común a todos los estados patológicos que presentan metaplasia escamosa es una disminución en la estabilidad de la película lacrimonal<sup>1</sup>.

Las causas más importantes de metaplasia escamosa se detallan en la Tabla 3<sup>32,93,105-109</sup>.

La citología por impresión es una técnica muy útil y poco cruenta de objetivar el grado de metaplasia escamosa de la superficie ocular (Figura 16). Uno de los sistemas de gradación de dicha metaplasia es la propuesta por Tseng que propone 5 estadios de metaplasia sobre la base de la presencia o ausencia

1. Deficiencia de vitamina A
2. Queratoconjuntivitis sicca
3. Conjuntivitis crónicas cicatrizantes
  - penfigoide ocular cicatricial
  - Sd de Stevens-Johnson
  - tracoma
  - lesiones térmicas y químicas
4. Uso de lentes de contacto
5. Colirios oftalmológicos

**Tabla 3.**  
**Causas de metaplasia escamosa**<sup>32,93,105-109</sup>



**Figura 16.**  
**Citología por impresión de una conjuntiva afecta de metaplasia escamosa**

de células caliciformes y su densidad, cambios morfológicos en el núcleo celular, relación tamaño núcleo/citoplasma, cambios metacromáticos en el color del citoplasma y aparición de queratinización<sup>32,45</sup>. La metaplasia escamosa supone una deficiencia de mucina y como tal esta puede ser estimada con la tinción con rosa de Bengala.

### Insuficiencia límbica

El concepto de insuficiencia límbica parte de la aceptación de la existencia de células madre ("stem-cells") del epitelio corneal, demostrada de forma indirecta por múltiples indicios, ya que no se conoce todavía ningún marcador específico que haya permitido identificarlas anatómicamente y/o histológicamente<sup>10,46,78</sup>.

Dado que el epitelio corneal es dinámico y tiene una renovación constante, es precisa la existencia de unas células madre indiferenciadas que actúen de reserva proliferativa a similitud de otros tejidos como el hematopoyético. Estas células tienen una vida media larga y se autorenewan para mantener un reservorio celular más o menos constante<sup>78</sup>.

Existen evidencias clínicas y experimentales de que las células madre se hallan localizadas en la capa basal del epitelio límbico, lo cual supone una mayor protección frente a las agresiones externas puesto que, a diferencia del epitelio corneal central, está pigmentado (lo que protege de la exposición solar) y presenta un anclaje estromal más resistente.

Para mantener su estabilidad, las células madre necesitan de un microambiente adecuado lo cual significa que su funcionalidad está modulada por distintos factores hormonales, nerviosos, vasculares y por mediadores procedentes de células inflamatorias y fibroblastos estromales circundantes (citoquinas)<sup>1</sup>.

Una pérdida o disfunción de las células madre en un número suficiente se traduce en la incapacidad de mantener el equilibrio dinámico del epitelio corneal y la aparición de un estado patológico denominado insuficiencia de limbo. Cuando esto ocurre y para evitar un defecto epitelial se produce una invasión del epitelio conjuntival en la córnea (proceso llamado conjuntivalización) que en ausencia de vasos sanguíneos adopta un fenotipo parecido al corneal aunque nunca llega a transdiferenciarse por completo<sup>110</sup>.

Normalmente se acompaña de vascularización subepitelial (con la cronicidad constituye el tejido fibrovascular llamado pannus) y de inflamación crónica. En casos más severos se producen defectos epiteliales persistentes, calcificaciones, ulceraciones estromales e incluso perforaciones<sup>46</sup>.

Clínicamente hay una pérdida de transparencia de la córnea que, si afecta en su área central, produce una disminución de agudeza visual. Otros síntomas con los que se asocia son fotofobia, lagrimeo, blefaroespasma, episodios recurrentes de dolor e inflamación crónica con enrojecimiento y edema.

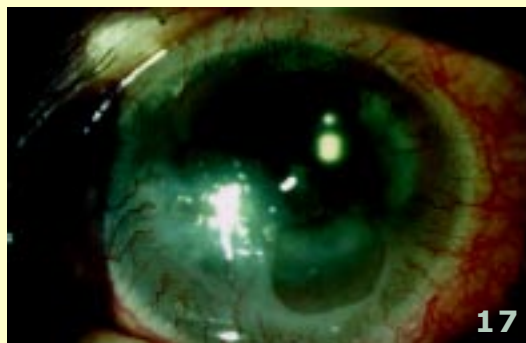
El diagnóstico clínico debe intuirse ante la presencia de un epitelio irregular, sin brillo, que tiñe anómalamente con fluoresceína (ya que el epitelio conjuntival es más permeable que el corneal). La presencia de vasos sanguíneos que normalmente acompañan al epitelio conjuntival hace más patente la insuficiencia de limbo (Figuras 17 y 18).

El diagnóstico definitivo es el histológico ya que confirma la existencia de un epitelio con células calciformes que son propias de la conjuntiva únicamente. La citología de impresión es un método de obtención de información histológica muy poco invasivo, lo cual ha permitido su aplicación clínica en el diagnóstico de las deficiencias de limbo. El grupo de Tseng estudió retrospectivamente 134 casos clínicamente sospechosos de insuficiencia límbica y en 40 casos (30%) no se pudo confirmar mediante citología de impresión dicha sospecha (sólo se detectó en estos casos metaplasia escamosa). Se trataba de casos en que probablemente no se había producido una pérdida suficiente de células madre como para provocar una conjuntivalización de la córnea aunque existieran signos clínicos como vascularización, fibrosis y defectos epiteliales que la hacían presuponer<sup>1,46</sup>.

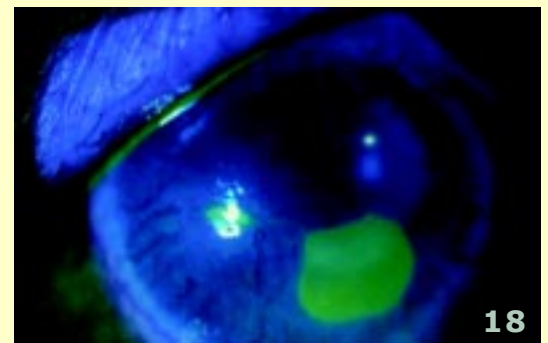
Las insuficiencias de limbo se clasifican según la causa en primarias cuando son producto de una alteración del "microambiente", tal como lo hemos definido anteriormente, que altera su funcionalidad, y secundarias cuando ha existido una destrucción de las células madre (Tabla 4)<sup>46,110-112</sup>. También se clasifican según la extensión en:

- Insuficiencia límbica parcial: en la insuficiencia límbica parcial queda un remanente de "stem-cells" limbares. Sólo parte de la córnea está recubierta por epitelio conjuntival. Si no afecta

**Figura 17.**  
Deficiencia límbica



**Figura 18.**  
Paciente de la figura anterior con tinción fluoresceínica



el eje visual se recomienda un tratamiento tóxico con lubricantes para evitar los defectos epiteliales. Si afecta el eje visual o se producen síntomas dolorosos se aconseja un desbridamiento mecánico y monitorizar la epitelización a partir de las zonas sanas de la córnea<sup>78</sup>. Hay quien propugna su asociación con el uso de transplante de membrana amniótica con la finalidad de mejorar el “microambiente” límbico al aportar un soporte estromal y disminuir los factores inflamatorios<sup>111</sup>.

- Insuficiencia límbica total: se da un fracaso total y difuso de la funcionalidad de las “stem-cells” con lo que toda la córnea está recubierta por conjuntiva y, normalmente, tejido fibrovascular. Su tratamiento consiste en desbridar todo el epitelio anómalo y pannus subyacente y aportar células madre nuevas procedentes del ojo contralateral (autotransplante de limbo) o de un donante vivo o cadáver (alotransplante de limbo).

Los autotransplantes sólo son posibles en casos unilaterales reales. Es importante verificar bien las causas de la unilateralidad ya que hay casos bilaterales asimétricos (síndrome Stevens-Johnson, queratopatía por lente de contacto) en que la extracción de tejido donante en el ojo sano podría descompensar una insuficiencia límbica latente y por tanto debe evitarse<sup>78</sup>.

Aunque el transplante de membrana amniótica como técnica única está contraindicada en la insuficiencia límbica total, sí puede ser un buen coadyuvante al transplante de limbo, así como el tratamiento con gotas de suero autólogo.

### **Erosión corneal recidivante**

La erosión corneal recidivante (ECR) es un cuadro clínico caracterizado por episodios repetidos de fallo del epitelio corneal. Clínicamente se caracteriza por ataques recurrentes de dolor ocular agudo, lagrimeo y enrojecimiento que típicamente ocurren cuando el paciente se despierta por la mañana<sup>113</sup>. La exploración oftalmológica suele detectar un epitelio corneal anómalo que en ocasiones tan sólo se aprecia por una inestabilidad localizada de la película lacrimal al teñirla con fluoresceína que revela la irregularidad microscópica del epitelio alterado<sup>114</sup>. Las ECR se pueden clasificar como primarias o secundarias. Las primarias se deben a una distrofia corneal que puede afectar la porción anterior de la córnea, el estroma o la zona corneal posterior. La distrofia anterior más frecuente es la de la membrana basal. Pero la causa más frecuente de ECR es la secundaria a traumatismos o abrasiones leves de la córnea.

- 
- I. Primarias (asociadas a hipo o disfunción de las “stem-cells”)
    - aniridia
    - queratitis asociada a déficits endocrinos múltiples
    - inflamaciones periféricas (limbitis crónica)
    - queratitis neurotrófica
    - isquemia límbica
    - displasia intraepitelial corneal
  - II. Secundarias (pérdida del número de “stem-cells”)
    - daño químico
    - daño térmico
    - queratopatía inducida por lentes de contacto
    - crioterapia o cirugías límbicas repetidas
    - enfermedades inmunológicas (Sd Stevens-Johnson, penfigoide ocular cicatricial)
    - queratopatía post-radioterapia
    - queratopatía post-quimioterapia
- 

**Tabla 4.**  
**Causas de insuficiencia límbica**<sup>46,110,112</sup>

Las diferentes causas de ECR tienen en común una lesión o alteración del complejo de adhesión entre el epitelio corneal y el estroma<sup>115</sup>.

Una serie de proteasas participan en los procesos de reparación tisular en las lesiones corneales. Dichas proteasas son las metaloproteinasas y las proteasas séricas como la plasmina y la elastasa del neutrófilo<sup>7</sup>. Las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) son una familia de enzimas que degradan la matriz extracelular y los componentes de la membrana basal. Actualmente las MMPs se clasifican en 5 subclases: colagenasa, estromalinas, matrilisinas, gelatinasas y MMPs de tipo membranoso. Las gelatinasas tienen capacidad de degradar los componentes de la membrana basal. Existen dos gelatinasas, la gelatinasa A (MMP-2) y la B (MMP-9). En modelos animales se ha detectado, en condiciones normales, la MMP-2 en los fibroblastos estromales; durante la fase de reparación tisular tras una lesión corneal, se incrementa la expresión de MMP-2 en el estroma corneal y las células epiteliales corneales expresan MMP-9<sup>116</sup>.

Hay estudios en los que se ha evidenciado un aumento en la expresión de MMP-2 en las células basales del epitelio corneal de pacientes afectados de ECR en comparación con controles sanos. Los autores postulan que esta expresión aumentada de MMP-2 jugaría un papel importante en la degradación del sistema de anclaje del epitelio produciendo una mala adhesión epitelial y favoreciendo la erosión corneal que se constata en estos pacientes<sup>117</sup>.

En modelos animales se ha constatado que la MMP-9 es un factor causal en el retraso en la reparación



tisular corneal y en su reepitelización<sup>118</sup>. Afonso et al detectan un aumento en la actividad de la MMP-9 en la superficie ocular de pacientes afectos de rosácea ocular comparada con sujetos normales. Dicha actividad se correlaciona con otros factores proinflamatorios para la superficie ocular como un retraso en la renovación de la lágrima y un aumento en la concentración de IL-1a lacrimal. Los autores postulan que este aumento en la actividad de la gelatinasa B participaría en la patogénesis de los síntomas de irritación, erosiones epiteliales recurrentes, vascularización y distrofias de la membrana basal que aparecen en las córneas de los pacientes afectos de esta patología<sup>119</sup>.

### Alteración de los reflejos neurales de la superficie ocular

Los reflejos neurales más importantes que operan en la superficie ocular son los que estimulan la secreción de la lágrima y el parpadeo y su vía aferente común es la rama oftálmica del nervio trigémino.

Cuando hay una parálisis motora del VII par, el daño en la superficie ocular se produce básicamente por un fenómeno de exposición por dificultad en el cierre de la hendidura palpebral con la aparición de lagofthalmos.

Si se lesiona el nervio trigémino se produce una pérdida de sensibilidad en la superficie ocular que puede conducir a un cuadro clínico potencialmente muy severo y de difícil manejo que es la queratopatía neurotrófica.

**Figura 19.**  
**Úlcera neurotrófica**



### Queratopatía neurotrófica

Este es el término que se usa para describir los cambios que se dan en el epitelio corneal tras la denervación sensorial de la córnea<sup>120</sup>.

Los mecanismos patogénicos exactos de la queratopatía neurotrófica (QN) se desconocen. Desde hace tiempo se postulan 2 posibles factores, que son un aumento en la desecación de la córnea y la pérdida del posible efecto trófico del nervio trigémino sobre el epitelio corneal<sup>121</sup>.

Heigle et Pflugfelder exploraron la función lacrimal y el grado de hipostesia corneal en una serie de pacientes afectos de queratopatía neurotrófica y evidenciaron una profunda reducción en la sensibilidad cutánea, nasal y corneal en el lado afecto de estos pacientes. También presentaban una marcada reducción en la secreción de lágrima, con pérdida de la secreción refleja tras estimulación nasal. Describen como dos de sus pacientes afectos de úlceras neurotróficas mejoraron tras realizar una oclusión de los orificios lacrimales y plantean que la patología epitelial que se asocia a la queratopatía neurotrófica posiblemente se deba, en parte, a un ojo seco acuodeficiente<sup>122</sup>.

Gilbard et al, en un modelo animal de QN detectaron cambios morfológicos e histoquímicos en la superficie ocular que no se explicaban por la disminución en la secreción lacrimal y que ellos atribuían a la pérdida del efecto trófico del nervio trigémino<sup>121</sup>. Beuerman et al constatan un aumento en la permeabilidad corneal de unos ratones a los 4 días de inducirles una denervación sensorial trigeminal<sup>123</sup>.

Cualquier causa que lesione el núcleo del nervio trigémino o su trayectoria, puede disminuir o abolir la sensibilidad corneal. Hay cuadros de hipostesia idiopática, otras son congénitas y otras sistémicas; entre estas últimas está la diabetes mellitus como enfermedad sistémica más frecuente. Otro grupo de causas son las que lesionan el V par a nivel del SNC y finalmente las que suceden a nivel ocular, como las infecciones herpéticas o los efectos adversos de ciertos colirios.

La QN se ha clasificado en 3 estadios. El estadio 1 se caracteriza por tinción positiva con rosa de Bengala con predominio de la conjuntiva tarsal inferior, inestabilidad e la película lacrimal y queratopatía punteada superficial que puede ser difusa. En el estadio 2 hay un defecto epitelial de forma oval o circular que suele afectar la mitad superior de la córnea. Puede acompañarse de edema estromal y reacción inflamatoria en cámara anterior. En el estadio 3 se da una afectación estromal con una úlcera corneal que puede progresar a la perforación (Figura 19)<sup>124</sup>.

## Bibliografía

1. Tseng SCG, Tsubota K. Important concepts for treating ocular surface and tear disorders. *Am J Ophthalmol* 1997;124:825-35.
2. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye. *Cornea* 2000;19(5):644-9.
3. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. Interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17(6):584-9.
4. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog in Ret and Eye Res* 1998;17(4):565-96.
5. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 2):S203-S210.
6. Wilson SE, Liang Q, Kim WJ. Lacrimal gland HGF, KGF and EGF mRNA levels increase after corneal epithelial wounding. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2185-90.
7. Schultz GS. Modulation of corneal wound healing. In: Krachmer JH, Maunis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. ST Louis: Mosby, 1997:183-8.
8. Rosenbaum JT. Cytokines: the good, the bad and the unknown. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2389-91.
9. Kruse FE, Tseng SCG. Growth factors modulate clonal growth and differentiation of cultured rabbit limbal and corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:1963-76.
10. Kruse FE, Völcker HE. Stem cells, Wound healing, growth factors and angiogenesis in the cornea. *Curr Op Ophthalmol* 1997;8(IV):46-54.
11. Wilson SE, Schultz GS, Chegini V, et al. Epidermal growth factor, transforming growth factor alpha, transforming growth factor beta, acidic fibroblast growth factor, basic fibroblast growth factor and interleukin-1 proteins in the cornea. *Exp Eye Res* 1994;59:63-72.
12. Li DQ, Tseng SCG. Differential regulation of cytokine and receptor transcript expression in human corneal and limbal fibroblast by epidermal growth factor, transforming growth factor L, platelet-derived growth factor B and interleukin 1b. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:2068-80.
13. Abbas AK. Citoquinas. En: Abbas AK, ed. *Inmunología ocular y molecular*. 3ª Ed. Mc Grow-Hill, 1997;276-308.
14. Rapoza PA, Quim TC, Terry AC. A systematic approach to the diagnosis and treatment of chronic conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1990;109:138-42.
15. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with Meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1266-70.
16. Schein OD, Tielsch JM, Muñoz B, et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. *Ophthalmology* 1997;104:1395-401.
17. Prabhasawat P, Tseng SCG. Frequent association of delayed tear clearance in ocular irritation. *Br J Ophthalmol* 1998;82:666-75.
18. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-22.
19. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea. *Ophthalmology* 1997;104:1863-7.
20. Friedlaender MH. Conjunctivitis of allergic origin: clinical presentation and differential diagnosis. *Surv Ophthalmol* 1993;38:105-14.
21. Secchi AG. Allergic versus pseudoallergic conjunctivitis. *Acta ophthalmol Scand* 1999;77:24-5.
22. Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med* 1999;130:910-21.
23. Shalabi O, Zhuo C. Ojos secos farmacológicos y tóxicos. En: Murube J, ed. *Ojo seco-dry eye*. 73 Congreso de la SEO, 1997;69-71.
24. Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO* 1995;21(4):221-32.
25. Spurgeon A, Gompertz D, Harrington JM. Non-specific symptoms in response to hazard exposure in the work place. *J Psychosomatic Res* 1997;(43):43-9.
26. Versura P, Profacio V, Cellini M. Eye discomfort and air pollution. *Ophthalmologica* 1999;231:103-9.
27. Smith RE, Flowers CW. Chronic blepharitis. *CLAO* 1995;21(3).
28. Gutgesell VJ, Stern GA, Hood I. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1982;94:383-7.
29. Tokw, Höfmann RJ, Jakobiec FA. Extensive squamous hyperplasia of the meibomian duct in acne rosacea. *Arch Ophthalmol* 1994;112:160-1.
30. Driver PJ, Lemp PA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996;40:343-67.
31. Pflugfelder SC, Tseng SCG, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17(1):38-56.
32. Pflugfelder SC, Huang A, Fluor W, et al. Conjunctival cytologic features of primary Sjögren's syndrome. *Ophthalmology* 1990;97:985-91.
33. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996;15:653-61.
34. Alfonso AA, Monroy D, Stern ME, et al. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer Test scores

- with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999; 106:803-10.
35. Xu KP, Tsubota K. Correlation of clearance rate and fluorophotometric assessment of tear turnover. *Br J Ophthalmol* 1995;79:1042-5.
  36. Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear function index. *Arch Ophthalmol* 1995;113:84-5.
  37. Macri A, Rolando M, Pflugfelder S. A standardized visual scale for evaluation of tear fluorescein clearance. *Ophthalmology* 2000;107:1338-43.
  38. Gilvard JP. Concentración de los electrolitos en la película lagrimal del ojo humano normal y el ojo seco. In: Friedlaender M, ed. *Dry eye*. Int Ophthalmol Clinics 1994;27-36.
  39. Rivas LJ. Análisis bioquímico de la lágrima. In: Murube J, ed. *Ojo seco-Dry eye*. 73 Congreso de la SEO, 1997;147-51.
  40. Murube J, Zhuo C. *Exploración fantobiomicroscópica del ojo seco*. Congreso de la SEO, 1997;123-13.
  41. Martin XY, Safran A. Corneal hypoesthesia. *Surv Ophthalmol* 1998;33:28-40.
  42. Feenstra RPG, Tseng SCG. Comparison of fluorescein and rose Bengal staining. *Ophthalmology* 1992; 99:605-17.
  43. Feenstra RPG, Tseng SCG. What is actually stained by rose Bengal? *Arch Ophthalmol* 1992;110:984-93.
  44. Pflugfelder SC, Tseng SCG, Yoshino K. Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression with rose Bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology* 1997;104: 223-35.
  45. Tseng SCG. Staining of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmology* 1985;92:728-33.
  46. Puangsricharen V, Tseng CSG. Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 1995;102:1476-85.
  47. Lemp MA, Chacko B. Diagnosis and treatment of tear deficiencies. In: *Duane's Clinical Ophthalmology* 1997;4:1-13.
  48. Murube J, Zhuo C. Anatomía y fisiología de la superficie ocular. En: Murube J, ed. *Ojo seco-Dry eye*. 73 Congreso de la SEO, 1997;15-36.
  49. Nichols BA, Chiappino ML, Dawson CR. Demonstration of the mucous layer of the tear film by electron microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26:464-73.
  50. Chen HB. Structure and composition of rat precorneal tear film. A study by in vivo cryofixation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:381-7.
  51. Prydal JI, Antal P, Woon H, et al. Study of human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33: 2006-11.
  52. Pflugfelder SC, Liu Z, Monroy D, et al. Detection of sialomucin complex (MUC4) in human ocular surface epithelium and tear fluid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1216-326.
  53. Inatomi T, Spurr-Michand S, Tisdalr AS, Gipson IK. Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1818-27.
  54. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 1993;100: 347-51.
  55. Mc Culley JP, Shine WE. Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. *Cornea* 2000;19(5):650-8.
  56. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 200;45(Suppl):S211-20.
  57. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2000;45(Suppl 2):S221-6.
  58. Fox RT. Enfermedades sistémicas asociadas al ojo seco. En: Friedlaender, ed. *Dry eye*. International Ophthalmol Clinic 1994;71-87.
  59. Montsopoulos HM. Síndrome de Sjögren. En: Fanci, Braumwald, et al (ed). *Harrison. Principios de medicina interna*. Madrid: Mc Graw-Hill 1998;2160-3.
  60. Pflugfelder SC, Witcher JP, Daniels TE. Sjögren Syndrome. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR. *Ocular infection and immunity*. St Louis: Mosby 1996;313-33.
  61. Fox RT, Robinson CA, Curd JG, et al. Sjogren's Syndrome: proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986;29:577-85.
  62. Nelson DJ. Diagnóstico de la queratoconjuntivitis seca. En: Friedlaender, ed. *Dry eye*. *International Ophthalmol Clinic* 1994;37-56.
  63. Tsubota K, Tode I, Yagi Y, et al. Three different types of dry eye syndrome. *Cornea* 1994;13(3):202-9.
  64. Baudouin C. Role of inflammation in dry eye syndrome. In : Wuan TH, Baudouin C, Creuzot-Garcher Catherine. *Inflammatory diseases of the conjunctiva*. Stuttgart. Thieme 2001;157-60.
  65. Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1356-63.
  66. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Current Eye Research* 1999;19(3):201-11.
  67. Tsubota K, Fukagawa K, Fujihara T, et al. Regulation of human leukocyte antigen expression in human conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:28-34.
  68. Tsubota K, Kaido M, Yagi Y. Diseases associated with ocular surface abnormalities: the importance of reflex tearing. *Br J Ophthalmol* 1999;83:89-91.

69. Sullivan DA. Sex hormones and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997;(Suppl24):17-32.
70. Sullivan DA, Kreuzer KL, Sullivan BD, et al. Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1261-5.
71. Sullivan DA, Rocha EM, Ullman MD, et al. Androgen regulation of the meibomian gland. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:327-31.
72. Zengrin N, Tol H, Gündirz K. Meibomian gland dysfunction and tear film abnormalities in rosacea. *Cornea* 1995;14(2):144-6.
73. Lee S, Tseng SCG. Rose de Bengal staining and cytologic characteristics associated with lipid tear deficiency. *Am J Ophthalmol* 1997;124:736-50.
74. Trinkaus-Randal V, Edelhauser HF, Leibowitz HM, et al. Corneal structure and function. In: Leibowitz, Waring, eds. *Corneal disorders*. Philadelphia: Saunders, 1998;2-31.
75. Nishida T. Cornea. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. St Louis: Mosby, 1997;3-27.
76. Macaluso DC, Fedman ST. Pathogenesis of sterile corneal erosions and ulcerations. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. St Louis: Mosby, 1997;199-212.
77. Ren H, Wilson G. Apoptosis in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1017-25.
78. Dua HS, Azuara-Blanco A. Limbal stem cells of the corneal epithelium. *Surv Ophthalmol* 2000;44:415-25.
79. Wei Z, Wu R, Lavker RM, Sunn T. In vitro growth and differentiation of rabbit bulbar fornix, and palpebral conjunctival epithelium: implication on epithelial transdifferentiation and stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:1814-28.
80. Baudouin C, Becquet F, Saint-Jean M. Ocular surface defense mechanisms. In: Hoang-Xuan T, Baudouin C, Creuzot-Garcher C. *Inflammatory diseases of the conjunctiva*. Stuttgart: Thieme, 2001;27-50.
81. Chandler JW. Ocular surface immunology. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelms KR, eds. *Ocular infection and immunity*. St Louis: Mosby, 1996;104-111.
82. Solomon A, Rosenblat M, Monroy D. Suppression of interleukin 1a and interleukin 1b in human limbal epithelial cells cultured on the amniotic membrane stromal matrix. *Br J Ophthalmol* 2001;85:444-9.
83. Girard MT, Matsubara M, Fini E. Transforming growth factor b and interleukin 1 modulate metallo-proteinase expression by corneal stromal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2441-54.
84. Wilson SE, He YG, Weng S, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eyes Res* 1996;62:325-37.
85. Consius SW, Rouse BT. Chemical mediators of ocular inflammation. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelms KR, eds. *Ocular infection and immunity*. St Louis: Mosby, 1996;50-60.
86. Wilson FM. Reacciones tóxicas y alérgicas a los medicamentos oftálmicos tóxicos. En: Grayson, ed. *Enfermedades de la córnea*. Madrid: Mosby, 1992;632-48.
87. Kuppens EV, Jong CA, Stolwijk T, et al. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1995;79:339-42.
88. Baudouin C. Iatrogenic disorders of the ocular surface. In: Hoang-Xuan T, Baudouin C, Creuzot-Garcher C, eds. *Inflammatory disease of the conjunctiva*. Stuttgart: Thieme 2001;133-42.
89. Chiambaretta F, Pouliquen P, RRigal D. Allergie et conservateurs. *J Fr Ophthalmol* 1997;20(1):8-16.
90. Wilson FM. Adverse external ocular effects of topical ophthalmic medications. *Surv Ophthalmol* 1979;24:57-8.
91. Herbst RA, Malbach HI. Contact dermatitis caused by allergy to ophthalmic drugs and contact lens solutions. *Contact dermatitis* 1991;25:305-12.
92. Diamante GG, Fraunfelder FT. Adverse effects of therapeutic agents on cornea and conjunctiva. In: Leibowitz, Waring, eds. *Corneal disorders*. Philadelphia: Saunders, 1998;736-69.
93. Broadway D, Grierson I, Hitchings R. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva 1993;77:590-6.
94. Becquet F, Goldchild M, Moldovan MS. Histopathological preservatives on rat corneconjunctival surface. *Curr Eye Res* 1998;17:419-25.
95. De saint Jean M, Brignole F, Bringuier A, Bauchet A, et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;40:619-30.
96. Gobbels M, Spitznas M. Corneal epithelial permeability of dry eyes before and after treatment with artificial tears. *Ophthalmology* 1992;99:873-8.
97. Calonge M. Clasificación de ocular atopic/allergic disorders and conditions: an unsolved problem. *Acta Scand* 1999;77:10-3.
98. Leonardi A. Pathopathology of allergic conjunctivitis. *Acta ophthalmol Scan* 1999;77:21-3.
99. Brostoff J, Hall T. Hypersensitivity tipe I. In: Roitt, Brostoff, Male, eds. *Immunology*. London: Mosby, 1998;302-17.
100. Buckley RJ. Allergic eye disease: a clinical challenge. *Clinical and experimental allergy* 1998;28(suppl6):39-43.

101. Buckley RJ, Bacon AS. Giant papillary conjunctivitis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhemus KR, eds. *Ocular infection and immunity*. St Louis: Mosby, 1996;359-66.
102. Hingorani M, Calder V, Buckley RJ, et al. The role of conjunctival epithelial cells in chronic ocular allergic disease. *Exp Eye Res* 1998;67:491-500.
103. Hingorani M, Calder V, Jolly G, et al. eosinophil surface antigen expression and cytokine production vary in different ocular allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:821-30.
104. Calder VL, Hingorani M, Adamson P et al. Cytokine production and mRNA expression by conjunctival T-cell lines in chronic allergic eye disease. *Clinical and Experimental Allergy* 1998;29:1214-22.
105. Rivas JC. Pruebas histológicas en el ojo seco. En Murube J, ed. *Ojo seco-dry eye*. 73 congreso de la SEO. Granada, 1997;159-67.
106. Natadisastra G, Sommer A. Impression cytology for detection of vitamin A deficiency. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1224-8.
107. Thoft RA, Foster SC. Ocular cicatricial pemphigoid associated with hyperproliferation of the conjunctival epithelium. *Am J Ophthalmol* 1984;98:37-42.
108. Ohfi M. Goblet cell density in thermal and chemical injuries. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1686-8.
109. Rivas L, Toledano A, Álvarez MI. Ultrastructural study of the conjunctiva in patients with keratoconjunctivitis sicca not associated with systemic disorders. *Eur J Ophthalmol* 1998;8(3):131-6.
110. Wagoner M. Chemical injuries of the eye: current concepts in pathophysiology and therapy. *Surv Ophthalmol* 1997;41:275-313.
111. Anderson DF, Ellies P, Pires R. Amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol* 2001;85:567-75.
112. Ellies P, Andersson DF, Topuhanmi A, Tseng SCG. Limbal stem cell deficiency arising from systemic chemotherapy. *Br J Ophthalmol* 2001;85(3):373-4.
113. Heyworth P, Morlet N, Rayner S. Natural history of recurrent erosion syndrome: a 4 year review of 117 patients. *Br J Ophthalmol* 1998;82:26-8.
114. Frangie JP, Leibowitz HM. Mechanical and radiation trauma to the cornea. In: Leibowitz, Warning, eds. *Corneal disorders*. Philadelphia: Saunders, 1998; 791-818.
115. Macaluso DC, Fedman ST. Pathogenesis of sterile corneal erosions and ulcerations. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. St Louis: Mosby, 1997;199-212.
116. Matsubara M, Zieske JD, Fini E. Mechanism of basement membrane dissolution preceding corneal ulceration. *Invest Ophthalmol* 1991;32:3221-37.
117. Garrona RM, Zieske JD, Assouline M. Matrix metalloproteinases in epithelia from human recurrent corneal erosion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1266-70.
118. Fini ME, Parks WC, Rinehart WB, et al. Role of matrix metalloproteinases in failure to re-epithelize after corneal injury. *Am J Pathol* 1996;149:1287-301.
119. Alfonso AA, Sobrim L, Monroy D. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1 a concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2506-12.
120. Diamante GG, Leibowitz HM. Superficial punctate keratopathy. In: Leibowitz, Warning, eds. *Corneal disorders*. Philadelphia, Saunders: 1998;432-79.
121. Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and surface changes in rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 1990;97:308-12.
122. Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea* 1996;15 (2):135-8.
123. Beuerman RW, Schimmelpennig B. Sensory denervation of the rabbit cornea epithelial properties. *Exp Neurol* 1980;69:196-201.
124. Lambiase A, Rama P, Aloe L. Management of neurotrophic keratopathy. *Opin Ophthalmol* 1999;10:270-6.