

ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/ofthalmologia



Artículo original

Relación de índice de enfermedad de la superficie ocular con pruebas objetivas y tratamiento del ojo seco

L. A. Rodríguez-Torres*, D. J. Porrás-Machado, A. E. Villegas-Guzmán
y J. A. Molina-Zambrano

Centro Médico Docente la Trinidad, Departamento de Oftalmología, Clínica de Córnea, Caracas, Venezuela

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de julio de 2008

Aceptado el 8 de febrero de 2010

Palabras clave:

Ojo seco

Índice de enfermedad de la superficie ocular

Verde de lisamina

R E S U M E N

Objetivo: Correlacionar el índice de enfermedad de la superficie ocular (IESO) con las pruebas objetivas de pacientes con ojo seco en la consulta inicial y evaluar la eficacia de la medicación tópica administrada con relación a la severidad de la sintomatología referida en los pacientes que acudieron a control a los 3 meses.

Materiales y métodos: Elegimos una muestra de 144 pacientes con ojo seco a quienes se aplicó el IESO en la consulta inicial junto a una valoración frente a las pruebas diagnósticas clásicas: altura del menisco lagrimal (BUT) y tinción de Schirmer II (con anestesia), tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT) y tinción con verde de lisamina. La muestra fue dividida en cuatro grupos de severidad clínica, según la puntuación obtenida en el cuestionario IESO. El tratamiento fue asignado para cada grupo según su severidad y tomando en cuenta las propiedades de viscosidad del lubricante: IESO L (leve) = carboximetilcelulosa, IESO M (moderado) = hidroxipropilmetilcelulosa, IESO S (severo) = polietilenglicol e IESO MS (muy severo) = polietilenglicol + ciclosporina A 0,05%. Se estableció el IESO final a 56 pacientes que acudieron a consulta control a los tres meses de iniciado el tratamiento.

Resultados: En cuanto a las pruebas objetivas de la consulta inicial, solo hemos observado correlación de la severidad de la sintomatología referida con el grado de tinción con verde de lisamina ($p = 0,0421$).

Hemos encontrado mejoría significativa en el valor del IESO tras el tratamiento tópico administrado, para todos los grupos de pacientes ($p = 0,0066$) que acudieron a control a los 3 meses.

Conclusiones: La tinción conjuntival con verde de lisamina es una medida objetiva útil, que podría emplearse de rutina para confirmar el diagnóstico realizado en la evaluación subjetiva y como base para el seguimiento del paciente.

Los pacientes con ojo seco presentaron disminución en el IESO después de ser tratados con la medicación asignada para cada grupo, según el grado de severidad.

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rodlui@cantv.net (L.A. Rodríguez Torres).

Analysis of incidence of ocular surface disease index with objective tests and treatment for dry eye

A B S T R A C T

Keywords:

Dry eye
Ocular surface disease index
Lissamine green

Objective: To correlate ocular surface disease index (OSDI) with objective tests on patients with dry eye on first consultation and evaluate the efficiency of topical medication administered depending on severity of symptoms reported by patients who were evaluated at 3 months.

Materials and methods: We studied a sample of 144 patients with dry eye who were evaluated with OSDI and basic diagnostic tests at first consultation: Height of lacrimal meniscus, Schirmer II test (with anesthetic), Break-up time test (BUT), and lissamine green staining. The sample was divided into four groups depending on clinical severity, taking into account results of OSDI questionnaire. Treatment was determined for each group taking into account lubricant viscosity properties: OSDI (mild) = carboxymethylcellulose, OSDI (moderate) = hidroxipropylmethylcellulose, OSDI (severe) = polyethyleneglycol and OSDI (very severe) = polyethyleneglycol + cyclosporine A 0.05%. Final OSDI was established for 56 patients who were assessed at 3 months.

Results: Results of objective tests at first consult showed a correlation between the severity of symptoms and the grade of lissamine green staining ($p = 0.0421$). We found significant improvement in OSDI values after topical treatment was administered in all groups of patients ($p = 0.0066$) at three months post treatment.

Conclusions: Conjunctival lissamine green staining is a useful guideline that could be routinely used to confirm diagnosis in subjective evaluations and patient follow-up. Patients with dry eye show a decrease in OSDI after being treated with the appropriate medication prescribed for each particular group, depending on severity.

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de la superficie ocular es un gran grupo de desórdenes con variedad de etiologías, síntomas y hallazgos clínicos que producen inflamación y daño en la superficie ocular¹. El ojo seco es la patología de la superficie ocular más frecuente que afronta el médico oftalmólogo, y que afecta aproximadamente a entre un 10 y un 20% de la población adulta^{2,3}. Es producido por un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen como denominador común un déficit funcional de la lágrima debido a la disminución de su producción o a la excesiva evaporación, asociado a síntomas de discomfort ocular⁴ que pueden llegar a limitar las actividades cotidianas de los pacientes afectados⁵. La incidencia del ojo seco se ha visto aumentada en pacientes con enfermedades autoinmunes, mujeres postmenopáusicas⁶ y en usuarios de lentes de contacto⁷. El diagnóstico clínico es variable en función del grado de afectación de la superficie ocular y ha sido clásicamente confirmado mediante la realización de pruebas como la prueba de Schirmer, tiempo de la ruptura de la película lacrimal (BUT) y tinciones conjuntivales⁸. Aunque existen diversas opciones terapéuticas disponibles para esta patología tales como uso de tapones de puntos lagrimales⁹, esteroides tópicos¹⁰, ciclosporina tópica¹¹, suero autólogo¹², doxiciclina o tetraciclina sistémica⁴, la base del tratamiento continúa siendo los sustitutos lagrimales, los cuales varían en sus componentes químicos, presencia de conservantes, concentraciones

y cuyo tiempo de permanencia sobre la superficie ocular depende fundamentalmente de la capacidad de adhesión de la sustancia y de su grado de viscosidad¹³. Nosotros hemos notado que la condición de ojo seco puede existir sin evidencia de daño en la superficie ocular y que el objetivo primario del tratamiento debería ser la mejoría de los síntomas. En el presente trabajo, aplicamos el índice de enfermedad de la superficie ocular (IESO) para determinar el grado de severidad de la enfermedad de ojo seco y seleccionamos el tratamiento médico en relación a la clasificación del IESO, tomando en cuenta las propiedades de viscosidad de la lágrima artificial y la presencia o no de inflamación en la superficie ocular.

Material y métodos

Hemos realizado un estudio clínico, experimental, prospectivo, longitudinal, con muestra aleatoria, en el periodo comprendido de enero a junio de 2008, en el que se han seleccionado 144 pacientes mayores de 25 años con sintomatología de ojo seco, con capacidad y disposición de cooperar con los requerimientos del estudio, que presentaban capacidad para contestar por completo el cuestionario IESO, disposición y capacidad para administrarse gotas y registrar las veces que las gotas serían instiladas y que acudieron a la consulta control a los tres meses de iniciado el tratamiento. Los pacientes fueron excluidos de este estudio si presentaban edad menor

de 25 años, discapacidad mental o embarazo, procedimientos quirúrgicos refractivos previos, mala función del sistema de drenaje nasolagrimal, uso de gotas oftalmológicas tóxicas previas, defectos de refracción no corregidos e hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes de la medicación del estudio. El protocolo de estudio fue revisado y aprobado por un panel institucional de revisión (Comité de Bioética del Centro Médico Docente La Trinidad y dos especialistas oftalmólogos designados por el Comité de Bioética). El IESO es la versión traducida al castellano del cuestionario clínico ya validado *Ocular Surface Disease Index* desarrollado por Schiffman et al¹⁴, que consta de 12 preguntas acerca de los síntomas de irritación ocular relacionados con la enfermedad de ojo seco y su impacto sobre la función visual. El cuestionario fue aplicado individualmente a todos los pacientes por el mismo investigador en términos sencillos y comprensibles, de manera que todos los pacientes puntuaron de 0-4 según la intensidad de sus síntomas, todas las preguntas del cuestionario en cada una de las visitas. Así como los cuestionarios basados en los síntomas de los pacientes han demostrado ser útiles para estadiar la enfermedad y como herramienta para el seguimiento, las pruebas objetivas pueden ser más precisas en determinar la producción lagrimal (prueba de Schirmer) y las alteraciones en la superficie ocular (tinciones vitales)¹⁵.

Hemos escogido como parámetros objetivos evaluados en la consulta inicial antes de iniciar el tratamiento, la medida de altura del menisco lagrimal, la prueba de Schirmer II (con anestesia), el BUT^{16,17} y la tinción conjuntival con verde de lisamina. Los pacientes fueron explorados en una habitación con luz tenue con una temperatura de 25 °C y una humedad del 40%. La tinción con verde de lisamina se determinó según la escala de Van Bijsterveld que divide la superficie ocular en tres partes: el triángulo conjuntival interno, el externo y la porción media que abarca toda la longitud de la córnea. En cada una de estas partes se valoró la tinción con valores que van desde el 0 al 3, de forma que la puntuación mínima en cada ojo es de 0 y la máxima de 9¹⁸. Para obtener el grado de tinción de la superficie ocular se tomó la medida del ojo con mayor valor: grado 0: sin tinción, grado I: 1-3, grado II: 4-6 y grado III: 7-9. Para la selección del tratamiento, la población estudiada se dividió en cuatro grupos de severidad clínica, según la puntuación obtenida en el IESO inicial (tabla 1), a partir de los tres años de experiencia en la Clínica de Córnea del Centro Médico Docente La Trinidad¹⁹. El grupo IESO L estaba integrado por pacientes con síntomas de ojo seco leve que fueron tratados

con carboximetilcelulosa (Refresh Tears®, Allergan). El grupo IESO M estaba integrado por pacientes con síntomas moderados de ojo seco que fueron tratados con hidroxipropilmetilcelulosa (GenTeal®, Novartis). El grupo IESO S estaba formado por pacientes con síntomas severos de ojo seco que fueron tratados con polietilenglicol (Systane®, Alcon). El grupo IESO MS lo formaban pacientes con síntomas muy severos de ojo seco y presencia de inflamación en la superficie ocular, que fueron tratados con polietilenglicol y ciclosporina A 0,05% (Restasis®, Allergan). La dosis administrada de los lubricantes fue de 4 gotas distribuidas a lo largo del día en ambos ojos durante tres meses. En el caso de la ciclosporina A 0,05%, la dosis administrada fue de 1 gota cada doce horas en ambos ojos. A los tres meses de iniciado el tratamiento, se aplicó el IESO final a los pacientes que acudieron a control. La muestra también fue distribuida en 10 grupos, según la clasificación etiológica de Madrid²⁰.

Las variables cuantitativas (IESO, altura del menisco lagrimal, prueba de Schirmer II, BUT, tinción con verde de lisamina) se expresaron con su media y desviación estándar (DE). Para evaluar los cambios en el IESO tras el tratamiento, se utilizó la prueba de la t de Student para datos pareados. Con el fin de determinar la correlación entre las pruebas objetivas y el IESO, se aplicó el análisis de correlación de Spearman. Se consideró estadísticamente significativo todo valor de p menor o igual a 0,05. El análisis se realizó con el paquete estadístico Graph Pad Prism® versión 4.

Resultados

En los 144 pacientes, la distribución por sexos fue de 36 hombres (25%) y 108 mujeres (75%). La edad media fue de 45,61±16,26 años con un rango de 26-72 años. En la tabla 2 quedan reflejados el total de pacientes estudiados según su distribución en los distintos grupos. Los resultados globales referentes a criterios clínicos de severidad de la enfermedad en la consulta inicial demuestran que la mayoría de los pacientes correspondieron al grupo IESO M, seguido por el grupo de IESO L, IESO S e IESO MS. Si atendemos a criterios etiológicos se observó que la mayoría de los pacientes correspondieron al grupo de ojo seco hormonal, inflamatorio e inmunopático y de forma progresivamente menor a los grupos de ojo seco infeccioso, neurodeprivativo, traumático, farmacológico, etario y tantálico (tabla 3). En relación con las

Tabla 1 – Niveles de severidad de la enfermedad de la superficie ocular según puntuación del IESO

Grupo	Puntuación IESO	Nivel de severidad
IESO L	0-0,25	leve
IESO M	0,26-0,50	moderado
IESO S	0,51-0,75	severo
IESO MS	0,76-1,00	muy severo

IESO: índice de enfermedad de la superficie ocular; L: leve; M: moderado; MS: muy severo; S: severo.

Tabla 2 – Distribución de los pacientes según el nivel de severidad de la enfermedad de la superficie ocular en la consulta inicial (n = 144)

Nivel de severidad	Porcentaje	IC 95%
Leve	36,11%	20,42-51,80
Moderado	41,67%	25,56-57,77
Severo	19,44%	6,51-32,37
Muy severo	2,78%	0,00-8,14

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 3 – Distribución de pacientes según etiología (n = 144)

Grupo etiológico	Porcentaje	IC 95%
Inflamatorio	22,22%	8,64-35,80
Neurodeprivativo	8,33%	0,00-17,36
Hormonal	30,56%	15,51-45,60
Farmacológico	5,56%	0,00-13,04
Traumático	5,56%	0,00-13,04
Infeccioso	8,33%	0,00-17,36
Etario	5,56%	0,00-13,04
Inmunopático	11,11%	0,84-21,38
Tantálico	2,78%	0,00-8,15

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

pruebas objetivas, la tabla 4 presenta los valores promedios obtenidos de la altura del menisco lagrimal, prueba de Schirmer II, y BUT. La tabla 5 presenta las proporciones específicas por grado de tinción con verde de lisamina según la escala de Van Bijsterveld. Atendiendo a los criterios de severidad clínica de la enfermedad solo arrojó significancia estadística la tinción con verde de lisamina ($p = 0,0421$), lo cual indicó que a mayor resultado del IESO, mayor fue el grado de tinción (fig. 1). No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas en la altura del menisco lagrimal ($p = 0,2258$), prueba de Schirmer II ($p = 0,4516$) ni BUT ($p = 0,1076$) con los valores del IESO. De los 144 pacientes iniciales solo un subconjunto de la muestra, 56 pacientes, acudieron a control a los tres meses. La distribución por sexos fue de 16 hombres (28,57%) y 40 mujeres (71,43%). La edad media fue de $49,29 \pm 15,50$ años con un rango

Tabla 4 – Medias (desviaciones estándares) antes de aplicar el tratamiento (n = 144)

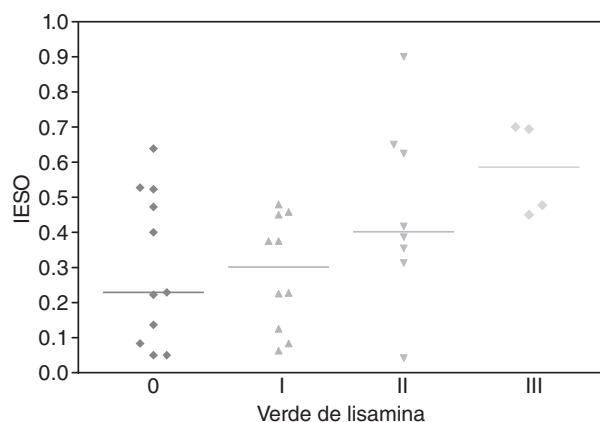
Pruebas objetivas	Promedio \pm DE	IC 95%
Menisco lagrimal (mm)	0,48 \pm 1,16	0,07-0,89
Prueba de Schirmer II (mm)	6,84 \pm 3,40	5,63-8,04
BUT (seg)	5,18 \pm 2,86	4,16-6,19

BUT: tiempo de ruptura lagrimal; DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; mm: milímetros; seg: segundos

Tabla 5 – Distribución de los pacientes en estudio según el grado de tinción con verde de lisamina (n = 144)

Grados de tinción con verde de lisamina	Porcentaje	IC 95%
Sin tinción	33,33%	22,65-44,00
Grado I	30,30%	20,06-40,53
Grado II	24,24%	14,98-33,49
Grado III	12,12%	5,43-18,80

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

**Figura 1 - Correlación entre el nivel de tinción con verde de lisamina y el índice de enfermedad de la superficie ocular (IESO) (n = 144).**

de 23-69 años. En la tabla 6 queda reflejada la distribución de los 56 pacientes que acudieron a seguimiento en los distintos grupos de severidad de la enfermedad y la tabla 7 presenta la distribución de los mismos en relación a criterios etiológicos. A fin de validar la eficacia del tratamiento se comparó el IESO inicial con el IESO final (fig. 2); se encontró mejoría estadísticamente significativa en las variaciones del índice para los diferentes grupos de severidad clínica tratados según el grado de viscosidad del lubricante ($p < 0,0001$).

Discusión

El diagnóstico de la enfermedad de la superficie ocular se inicia con la historia del paciente y la gran variedad de síntomas relacionados con la enfermedad²¹. Se han desarrollado distintos instrumentos para la recolección de los datos. Nosotros seleccionamos el cuestionario IESO por ser un instrumento válido y fiable para medir la severidad del ojo seco y el único capaz de evaluar la frecuencia de los síntomas y su impacto sobre la función visual¹⁴. La práctica clínica no ha mostrado correlación entre los síntomas subjetivos y los hallazgos objetivos en la evaluación del paciente con enfermedad de ojo seco^{22,23}. Sin embargo, a pesar de la pobre asociación entre los síntomas y las medidas clínicas objetivas tradicionales, hemos observado que la tinción conjuntival con verde de lisamina se correlaciona estrechamente con la percepción que tiene el paciente de la severidad de su enfermedad. Considerando el gran arsenal terapéutico de sustitutos lagrimales para el manejo del ojo seco, establecimos parámetros clínicos para la selección del tratamiento basado en el grado de afectación de la enfermedad de la superficie ocular determinado por la medición de los síntomas subjetivos. Una de las propiedades más importantes de los lubricantes es la viscosidad, que permite su distribución de forma regular y aumenta su tiempo de permanencia sobre la superficie ocular con el fin de tener un efecto más duradero¹³. Sin embargo, a pesar de estas ventajas, se ha observado que muchos de los fármacos de alta viscosidad son mal tolerados por el paciente, pues causan disconfort y dañan el epitelio ocular debido a un

Tabla 6 – Distribución de los pacientes según el nivel de severidad de la enfermedad de superficie ocular en las consultas inicial y final (n = 56)

Nivel de severidad	Consulta inicial		Consulta final	
	Porcentaje	IC 95%	Porcentaje	IC 95%
Leve	42,86%	30,41-55,29%	85,71%	68,69-100
Moderado	35,71%	24,29-47,13%	14,29%	6,95-21,61
Severo	14,29%	6,95-21,61%	0,00%	0,00-0,00
Muy severo	7,14%	1,93-12,35%	0,00%	0,00-0,00

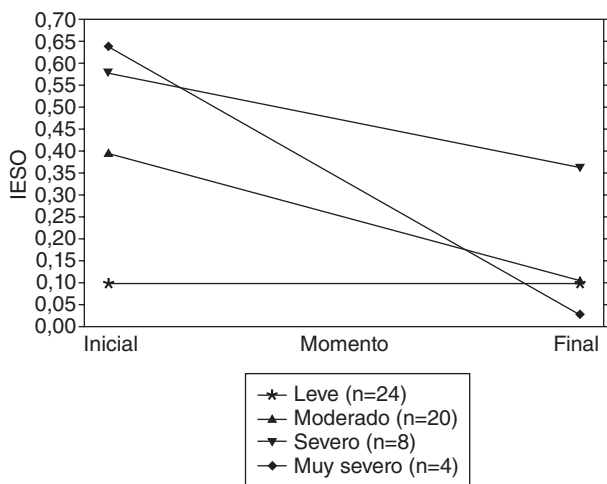
IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 7 – Distribución de pacientes según etiología (n = 56)

Grupo etiológico	Porcentaje	IC 95%
Inflamatorio	14,29%	6,95-21,61
Neurodeprivativo	0%	0,00-0,00
Hormonal	35,71%	24,29-47,13
Farmacológico	7,14%	1,93-12,35
Traumático	7,14%	1,93-12,35
Infeccioso	7,14%	1,93-12,35
Etario	14,29%	6,95-21,61
Inmunopático	14,29%	6,95-21,61
Tantálico	0%	0,00-0,00

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

aumento del estrés durante el parpadeo²⁴. Los sustitutos lagrimales que elegimos como alternativa terapéutica para el manejo del ojo seco carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol, presentan baja, intermedia y alta viscosidad, respectivamente. A mayor nivel de severidad encontrado en la evaluación subjetiva, mayor viscosidad tenían los sustitutos lagrimales que se administraron. Encon-

**Figura 2 - Variación del índice de enfermedad de la superficie ocular (IESO) por el nivel de enfermedad de superficie ocular (n = 56).**

tramos que el tratamiento asignado para cada grupo fue eficaz en la mejoría de los síntomas del ojo seco, como fue demostrado al disminuir el IESO en la consulta de seguimiento para los grupos de ojo seco moderado, severo y muy severo. A pesar de que el grupo de ojo seco leve no mostró mejoría, se mantuvo con sintomatología leve durante los tres meses de seguimiento y no empeoró en ninguno de los casos. Por otro lado, los pacientes refirieron que el tratamiento fue bien tolerado y ninguno presentó efectos secundarios con la medicación del estudio. Seleccionamos el tratamiento con sustitutos lagrimales tomando en cuenta la viscosidad, y ante la presencia de inflamación en la superficie ocular en el grupo muy severo, asociamos la ciclosporina A al lubricante por sus propiedades inmunomoduladoras²⁵. Sin embargo, la ciclosporina A al 0,05%, así como los esteroides tópicos, pueden utilizarse en cualquier tipo de síndrome de ojo seco con componente inflamatorio, independientemente de su etiología.

Entre las limitaciones del estudio destacan: a) la selección natural del 38,88% de los pacientes que pudieron completar el estudio (56 de los 144 iniciales), tratándose de un pequeño grupo heterogéneo con gran rango etáreo y b) es difícil extraer conclusiones del grupo muy severo que solo correspondió a 4 pacientes. A partir de los resultados obtenidos en nuestro trabajo, apoyamos la tendencia actual de dar importancia a la medición de los síntomas subjetivos y realizar las pruebas diagnósticas como complemento al interrogatorio del paciente, y proponemos que los pacientes se beneficien de la utilización de lubricantes más viscosos cuanto mayor sea la severidad de los síntomas que refieren.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tatlipinar S, Akpek EK. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(10):1363-7.
2. Calonge M. Síndrome de ojo seco: ¿existen esperanzas para un tratamiento curativo? *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002;77:119-20.
3. Brewitt H, Sistani F. Dry eye disease: the scale of the problem. *Surv Ophthalmol*. 2001;45:S199-202.
4. Smith R. The Tear Film Complex: Pathogenesis and Emerging Therapies for Dry Eyes. *Cornea*. 2005;24(1):1-7.

5. Latkany R, Lock B, Speaker M. Tear Film Normalization Test. A New Diagnostic Test for Dry Eyes. *Cornea*. 2006;25(10):1153-7.
6. Sanchis-Gimeno J, Lleo-Pérez A, Alonso L, Rahhal M, Martínez-Soriano F. Reduced corneal thickness values in postmenopausal women with dry eye. *Cornea*. 2005;24(1):39-44.
7. Iskeleli G, Karakoc Y, Aydın O, Yetik H, Uslu H, Kizilkaya M. Comparison of tear-film osmolarity in different types of contact lenses. *CLAO J*. 2002;28:174-6.
8. Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols JJ. Reliability of grading lissamine green conjunctival staining. *Cornea*. 2006;25:695-700.
9. Shalaby O, Rivas L, Sanz AI, Oroza MA, Murube J. Comparación entre dos métodos de oclusión de los puntos lagrimales. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2001;76:533-6.
10. Sainz D, Simón C, Kabbani O. Esteroides tópicos sin conservantes y oclusión de los puntos lagrimales para la queratoconjuntivitis sicca grave. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2000;75:751-6.
11. Sall KN, Cohen SM, Christensen MT, Stein JM. An evaluation of the efficacy of a cyclosporine-based dry eye therapy when used with marketed artificial tears as supportive therapy in dry eye. *Eye Contact Lens*. 2006;32:21-6.
12. Tananuvat N, Daniell M, Sullivan LJ, Yi Q, McKelvie P, McCarty DJ, et al. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea*. 2001;20:802-6.
13. Vico E, Quereda A, Benítez-del-Castillo JM, Fernández C, García-Sánchez J. Estudio comparativo entre el hialuronato sódico al 0,15% y el alcohol polivinílico como tratamiento para el ojo seco. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2005;80:387-94.
14. Schhiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:615-21.
15. Martins L, Castro R, Fontes B. Staining patterns in dry eye syndrome: rose bengal versus lissamine green. *Cornea*. 2009;28:732-4.
16. López JS, García I, Smaranda A, Martínez JL. Estudio comparativo de la prueba de Schirmer y BUT en relación con la etiología y la gravedad del ojo seco. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2005;80:289-96.
17. Isreb MA, Greiner JV, Korb DR, Glonek T, Mody SS, Finnemore VM, et al. Correlation of lipid layer thickness measurements with fluorescein tear film break-up time and Schirmer's test. *Eye*. 2003;17:79-83.
18. Smith JA, Vitale S, Reed GF, Grieshaber SA, Goodman LA, Vanderhoof VH, et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:151-6.
19. Mesa JC, García O, Lillo J, Mascaró F, Arruga J. Oftalmología basada en pruebas: evaluación crítica de la literatura sobre pruebas diagnósticas. *Annals d'Oftalmología*. 2008;16(1):22-32.
20. Murube J, Benítez del Castillo JM, Chenzhuo l Berta A, Rolando M. Triple clasificación de Madrid para el ojo seco. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2003; 78(11):595-602.
21. Perry HD, Donnenfeld E. Dry eye diagnosis and management in 2004. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(4):299-304.
22. Nelson JD. El ojo seco: ¿un dilema de diagnóstico o de definición? *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2004;79(12):589-90.
23. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*. 2004;23(8):762-70.
24. Zhu H, Chauhan A. Effect of viscosity on tear drainage and ocular residence time. *Optom Vis Sci*. 2008;85(8):E715-25.
25. Foulks GN. Topical cyclosporine for treatment of ocular surface disease. *Intern Ophthalmol Clin*. 2006;46(4):105-22.