

Revisión

# SÍNDROME DEL OJO SECO

Juan Carlos Ginés

Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay  
Cátedra de Oftalmología, Departamento de Córnea, Asunción, Paraguay

## RESUMEN

**Fecha de envío**  
11/05/2015  
**Fecha de aprobación**  
20/05/2015

**Palabras claves**  
Ojo seco, queratitis,  
Sjögren

El ojo seco es la manifestación clínica de una disfunción de la unidad funcional lagrimal que resulta en una inestabilidad de la película lagrimal, con hiperosmolaridad, irritación crónica e inflamación de la superficie ocular. Enfermedades sistémicas, como la Enfermedad de Sjögren, el Lupus Eritematoso Sistémico y la Artritis Reumatoide están frecuentemente asociadas al Síndrome del Ojo Seco. El objetivo principal de su tratamiento debe ser el mejorar la calidad de vida, reducir las molestias del paciente y las alteraciones de la superficie ocular. El manejo de esta patología puede ser conservador o invasivo, dependiendo de la severidad de la misma. La primera línea de tratamiento es la sustitución de la lágrima deficiente con lubricantes artificiales en lágrimas y geles. En los casos moderados el uso de lágrimas artificiales sin preservantes y la terapia antiinflamatoria tópica, son las terapias recomendadas. La oclusión temporal o permanente de los conductos lagrimales, el uso de lentes de contacto terapéuticos o cámaras humidificadoras constituyen otras opciones terapéuticas para el síndrome del ojo seco moderado. En los casos graves pueden ser útiles la aplicación tópica de suero autólogo, la terapia antiinflamatoria sistémica, sustitución androgénica, ciclosporina, secretagogos y los procedimientos quirúrgicos.

## DRY EYE SYNDROME

### ABSTRACT

**Keywords**  
Dry eye, keratitis,  
Sjögren

Dry eye disease is a very common multifactorial disease of the lacrimal functional unit that results in tear film instability, hyperosmolarity, chronic irritation and inflammation of the ocular surface. Systemic diseases like Sjogren, Lupus and Rheumatoid Arthritis are frequently associated with Dry eye Syndrome (DES). The management of (DES) can be either conservative or invasive based on the severity of the disease. The basic aim of treatment is to improve quality of life and reduce subjective complaints and objective ocular surface alterations in dry eye patients. The first line of treatment is tear substitution with artificial tear drops, gels and ointments. In moderate cases preservative-free tear supplementation, topical anti-inflammatory therapy treatment is recommended. Temporary or permanent punctal plug occlusion, therapeutic contact lenses or moisture chamber use constitute other options. In -severe cases the application of topical autologous serum, systemic anti-inflammatory therapy, androgen substitution, cyclosporine therapy, secretagogues and surgical intervention can be effective.

**Autor para correspondencia**  
Correo electrónico:  
doctorgines@gmail.com  
(J. C. Ginés )

## INTRODUCCIÓN

El ojo seco es una causa frecuente de irritación ocular que afecta a la calidad de vida de los pacientes debido tanto a las

molestias locales como a las alteraciones visuales asociadas. Esta entidad se asocia a un alto coste social, debido no solo

al costo directo de los tratamientos, sino también a la disminución de la productividad de los pacientes que sufren esta patología. Este trastorno afecta a millones de individuos en todo el mundo, y debido a su etiología multifactorial, constituye uno de los motivos más frecuentes de consulta en Oftalmología<sup>1-4</sup>.

El aumento de la edad, la perimenopausia, las enfermedades autoinmunes y ciertos medicamentos son sólo algunos de los factores que pueden provocar sequedad de la superficie ocular. La sensación de picor, arenilla sequedad ocular y enrojecimiento ocular son algunas de las manifestaciones frecuentemente referidas por los pacientes.

Debido a su alta frecuencia en la práctica clínica habitual, a su elevada morbilidad y al avance observado en su estudio durante la última década, el objetivo de la presente publicación es el realizar una revisión de su epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

## DEFINICIÓN

Históricamente, el síndrome del ojo seco (SOS) se definió como la reducción de la fase acuosa de la película lagrimal. En el año 1995, la definición se modificó para incluir las enfermedades médicas y oculares que reducen la producción de lágrimas y / o aumentan la evaporación de las mismas<sup>5</sup>. En abril del 2007, el grupo de trabajo internacional del ojo seco (DEWS, dry eye workshop)<sup>2</sup> ha publicado una actualización de la definición original. El comité acordó que la definición del año 1995 podría mejorarse considerando el avance en el estudio de la patogenia, el conocimiento sobre el rol de la hiperosmolaridad lagrimal y los efectos de la sequedad ocular en la función visual. Basados en esto se definió al SOS como: "una patología multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que resulta en síntomas de malestar, alteración de la visión, e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial de la superficie ocular"<sup>2</sup>.

El ojo seco se manifiesta cuando existe una perturbación de la Unidad Lagrimal Funcional (ULF). Esta unidad funcional está constituida por las glándulas lagrimales, la superficie ocular (córnea, conjuntiva y las glándulas de Meibomio) y las estructuras antómicas que las recubren además de la innervación tanto motora como sensitiva<sup>(2, 6)</sup>. La función de la ULF es controlar y mantener la estabilidad de los componentes de la película lagrimal, preservando la integridad funcional de la lágrima y de esta forma sus funciones.

La película lagrimal es una estructura trilaminar

compleja que está compuesta por una capa interna o mucosa producida por las células caliciformes, una capa intermedia o acuosa secretada por las glándulas lagrimales, y una capa más externa oleosa, producida por las glándulas de Meibomio. Esta última capa impide la evaporación de la lágrima manteniendo la humedad necesaria en la superficie ocular<sup>1,7,8</sup>. La película lagrimal cumple funciones importantes entre las que desatacan la óptica, mecánica, nutricia y antibacteriana. En la tabla 1 se presentan sus principales funciones.

**Tabla 1** Principales funciones de la película lagrimal

<b>Óptica</b>	Mantiene una superficie corneal ópticamente uniforme
<b>Mecánica</b>	Lavado de restos celulares y sustancias extrañas de la córnea y el saco conjuntival
<b>Lubricante</b>	Lubricación de la superficie ocular y de los párpados
<b>Nutricia</b>	Función nutricia para la cornea
<b>Anti-bacteriana</b>	Defiende a la superficie ocular de gérmenes patógenos mediante sus componentes

En relación a la función óptica, se objetivado que la disminución de la película lagrimal en su cantidad, calidad o ambas, puede causar alteraciones ópticas que podrían determinar una formación deficiente de la imagen en la retina. La buena agudeza visual y la integridad del epitelio exigen la presencia de una película lagrimal de una calidad correcta y de manera continua sobre la superficie ocular expuesta. La composición de la película lagrimal debe mantenerse dentro de límites cuantitativos y cualitativos bastante estrechos para preservar la integridad y el funcionamiento correcto del sistema visual<sup>9</sup>.

La función mecánica de la película lagrimal se basa en que la lágrima sirve de vehículo para la eliminación de detritus epiteliales cuerpos extraños, e incluso microorganismos<sup>(10)</sup> además de lubricar la parte interna del párpado, permitiendo un deslizamiento suave sobre la superficie ocular. La función nutricia se basa en que la cornea requiere del oxígeno de la película lagrimal, además de verter en ella el anhídrido carbónico que procede de su metabolismo. Además se ha postulado, que algunos de los componentes de la película la-grimal podría ayudar al metabolismo de la córnea. En relación a la función anti-bacteriana, se ha objetivado que la lágrima contiene proteínas, enzimas e inmunoglobulinas, que son fundamentales para la protección frente a determinadas enfermedades e infecciones. De forma asociada, se ha descrito que la película lagrimal defiende al ojo de los patógenos de

**Tabla 2** Factores asociados al síndrome de ojo seco <sup>15</sup>

NIVEL DE EVIDENCIA		
Alto	Sugestivo	Poco claro
Edad	Etnicidad asiática	Hábito tabáquico
Género femenino	Medicamentos	Etnicidad hispana
Tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos	- <i>Antidepresivos tricíclicos</i>	Medicamentos
Bajo consumo de omega3	-Inhibidores de la receptación de serotonina	Anticolinérgicos
Medicamentos	- <i>Diuréticos</i>	<i>Ansiolíticos</i>
- <i>Antihistamínicos</i>	<i>Beta bloqueantes</i>	<i>Antipsicóticos</i>
Enfermedades del tejido conectivo	Diabetes	Consumo de alcohol
Cirugía refractiva con láser	Infección por HIV	Aplicación de toxina botulínica
Radioterapia	Quimioterapia	Acné
Déficit de vitamina A	Keratoplastia penetrante	Gota
Infección por virus de hepatitis C	Isotretinona	Anticonceptivos orales
Deficiencia androgénica	Ambientes con baja humidificación	Embarazo
	Disfunción ovárica	

forma directa, mediante sus componentes (lizosimas, Ig entre otros) e indirecta ofreciendo condiciones poco favorables para el desarrollo de los gérmenes<sup>9,10</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

Varios estudios poblacionales se han realizado con el objetivo de analizar la prevalencia de esta patología, pero los resultados reportados en ellos no son uniformes. En estos estudios, se ha reportado una prevalencia que varía entre un 3,5%<sup>11</sup> y hasta un 33,7% en poblaciones de asia<sup>12</sup>. Así pues, en el estudio de Moss et al<sup>13</sup>, se analizó la prevalencia de ojo seco en 3722 pacientes que acudían a consulta. Se objetivó que la prevalencia general de SOS determinado por clínica y exploración física fue del 14,4%, variando entre 8,4% y 19,0% en pacientes menores de 60 años y mayores de 90 años respectivamente. Lee et al<sup>14</sup> investigaron la prevalencia y los factores de riesgo asociados al SOS en Korea del sur. En este estudio se incluyó a 11.666 individuos y se objetivó una prevalencia del 8,0% de SOS. En un estudio poblacional en el que se incluyó a 2520 pacientes mayores de 60 años, el 14,6% presentaba uno o más síntomas. La combinación de síntomas y signos objetivos de SOS (Test de Schimer menor a 5mm y/o un test de Rosa de Bengala elevado) se objetivó en el 3,5% de los casos<sup>11</sup>.

Cómo se puede observar existe una gran variabilidad en los resultados obtenidos, esta podría ser secundaria a las diferentes poblaciones analizadas, los criterios diagnósticos utilizados, así como la ausencia de pruebas diagnósticos que confirmen con alta sensibilidad y especificidad esta entidad<sup>15</sup>.

## ETIOLOGÍA

Existen múltiples factores que han sido asociados al SOS, ya sea por una producción inadecuada de lágrimas o por una anormal constitución de la película lagrimal, que resultan en una evaporación excesivamente rápida de la misma (Tabla 2). A continuación se comentarán brevemente algunos de los factores asociados al SOS.

**Envejecimiento:** es la causa más común de ojo seco, ya que el proceso de envejecimiento se asocia directamente con una disminución en el componente lipídico de la lagrime, lo que ocasiona un ojo seco por evaporación. Se ha descrito que la glándula lagrimal llega a su pico máximo de producción en la segunda década de la vida, observándose un descenso progresivo posterior.

**Síndrome de Sjögren Primario:** se caracteriza por la destrucción autoinmune de las glándulas exócrinas

de todo el organismo, principalmente las glándulas lagrimales y salivales. El desarrollo de una Queratoconjuntivitis Sicca es un criterio diagnóstico para esta enfermedad.

**Síndrome de Sjögren Secundario:** en este síndrome se observan signos y síntomas de un síndrome de Sjögren Primario pero asociado a otras enfermedades como la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico, la polimiositis, la esclerodermia y la tiroiditis de Hashimoto entre otras.

**Enfermedades sistémicas:** Se ha descrito su asociación con la diabetes, la sarcoidosis, el síndrome de Stevens Johnson y la rosacea

**Ojo Seco por déficit nutricionales:** los más frecuentes son la avitaminosis A, el alcoholismo (por el doble motivo de asociarse normalmente una nutrición inadecuada con una pérdida de células caliciformes de la mucosa conjuntival, lo que implica una menor proporción de mucina en la lágrima), y la deshidratación (sobre todo en personas de edad).

**Cambios hormonales:** se ha descrito su asociación con trastornos tiroideos, con la menopausia, con una menor producción de andrógenos y el tratamiento con suplementos de estrógenos.

**Fármacos:** Existen varios medicamentos que provocan una disminución en la producción de lágrimas, o pueden exacerbar los síntomas del ojo seco. Se ha objetivado que ciertos medicamentos contra la alergia (i.e. antihistamínicos), psicofármacos (i.e. amitriptilina, diazepam, etc), fármacos antiparkinsonianos, anticonceptivos orales, diuréticos, beta bloqueantes, descongestivos podrían estar relacionados con el SOS.

**Trastornos o características anatómicas de los párpados:** toda alteración de la anatomía que ocasione una exposición excesiva y una menor lubricación ocular se asocian al SOS. Así pues, la ptosis palpebral, el cierre palpebral incompleto, la proptosis, el ectropión, el entropión, el pterigión o pingüecula la blefaritis, y la disfunción de las glándulas de Meibomio han sido relacionadas con un SOS.

**Ambiente externo o interno:** climas cálidos, secos, altas altitudes, exposición excesiva al sol, calefacción central, aire acondicionado, humo de cigarrillo, viajes aéreos, uso de pantallas electrónicas.

Como se ha explicado en párrafos previos, la ULF controla y mantiene la estabilidad de los componentes de la película lagrimal. Cualquier disfunción de esta

unidad, ocasionará una película lagrimal inestable con la consiguiente irritación de la superficie ocular. Una disfunción de esta ULF puede ocurrir por los factores citados previamente, como la edad, enfermedades sistémicas (i.e. artritis reumatoide, S.Sjögren), infecciones de la superficie ocular (i.e. Herpes simplex), o como resultado de cirugías oculares en las que se lesiona la transmisión nerviosa. Estudios previos sugieren que la inflamación de la superficie ocular juega un papel importante en el desarrollo del SOS<sup>8,15,16</sup>.

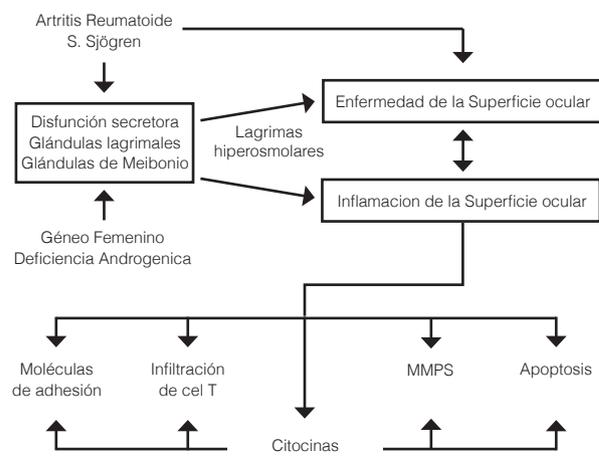


Figura 1. Mediadores inflamatorios en el síndrome de ojo seco<sup>(15)</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes que tienen ojo seco a menudo se quejan de irritación ocular, sensación ocular de cuerpo extraño, sequedad y aspereza. También pueden referir ardor, lagrimeo excesivo, fotofobia, escozor o dolor agudo intermitente y dificultad para abrir los ojos por la mañana. No es poco frecuente que en algunas ocasiones refieran visión borrosa que mejora con el parpadeo o la instilación de lágrimas artificiales. Los pacientes con ojo seco pueden tener todos, algunos o ninguno de estos síntomas. Una anamnesis cuidadosa contribuye en gran medida a un diagnóstico correcto<sup>5,17</sup>.

En la exploración física de los pacientes con SOS es muy frecuente encontrar a nivel palpebral signos de blefaritis con la formación de pequeñas burbujas, disminución del menisco lagrimal y el ojo rojo (hiperemia conjuntival).

El signo más característico del ojo seco es la queratitis punctata que se suele observar más frecuentemente en el tercio inferior de la córnea (tras una tinción con fluoresceína) al ser examinado el paciente en la lámpara de hendidura. Cuando

existe una queratitis punctata observamos en el ojo un gran enrojecimiento conjuntival, epifora (paradójica), y el paciente refiere visión borrosa por el discreto edema corneal.

## DIAGNÓSTICO

Es importante tener en consideración que existen varias enfermedades de la superficie ocular que pueden producir síntomas similares a los asociados al SOS, incluyendo sensación de cuerpo extraño, picor o ardor e irritación ocular. Para un correcto diagnóstico, es importante una correcta anamnesis y exploración física.

En todo paciente con sospecha de SOS se debe realizar una exploración física exhaustiva. Las pruebas auxiliares diagnósticas se basaran en los hallazgos de la exploración física. En la tabla 3 se presentan los test diagnósticos recomendados para el diagnóstico de una enfermedad sistémica asociada al SOS.

**Tabla 3** Pruebas diagnósticas a solicitar en pacientes con SOS y sospecha de enfermedad sistémica

Enfermedad sistémica sospechada	Test diagnóstico recomendado
Síndrome Sjögren	Ro, La, ANA, FR
Enfermedad ocular tiroidea	anti-TPO, anti-TG,
Sarcoidosis	ACE, TAC tórax, biopsia conjuntival
Penfigo cicatrizal	biopsia conjuntival

TPO: anticuerpos anti peroxidasa tiroidea, anti-TG: Tiroglobulina, ACE: enzima convertidora de angiotensina, TAC: tomografía axial

La exploración ocular de los pacientes con SOS se basa en tres pilares fundamentales, la demostración de una disminución en la producción acuosa de la lágrima, el estudio de la estabilidad de la misma y la búsqueda de lesiones de la conjuntiva o de la córnea. A continuación se explica cada uno de los citados puntos.

**1) Pruebas que demuestran una disminución en la producción acuosa de la lágrima.** Para esta determinación la prueba más útil es el test de Schirmer. Esta prueba consiste en la colocación de una fina tira de papel en el fondo de saco conjuntival y ante ese cuerpo extraño ver la capacidad de producción de lágrima del paciente. Este test puede ser dividido en dos tipos según la técnica realizada.

• **Schirmer I:** sin anestesia, sería patológico si el humedecimiento de la tira de papel introducida en el fon-

do del saco conjuntival es inferior a 10 mm después de 5 minutos. Con este test se mide la secreción lagrimal total incluyendo la producción lagrimal basal y refleja<sup>5, 18, 19</sup>.

• **Schirmer II:** con anestesia, sería patológico un humedecimiento inferior a 5 mm, después de 5 minutos. En este test sólo se miden las lágrimas reflejas<sup>5</sup>.

**2) Pruebas que estudian la inestabilidad de la película lagrimal.** El tiempo de ruptura de la película lagrimal mide la estabilidad de la película lagrimal y depende del grosor y de la estabilidad de la misma. Se considera patológica la aparición de soluciones de continuidad en la película lagrimal tras instilar fluoresceína antes de los 10 segundos de tiempo tras el último parpadeo. Es un test rápido, con un bajo coste y fácil de realizar<sup>5</sup>.

**3) Pruebas que demuestran lesión ya sea conjuntival o corneal.** Los dos colorantes más utilizados son la fluoresceína que tiñe aquellas zonas desprovistas de epitelio corneal (apareciendo la típica imagen de queratitis punctata) y el rosa de Bengala que tiñe aquellas zonas de conjuntiva o de córnea que no presentan la capa mucosa de la lágrima, es la prueba más específica de la Queratoconjuntivitis Sicca<sup>20-22</sup>.

## TRATAMIENTO

El manejo del SOS puede ser conservador o invasivo teniendo en cuenta la severidad de la enfermedad. El objetivo principal del tratamiento es mejorar el confort ocular y la calidad de vida, reducir las molestias del paciente y las alteraciones de la superficie ocular<sup>8</sup>.

En los casos en los que el SOS está asociado a una enfermedad concomitante, esta deberá ser tratada de forma paralela al tratamiento del SOS<sup>3, 4, 8</sup>. Las medidas generales, como el uso de protectores solares y de viento con anteojos adecuados, debe ser recomendado a los pacientes con SOS<sup>(17)</sup>. En todos los casos se deberá realizar una anamnesis adecuada, para poder eliminar los posibles factores exógenos (medicación tópica, ambiente seco etc).

En relación a la medicación, esta puede ser tanto tópica como sistémica. Entre la medicación tópica, la lubricación suplementaria con lágrimas artificiales y geles es la base del tratamiento para los casos leves y moderados<sup>8</sup>. La estrategia terapéutica puede además incluir medicamentos como antibióticos (Tetraciclinas), antiinflamatorios, inmunomoduladores (Ciclosporina A) y corticoides, por su efecto regula-

dor de la inflamación y modulador del metabolismo de los diferentes componentes que hacen al sistema lagrimal<sup>8,17,23</sup>.

Además del manejo medicamentoso existen otras formas de tratamiento que incluyen el uso de tapones que bloquean los puntos lagrimales. La oclusión temporal de los puntos lagrimales puede llevarse a cabo con tapones de colágeno (degradables) o tapones de silicona (permanentes); si estos son ineficaces, puede llevarse a cabo el cierre quirúrgico permanente de los puntos lagrimales, así como evaluar otras opciones quirúrgicas dependiendo de cada caso en particular<sup>17,23,24</sup>.

El tratamiento con suero autólogo tópico, al 20-50%, puede ser útil en las formas graves de queratoconjuntivitis sicca, o en defectos epiteliales persistentes<sup>(25-28)</sup>.

En casos de complicaciones como ulceraciones corneales, tiene su utilidad la colocación de lentes de contacto terapéuticos y en casos más avanzados la tarsorrafia, el uso de toxina botulínica en el párpado superior para obtener una ptosis farmacológica y la colocación de membrana amniótica<sup>3,23,24,29,30</sup>.

**Tabla 4** Pruebas diagnósticas a solicitar en pacientes con SOS y sospecha de enfermedad sistémica

<b>Leve</b>	Educación y modificación de factores ambientales Eliminación de medicación local agresiva Uso de lágrimas artificiales Tratamiento de factores oculares (i.e. blefaritis)
<b>Moderado</b>	En adición al tratamiento del leve Agentes anti-Inflamatorios Tapones lagrimales Cámaras humidificadoras
<b>Grave</b>	En adición a todo lo anterior Agonistas colinérgicos Anti-inflamatorios sistémicos Suero autólogo Oclusión lagrimal permanente Tarsorrafia

## PRONÓSTICO

El pronóstico del SOS varía con la gravedad de la condición. La mayoría de los pacientes tienen casos leves a moderados, y pueden ser tratados sintómicamente con lubricantes, proporcionando un buen alivio de los síntomas.

En general, el pronóstico de la agudeza visual en pacientes con síndrome de ojo seco es bueno.

Los pacientes con SOS severo y/o asociados al

Síndrome de Sjögren sin un tratamiento adecuado representan un subgrupo que tiene un peor pronóstico y requiere de un cuidado más intensivo. En este último grupo la inflamación prolongada asociada a una lubricación deficiente pueden crear la situación propicia para el desarrollo de ulceraciones en la córnea con la consiguiente formación de cicatrices en la misma, las cuales implicarán una disminución de la calidad de la visión en el ojo afecto.

La detección temprana y el tratamiento agresivo del SOS pueden ayudar a prevenir las úlceras y cicatrices corneales. La frecuencia del seguimiento depende de la gravedad de los signos y síntomas.

## CONCLUSIÓN

El SOS es una patología ocular común, con una prevalencia de hasta un 33%. Se asocia con un elevado disconfort del paciente, produciendo un impacto negativo en su calidad de vida y en su productividad laboral. En los últimos años se ha objetivado un avance en el estudio de esta patología, pero aún queda mucho por investigar, por lo que más ensayos clínicos deberían realizarse. Con los resultados de dichos estudios, se podrá brindar al paciente un tratamiento integral y más eficaz de esta patología crónica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Galvez Tello JF, Lou Royo MJ, Andreu Yela E. Ojo seco: diagnóstico y tratamiento. *Infir Ter Seguridad Social*. 1998(438):117-22.
- Internacional Dry Eye workshop (DEWS). *The ocular surface*. 2007;5:65-204.
- Lloves JM. Conceptos Actuales en Ojo Seco. *Del Síndrome a la Enfermedad*.
- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *Clao J*. 1995;21(4):221-32.
- Latkany R, Miller D, Zeev MS-B. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clinical Ophthalmology*. 2014:581.
- Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea*. 1998;17(6):584-9.
- Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):409-16.
- Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. *Cornea*. 2000;19(5):644-9.
- Mayorga MT. Película lagrimal: estructura y funciones. *Ciencia & Tecnología para la Salud Visual y Ocular*. 2008(11):121-31.

10. del Castillo JM. Dacriología básica. Sociedad Española de Oftalmología. Las palmas 1981.
11. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol.* 1997;124(6):723-8.
12. Lee AJ, Lee J, Saw SM, Gazzard G, Koh D, Widjaja D, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(12):1347-51.
13. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(9):1264-8.
14. Ahn JM, Lee SH, Rim TH, Park RJ, Yang HS, Kim TI, et al. Prevalence of and risk factors associated with dry eye: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2011. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(6):1205-14.e7. doi: 10.016/2014.08.021. Epub Aug 19.
15. American Academy of Ophthalmology. Dry eye syndrome. 2013; Available from: [www.aao.org/ppp](http://www.aao.org/ppp).
16. Pflugfelder SC. Anti-inflammatory therapy of dry eye. *Ocul Surf.* 2003;1(1):31-6.
17. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(1):90-100.
18. Shapiro A, Merin S. Schirmer test and break-up time of tear film in normal subjects. *Am J Ophthalmol.* 1979;88(4):752-7.
19. Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology.* 1980;87(9):920-30.
20. Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology.* 1999;106(4):803-10.
21. Feenstra RP, Tseng SC. What is actually stained by rose bengal? *Arch Ophthalmol.* 1992;110(7):984-93.
22. Kim J, Foulks GN. Evaluation of the effect of lissamine green and rose bengal on human corneal epithelial cells. *Cornea.* 1999;18(3):328-32.
23. Yao W, Davidson RS, Durairaj VD, Gelston CD. Dry eye syndrome: an update in office management. *Am J Med.* 2011;124(11):1016-8.
24. Lemp MA, Foulks GN. The Diagnosis and Management of Dry Eye Disease. In: Tasman W, Jaeger E, editors. *Ophthalmology: Duane's.*
25. Quinto GG, Campos M, Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(6 Suppl):47-54.
26. Poon AC, Geerling G, Dart JK, Fraenkel GE, Daniels JT. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(10):1188-97.
27. Jeng BH, Dupps WJ, Jr. Autologous serum 50% eyedrops in the treatment of persistent corneal epithelial defects. *Cornea.* 2009;28(10):1104-8.
28. Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):459-61.
29. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(4):390-5.
30. Rand AL, Asbell PA. Nutritional supplements for dry eye syndrome. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011;22(4):279-82.