

January 2005

## El síndrome de ojo seco: ¿un proceso inflamatorio crónico?

Martha Fabiola Rodríguez Álvarez

*Universidad de La Salle, Bogotá, martharodriguez@lasalle.edu.co*

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/svo>



Part of the [Eye Diseases Commons](#), [Optometry Commons](#), [Other Analytical, Diagnostic and Therapeutic Techniques and Equipment Commons](#), and the [Vision Science Commons](#)

---

### Citación recomendada

Rodríguez Álvarez MF. El síndrome de ojo seco: ¿un proceso inflamatorio crónico?. *Cienc Tecnol Salud Vis Ocul.* 2005;(4): 47-52.

This Artículo de Revisión is brought to you for free and open access by the Revistas científicas at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular* by an authorized editor of Ciencia Unisalle. For more information, please contact [ciencia@lasalle.edu.co](mailto:ciencia@lasalle.edu.co).

## Revisión en Ciencias Básicas

# El síndrome de ojo seco: ¿un proceso inflamatorio crónico?

Martha Fabiola Rodríguez Álvarez \*

### RESUMEN

El ojo seco se caracteriza por una deficiencia en la película lagrimal, que conlleva a un daño en el epitelio y a la pérdida de la homeostasis en la superficie ocular. Recientemente se ha reconocido que los mecanismos inmunológicos que regulan la respuesta inflamatoria juegan un papel relevante, siendo la causa y/o consecuencia de la enfermedad de ojo seco. Las células del epitelio conjuntival de los pacientes con ojo seco asociado o no al Síndrome de Sjögren, sobre expresan marcadores inflamatorios y de apoptosis. Si la inflamación es un fenómeno primario en la KCS o es la consecuencia de una agresión repetitiva de la superficie ocular por la deficiencia en la película lagrimal permanece desconocido. Sin embargo, el proceso inflamatorio es capaz de interconectar y reforzar negativamente los mecanismos patológicos observados en el síndrome, resultando en un círculo vicioso.

**Palabras Clave:** KCS, ojo seco, Síndrome de Sjögren, inflamación, marcadores inflamatorios.

### DRY EYE SYNDROME: A CHRONIC INFLAMMATION PROCESS

#### ABSTRACT

Dry eye disease is a disorder of the lacrimal film that leads to epithelial damage and disruption of normal homeostasis on the ocular surface. Recently, it has been recognized that immunologic mechanisms which regulate the inflammation response plays an important role in the cause of dry eye disease. Conjunctive cells from patients with dry eye, with or without Sjögren Syndrome, express inflammatory and apoptosis-related markers. Whether **inflammation is a primary** phenomenon in KCS or is the consequence of repetitive abrasion of the ocular surface after tear film deficiency remains to be determined. However, Immune-based inflammation is able to interconnect and negatively reinforce these different pathological mechanisms resulting in a vicious circle.

**Key words:** KCS, dry eye, Syndrome Sjögren, inflammation, inflammatory marker

\* Bacteriologa, MS Inmunología, docente en la Universidad de La Salle. Correo electrónico: martharodriguez@lasalle.edu.co  
Fecha de recepción: 17 de marzo de 2005  
Fecha de aprobación: 8 de abril de 2005

El Síndrome de ojo seco es una de las enfermedades oculares más frecuentes en todo el mundo (Albeitz, 2000); se le considera una condición multifactorial caracterizada por la deficiencia en la cantidad o calidad de la película lagrimal y el daño en la superficie ocular, por lo cual, también se le conoce como *Keratoconjuntivitis Sicca* (KCS) (Albeitz, 2001). Alrededor de esta enfermedad hay un sinnúmero de clasificaciones de acuerdo a los factores patogénicos, la severidad de la enfermedad y al tipo de deficiencia que se origina. Básicamente se pueden distinguir dos clases de ojo seco:

- ◆ **Ojo seco por deficiencia lagrimal acuosa:** se presenta por disfunción de las estructuras anatómicas encargadas de la producción de los componentes acuosos del film lagrimal (glándula lagrimal principal y glándulas lagrimales accesorias). Dentro de este grupo se distinguen dos subgrupos; Asociado al Síndrome de Sjögren y Alteraciones acuosas No Síndrome de Sjögren.

Síndrome de Sjögren: es clásicamente definido por la presencia de por lo menos dos componentes de una triada clínica que consiste en: ojo seco (xeroftalmia), boca seca (xerostomía) y enfermedad autoinmune (usualmente Artritis reumatoidea) que es la principal causa de la disfunción glandular.

Alteraciones por déficit acuoso No Síndrome de Sjögren: se subdivide en Enfermedad lagrimal, Obstrucción lagrimal y Refleja

- ◆ **Ojo Seco Evaporativo:** esta determinado por un grupo de enfermedades que alteran la constitución normal de la capa lipídica de la película lagrimal. Se divide en cuatro subgrupos: Deficiencia lipídica primaria y secundaria; Relacionado a los Párpados; Lente de Contacto y Cambios en la superficie ocular (Aguilar, 1999).

Sin importar la causa o el cambio en la película lagrimal, todas las formas del síndrome manifiestan un proceso inflamatorio que se inicia por la abrasión mecánica de la superpie ocular ante la falta de la protección y nutrición que suple la película lagrimal (Damato, 1984). El difícil diagnóstico de los estadios tempranos o leves del síndrome conllevan a la cronicidad del proceso inflamatorio, que llega ser la «causa» del daño celular en el epitelio, creando un círculo vicioso que se retroalimenta y que finalmente permite el establecimiento de la enfermedad en estadios moderados y severos.

En la actualidad hay mucha controversia con respecto al papel que juega el proceso inflamatorio en el ojo seco, aunque cualquier tejido vascularizado que es agredido inicia una respuesta inflamatoria, hay que recordar la condición de inmunoprivilegio ocular. En el ojo, la estructura y la función son estrechamente interdependientes. Los cambios estructurales que son inducidos por la inflamación pueden ocasionar serios daños en la visión. La conjuntiva puede tolerar la fibrosis y la cicatrización sin tener pérdida de la función, pero las estructuras intraoculares y la cornea tienen mínima tolerancia a estos efectos, ocasionando alteraciones permanentes. Han surgido muchas hipótesis donde se postula que la respuesta inflamatoria es la responsable final de una serie de eventos que favorecen la progresión del ojo seco (Wilson, 2003, Baudouin, 2001).

La inflamación es la respuesta de los vasos sanguíneos frente a una agresión o trauma para permitir la migración de los leucocitos al tejido injuriado. La inflamación presenta dos fases, aguda y crónica. La inflamación aguda tiene una evolución relativamente breve con una duración máxima de días; se caracteriza por un infiltrado neutrofilico y exudación de líquidos y proteínas (edema). La inflamación crónica tiene una mayor duración (semanas o meses), con frecuencia la inflamación crónica se inicia a partir

de un cuadro agudo o como una respuesta insidiosa de baja intensidad, a menudo asintomática, pero que puede traer numerosas secuelas funcionales y anatómicas. Histológicamente se observa presencia de acúmulos de linfocitos y macrófagos, proliferación de vasos sanguíneos, fibrosis y necrosis tisular (Robbins, 1999).

El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e Interferón gamma (INF-g) son citoquinas que juegan un papel central en la inflamación crónica como mediadores químicos con efectos muy variados sobre diferentes tipos celulares (Tabla 1). El INF-g activa los macrófagos, incrementa la expresión de Moléculas

de Histocompatibilidad (MHC) y permite que se realice más eficientemente la presentación antigénica y subsecuente activación de linfocitos T, incrementa la capacidad fagocítica de los macrófagos, con mayor liberación de reactivos del oxígeno y enzimas hidrolíticas, por lo cual estas células son las responsables de la mayor parte del daño tisular en la inflamación crónica. El TNF- $\alpha$  induce incremento en la expresión de moléculas de adherencia como ICAM (Moléculas de adhesión intercelular) y la expresión de MHC. El incremento en las moléculas de adherencia facilita el reclutamiento de gran número de células inmunológicas en la inflamación crónica (Kuby, 1997).

**TABLA 1. ACCIÓN DEL TNF- $\alpha$  E INF-g EN LA INFLAMACIÓN CRÓNICA**

Citoquina	Origen	Acción
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> <b>Caquectina</b>	Macrófagos, Linfocitos T, Linfocitos B, Células NK, mastocitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Efecto citotóxico sobre células tumorales</li> <li>◆ Pérdida de peso (caquexia)</li> <li>◆ Aumenta la expresión de MHC clase I y II</li> <li>◆ Incremento en la expresión de moléculas de adherencia</li> </ul>
<b>INF-g</b>	Linfocitos T células NK	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Incrementa la expresión de MHC clase I y II sobre diversos tipos celulares</li> <li>◆ Activa los macrófagos: incrementa la producción de citoquinas (TNF) Incrementa la actividad microbicida</li> <li>◆ Aumenta la presentación antigénica.</li> <li>◆ Incrementa la actividad citotóxica en las células NK</li> <li>◆ Aumento en la expresión de moléculas de adherencia intercelular (ICAM)</li> </ul>

En el Síndrome de Sjögren se encuentra un alto infiltrado de linfocitos en las glándulas exocrinas. Estos linfocitos son predominantemente linfocitos T CD4+ o linfocitos T ayudadores (LTH) y Linfocitos B (LB) (Fox, 2000). Recientemente se demostró que el mismo patrón se observa en pacientes con KCS no Sjögren, así como también un incremento en la expresión de HLA DR y HLA DQ (moléculas de Histocompatibilidad clase II), sin encontrar diferencias significativas entre los pacientes con Síndrome de Sjögren y no Sjögren (Stern, 2002).

Otras investigaciones en pacientes con KCS moderada-severa asociada o no al Síndrome de Sjögren han llegado a los mismos hallazgos, un incremento significativo ( $p < 0,0001$ ) en la expresión de HLA DR en las células conjuntivales comparado con sujetos normales quienes no los expresaron o era muy débil (Brignole, 2000). El HLA DR está casi exclusivamente en la membrana de las células inmunocompetentes y son marcadores que indican activación inmunológica. En los desórdenes inflamatorios, la expresión del HLA DR es inducida en las células epiteliales, tal vez para aumentar la presentación del antígeno, aunque no hay prueba de esto. De otro lado, la expresión de MHC clase II sobre otro tipo de células no inmunes, podría convertirlas en blanco de apoptosis (muerte celular programada), lo cual incrementaría la degeneración del tejido. En las glándulas de pacientes con Síndrome de Sjögren, los acinos infiltrados con Linfocitos CD8+ inducen apoptosis vía Fas - ligando Fas, estos antígenos se encuentran expresados en toda a la superficie ocular y contribuyen a la destrucción celular en este tipo de enfermedades (Brignole, 2000).

Los linfocitos que se acumulan en todos los procesos inflamatorios crónicos tienen un amplio repertorio (diferentes especificidades), sugiriendo una activación policlonal o que el origen de linfocitos en el tejido sea más por la migración que por la

producción local (Pepouse, 2000). En un modelo animal de KCS en ratones se ha demostrado que el infiltrado linfocítico es el resultado del acumulo de las células que salen del lecho vascular al tejido, mas no de la proliferación local de los mismos, la migración de los linfocitos, fue debida a un incremento en la expresión de ICAM-1 en las células epiteliales de la conjuntiva y tejido de las glándulas lagrimales tanto de pacientes con ojo seco como en los ratones con KCS experimental (Goa, 2004). Estos linfocitos siempre están activados lo cual esta evidenciado por la expresión de marcadores tales como CD40, ligando CD40 y CD45, ejerciendo su acción en el establecimiento de la inflamación crónica en la KCS con o sin Síndrome de Sjögren (Brignole, 2000).

El mecanismo que induce la sobre-expresión de los marcadores inflamatorios arriba mencionados involucran citoquinas, tales como INF- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , el aumento de estas citoquinas se ha comprobado en KCS experimental en animales, pero faltan estudios en humanos. Otras citoquinas pro-inflamatorias, como la IL-1 e IL-6, están aumentadas en estos pacientes. El aumento de la IL-1 en biopsias de la conjuntiva comparado con fluidos lagrimales, indican que el epitelio conjuntival es el responsable del incremento en los pacientes (Solomon, 2001). Es posible que la IL-1 e IL-6, mediadoras de procesos inflamatorios agudos, estén involucradas en la patogénesis del síndrome de ojo seco. Su importancia como mediadores de la inflamación en la KCS en estadíos moderados y severos se refleja en la disminución de la IL-6 con el tratamiento de *Cyclosporina A tópica* (Turner, 2000).

El uso de inmunomoduladores como la *Cyclosporina A* en el síndrome de ojo seco, asociado o no a procesos autoinmunes, ha reducido el infiltrado inflamatorio, los marcadores de inflamación y de apoptosis en la superficie ocular, así como también los signos y

síntomas de la enfermedad. Lo anterior corrobora la existencia de un componente inflamatorio de base inmunológica (Pflugfelder, 2004).

La presencia de infiltrado linfocítico en las glándulas lagrimales y conjuntivales, la regulación positiva de marcadores de superficie y citoquinas pro inflamatorias, marcadores de apoptosis en los acinos lagrimales, alteraciones en el endotelio vascular y el tráfico leucocitario es frecuente en el ojo seco.

Todo lo anterior asociado con el daño tisular como metaplasia escamosa y pérdida de las células caliciformes. Si la inflamación es preexistente o inducida por la sequedad, falta por esclarecerse. Sin embargo una vez la enfermedad de ojo seco se ha establecido, la inflamación llega a ser el mecanismo clave de la injuria en la superficie ocular, como causa y consecuencia del daño celular. Los pacientes con síndrome de ojo seco severo están atrapados en un círculo vicioso entre la inflamación y la injuria de la superficie ocular (Nelson, 2000).

## BIBLIOGRAFÍA

- Albietz, JM., "Prevalence of dry eye subtypes in **clinical optometry practice**", *Optometry Vis Sci* (2000): 357-363.
- Albietz, JM., "Dry eye an update on clinical diagnosis, management and promising new treatments". *Clinical and experimental optometry* (2001): 4-18.
- Aguilar, AJ. *Ojo seco: Manual sobre fisiopatogenia, diagnóstico y tratamiento*. Buenos Aires: Ediciones Científicas Argentinas, 1999.
- Baudouin, C. "Dry eye: an unexpected inflammatory disease". *Arch Soc Esp Oftalmol* (2001): 205-206.
- Brignole, F. *et al.* "Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes". *Invest Ophthalmology Vis Sci* (2000): 1356-1363.
- Cotran, RS., *et al.* *Patología estructural y funcional de Robbins*, Madrid: Mc. Graw Gill, 1999.
- Damato, BE., *et al.* "Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease". *Br J Ophthalmol* (1984): 674-680.
- Fox, RI. *et al.* "Update in Sjögren's syndrome". *Curr Opin Rheumatol* (2000): 391-398.
- Goa, J. *et al.* "ICAM-1 expression predisposes ocular tissues to immune-based inflammation in dry eye patients an Sjögrens syndrome-like MRL/lpr mice". *Exp Eye Res* (2004): 823-835.
- Kuby, J. Immunology. Freeman and company, 1997.
- Nelson, JD. *et al.* "A new look at dry eye disease and its treatment". *Adv Ther* (2000): 84-93.
- Pepouse, JS., *et al.* Ocular infection and immunity St. Luis, Illinois: Mosby, 1996.
- Pflugfelder, SC. "Antiinflammatory therapy for dry eye". *Am J Ophthalmol* (2004): 337-342.
- Stern, ME., *et al.* "Conjunctival T-Cell Subpopulations in Sjögren's and Non-Sjögren's Patients with Dry Eye". *Investigative Ophthalmology and Visual Science* (2002): 2609-2614.
- Wilson, SE., "Inflammation : a unifying theory for the origin of dry eye syndrome". *Manag Care* (2003): 14-19.