

# ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



## Artículo original

# Correlación clínico-histológica en los pacientes con ojo seco

L. Morales-Fernández\*, J. Pérez-Álvarez, R. García-Catalán,  
J.M. Benítez-del-Castillo y J. García-Sánchez

Unidad de Superficie ocular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 30 de mayo de 2009

Aceptado el 18 de junio de 2010

#### Palabras clave:

Ojo seco

Test de Schirmer

Test OSDI

Test de ruptura lagrimal

Test de Oxford

Citología de impresión

### R E S U M E N

**Objetivo:** Es conocida la escasa correlación entre los síntomas y signos en el síndrome de ojo seco (SOS). El objetivo de nuestro estudio es determinar el grado de correlación entre los tests diagnósticos de SOS habituales y compararlos con la citología de impresión.

**Método:** Cuarenta pacientes fueron reclutados para este estudio casos-controles. El grupo de casos consta de 20 pacientes diagnosticados de SOS previamente y los controles, 20 sujetos voluntarios. A todos ellos se realizó: el test de calidad de vida OSDI, tiempo de rotura lagrimal (BUT), tinción corneal con fluoresceína, test de Schirmer y por último se estudiaron las células caliciformes y epiteliales mediante citología de impresión. Los resultados fueron evaluados mediante la T de Student, U de Mann-Whitney y la correlación entre tests, mediante la Rho de Spearman.

**Resultados:** Se observaron diferencias estadísticamente significativas en todos los tests entre casos y controles ( $p < 0,0001$ ). Tras evaluar la buena correlación entre BUT, tinción con fluoresceína y Schirmer, se estudió su asociación con la citología de impresión. El número de caliciformes aisladas mostró una asociación débil con la mayoría de los tests, sin embargo el grado de metaplasia, presentó una asociación mayor.

**Conclusión:** La citología de impresión es una prueba valiosa en el diagnóstico de ojo seco. Aunque el número de células caliciformes aisladas no es un criterio diagnóstico suficiente, sí es útil su valoración conjunta con el grado de metaplasia y demás pruebas diagnósticas.

© 2010 Publicado por Elsevier España, S.L. en nombre de Sociedad Española de Oftalmología.

### Clinical- histological correlation in patients with dry eye

#### A B S T R A C T

**Aim:** It is well known that there is a lack of association between symptoms and signs in patients with dry eye disease. The purpose of this study was to assess if there was any agreement between common dry eye diagnostic tests and to compare them with impression cytology.

**Methods:** A total of 40 patients were enrolled in this cases-controls study. The group of cases consisted of 20 patients previously diagnosed with dry eye and the controls were 20 volunteers. The examination included: the quality of life test OSDI, break up time

#### Keywords:

Dry eye

Schirmer's test

OSDI test

Break-up-time test

Oxford test

Impression cytology

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: larafer@eresmas.com (L. Morales-Fernández).

0365-6691/\$ – see front matter © 2010 Publicado por Elsevier España, S.L. en nombre de Sociedad Española de Oftalmología.

doi:10.1016/j.oftal.2010.07.002

test (BUT), fluorescein staining, Schirmer's test and finally the study of goblet and conjunctival epithelial cells with impression cytology. The Student t and U Mann-Whitney tests were used to evaluate the results, and Spearman's Rho coefficient to assess their correlation.

**Results:** Statistical differences were observed between cases and controls Group for all tests ( $P < 0.0001$ ). After assessing the good correlation between BUT, fluorescein staining and Schirmer's test, we studied their association with the impression cytology. The number of isolated goblet cells showed a weak association with the majority of tests, however the grade of metaplasia showed a greater association.

**Conclusion:** Impression cytology is a valuable test in the diagnosis of dry eye. Although the number of goblet cells is not a sufficient diagnostic criterion, its joint assessment with the grade of metaplasia and the other dry eye tests is useful.

© 2010 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedad Española de Oftalmología.

## Introducción

El ojo seco es una patología oftalmológica muy frecuente a consecuencia de una mala lubricación de la superficie corneal, ya sea por una producción insuficiente, mala distribución o calidad de la lágrima. Dada la amplia variedad de manifestaciones clínicas, desde cuadros leves con buena evolución y buena respuesta al tratamiento a otros de curso tórpido y complicaciones asociadas, es tan importante realizar un correcto diagnóstico como conocer la severidad del cuadro.

El diagnóstico del síndrome de ojo seco (SOS) ha sido durante muchos años únicamente clínico, con una serie de medidas objetivas y subjetivas dirigidas a confirmar su diagnóstico, intensidad y orientar su etiología.

La escasa correlación entre los signos, los síntomas y los resultados de las pruebas diagnósticas habituales<sup>1,2</sup>, que en muchos casos resultan contradictorios y poco concordantes, ha obligado a la búsqueda de nuevos tests diagnósticos con el objetivo de alcanzar un consenso y unificar criterios.

Todo ello ha contribuido a la aparición de técnicas novedosas, entre ellas la citología de impresión. Es una prueba histológica, útil en el estudio de múltiples desórdenes de la superficie ocular. Hoy en día se emplea para el análisis de la capa superficial de las células de córnea, limbo y conjuntiva de modo no invasivo, rápido e indoloro. Aporta información anatomopatológica del estado de la superficie ocular, con la ventaja de la objetividad.

El objetivo de nuestro estudio es determinar el grado de correlación entre los diferentes tests diagnósticos, empleados habitualmente en el SOS y compararlos con la citología de impresión.

Se estudiaron, un grupo de pacientes diagnosticados de ojo seco en los que se mide: el test de la fluoresceína (evalúa las alteraciones de la superficie corneal y conjuntiva), tiempo de ruptura lagrimal (BUT [Break-up time], la estabilidad de la película lagrimal), el test de Schirmer (TS, la cantidad de secreción lagrimal), test de calidad de vida OSDI (Ocular Surface Disease Index, el grado de sintomatología referida por el paciente) y por último, mediante citología de impresión (la densidad de células caliciformes y grado de metaplasia).

## Material y métodos

Se realizó un estudio casos-controles en el que se incluyeron un total de 40 sujetos. El grupo de casos consta de 20 pacientes, todos ellos mujeres, reclutados de la Sección de Superficie Ocular del Hospital Clínico San Carlos que habían sido diagnosticados de ojo seco. Se excluyeron aquellos que presentaban signos de severidad o enfermedades sistémicas que pudieran relacionarse con ojo seco. El grupo de los controles consta de 20 participantes voluntarios normales que no presentaban signos o síntomas de ojo seco, ni actuales ni previos.

El estudio sigue las normas de la declaración de Helsinki, fue aprobado por el comité de ética y se solicitó el consentimiento informado a todos los sujetos.

### Pruebas diagnósticas

El estudio de la película lagrimal y de la superficie ocular se llevó a cabo mediante: 1) test de calidad de vida OSDI; 2) BUT; 3) tinción corneal con fluoresceína; 4) TS; y 5) citología de impresión conjuntiva. La secuencia de las pruebas se mantuvo constante en todos los participantes, siguiendo el orden anterior. Un único oftalmólogo realizó todas las pruebas a lo largo de todo el estudio.

#### 1. Cuestionario OSDI

Existen varios cuestionarios validados, como ayuda diagnóstica que recogen los síntomas más frecuentes. En nuestro estudio hemos empleado el test de calidad de vida OSDI, que no solo recoge los síntomas, sino que valora el impacto sobre la calidad de vida de estos pacientes y la percepción de su propia salud<sup>3</sup>. Incluye tres subescalas, referidas todas ellas a la última semana: 1. *disconfort ocular*: hace referencia a los síntomas como sensación de cuerpo extraño o dolor ocular; 2. *funcionalidad*: mide la limitación para llevar a cabo tareas cotidianas y 3. *factores ambientales*: determina el impacto de los mismos en pacientes con ojo seco. Como posibles respuestas nos encontramos con: siempre, casi siempre, la mitad del tiempo, algunas veces y nunca, y la puntuación final oscila en una escala de 0-100 donde la menor puntuación implica menos dificultades y síntomas.

## 2. BUT

El BUT (o tiempo de rotura de la lágrima) se define como el intervalo entre el último parpadeo completo y la primera disrupción en la película lagrimal. Proporciona una medida de la estabilidad de la lágrima y se le atribuye una sensibilidad del 83% y una precisión del 85%<sup>1,4</sup>.

Se realiza instilando una gota de fluoresceína en el fondo de saco inferior, y tras varios parpadeos, se examina la película lagrimal en la lámpara de hendidura con luz azul cobalto. Se mide en segundos (s), y valores < 10 s se consideran anormales. Se tomaron 3 medidas consecutivas de cada ojo, obteniendo la media de las tres.

## 3. Tinción corneal con fluoresceína

El estudio de la superficie ocular mediante fluoresceína permite apreciar aquellas zonas desepitelizadas. Se evalúa tras la instilación de una gota de fluoresceína + anestésico (Fluotest, Alcon), mediante un filtro azul cobalto sobre el objetivo de la lámpara de hendidura. El grado de afectación de la superficie corneal de cada ojo se clasifica según el sistema de puntuación Oxford, que evalúa la severidad del cuadro en orden creciente, desde el grado 0 al 5<sup>5</sup>.

## 4. Test de Schirmer

Proporciona una estimación de la cantidad de la capa acuosa de la película lagrimal. Se realiza colocando una tira de papel de filtro de 5 mm x 30 mm, en los fondos de saco, se dobla 5 mm en un extremo y se inserta en la unión entre los tercios medio y externo del párpado inferior. El paciente permanece con los ojos cerrados durante 5 minutos en un ambiente cómodo y con baja iluminación. Se retira la tira y se miden los milímetros que se han humedecido<sup>1,4</sup>.

En nuestro estudio se realizó el test Schirmer I con anestesia, que mide la secreción basal. Se realiza trascurridos unos minutos después de la instilación de anestésico tópico, para inhibir la secreción refleja. La tendencia actual es situar el punto de corte en 5 mm<sup>3</sup>.

## 5. Citología de impresión

Las muestras de células epiteliales conjuntivales y caliciformes se recogen sobre papel Millipore HAWP304 (con un poro de 0,45 micras) de 5x5 mm de tamaño. El papel de filtro se apoya sobre la superficie conjuntival, presionando durante unos 3 segundos tras la instilación de anestésico. Se recogen muestras de las siguientes áreas: conjuntiva bulbar nasal, temporal, superior e inferior en cada ojo. Tras fijarlas en etanol 96% durante al menos 15 minutos, hasta un límite de 24 horas, se tiñen con PAS hematoxilina, de acuerdo al protocolo de Locquin y Langeron (1985) modificado por Rivas et al (1991). La morfología celular se observa bajo microscopía óptica. Todas las muestras fueron evaluadas por el mismo anatomopatólogo (estudio enmascarado). La densidad de las células caliciformes está expresada en número de células caliciformes/mm<sup>2</sup> y la metaplasia escamosa se gradúa según el criterio utilizado por Oroza (2000) en una escala de cuatro grados, además de un grado normal, que coincide con la graduación clínica propuesta por Murube (1997). Así, el grado 0 es considerado normal; el grado 1 ligeramente alterado; el grado 2, medianamente alterado; el grado 3, severamente alterado y el 4, completamente degenerado y queratinizado<sup>6,7</sup>.

## Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias e intervalo de confianza al 95%. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DE), o mediana y rango intercuartílico (RIQ = P<sub>25</sub> - P<sub>75</sub>) en caso de asimetría de la distribución de la variable.

Para valorar las diferencias entre grupos, atendiendo a la misma variable utilizamos la prueba T de Student o la prueba U de Mann-Whitney tras comprobar si las variables seguían o no una distribución normal.

Se estudió la asociación entre variables (cuantitativas y cualitativas) mediante el coeficiente de correlación Rho de Spearman o mediante el test de Kruskal Wallis.

Para todas las pruebas se aceptará un valor de significación del 5% (p < 0,05). Todo el análisis estadístico se ha llevado a cabo con el paquete informático SPSS 15.0 para Windows.

## Resultados

La media de edad de los casos fue 67,85 años (DE: 8,41 años, rango: 50-81) y la media de edad de los controles fue 63,75 años (DE: 8,10 años, rango: 51-77). Todos ellos fueron mujeres. Analizando las medias de las edades con T de Student observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas (p > 0,05) entre grupos.

Los resultados obtenidos tras la aplicación de los tests diagnósticos se exponen en las tablas 1 y 2. Se observan diferencias entre ambos grupos, tanto en la puntuación media como en el valor de la mediana de todas las pruebas. Diferencias que resultaron estadísticamente significativas empleando el test U de Mann-Whitney (p < 0,0001).

Al analizar la relación entre los distintos parámetros clínicos de superficie ocular encontramos las siguientes asociaciones:

El test BUT se correlaciona con el TS de forma estadísticamente significativa, (coeficiente Rho de Spearman: 0,53, p = 0,02) en el grupo de casos, y (coeficiente Rho de Spearman: 0,32, p = 0,015) en el grupo de los controles. Al evaluar los resultados de la tinción corneal (puntuación Oxford), observamos diferencias estadísticamente significativas con los valores de TS (casos, p = 0,047 y los controles, p = 0,046) y BUT (casos, p = 0,008 y los controles, p = 0,07). Por el contrario, destaca la correlación entre estos tests y OSDI que fue inexistente con todos ellos (tablas 3 y 4).

Al evaluar los resultados de la citología de impresión en todos los cuadrantes (tablas 1 y 2), tanto número de caliciformes como grado de metaplasia, observamos diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles (p < 0,0001). El grado de metaplasia y la densidad de células caliciformes se encuentran estrechamente relacionados (fig. 1), ya que tanto en el grupo de casos como en el grupo de los controles se encontró una asociación (comparando siempre metaplasia y caliciformes con su mismo cuadrante) una p < 0,05 (fig. 2D). El número de caliciformes muestra una correlación muy variable con la mayoría de los tests. En la tabla 3 se observa la correlación grado medio con BUT, en el grupo de casos e inexistente en el grupo de los controles. Por el contrario, con el test de Schirmer no existe correlación en el grupo de casos, pero sí en el grupo de los controles.

**Tabla 1 – Resultados de las pruebas clínicas, OSDI, TS, BUT y número de células caliciformes de los 40 pacientes, expresados en: media, mediana, SE. y rango intercuartílico. Diferencias estadísticas entre grupos casos y controles**

Variables	Grupo (n)	Media (DE)	Mediana (R IC)	Valor p*
OSDI	Casos (20)	17,20 (5,06)	17,00 (13,50-21,25)	<0,0001
	Controles (20)	2,90 (2,93)	2,50 (0,00-5,00)	
BUT	Casos (20)	4,95 (2,86)	4,50 (3,00-7,00)	<0,0001
	Controles (20)	12,90 (2,32)	13,00 (11,00-15,00)	
Schirmer	Casos (20)	6,50 (3,44)	7,50 (3,25-8,75)	<0,0001
	Controles(20)	14,85 (3,92)	14,00 (12,00-16,75)	
Caliciformes superior	Casos (18)	139,72 (83,15)	115,00 (77,50-192,5)	<0,0001
	Controles(20)	400 (74,73)	420,00 (322,50-465,00)	
Caliciformes nasal	Casos (19)	120,79 (82,19)	100,00 (70,00-160)	<0,0001
	Controles (20)	372,00 (62,96)	390,00 (335,00-407,00)	
Caliciformes temporal	Casos (19)	120,79 (78,71)	100 (60-160)	<0,0001
	Controles (20)	374,00 (75,35)	390,00 (317,50-410,00)	
Caliciformes inferior	Casos (19)	185,53 (93,38)	450,00 (390,00-507,5)	<0,0001
	Controles (20)	439,00(93,24)	450,00 (390,00-507,5)	
Tratamiento (n°)	Casos (20)	2,25 (1,02)	2,00 (2,00-3,00)	<0,0001
	Controles(20)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	

\* Valor de p, obtenido con la prueba U de Mann-Whitney.

**Tabla 2 – Resultados de las pruebas clínicas: grado de metaplasia conjuntival y puntuación Oxford**

Variables	Grupo (n)	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Oxford	Casos (20)	-	6 (30%)	10 (50%)	2 (10%)	2 (10%)
	Controles (20)	14 (70%)	6 (30%)	-	-	-
Metaplasia superior	Casos (19)	5 (25%)	4 (20%)	8 (40%)	2 (10%)	-
	Controles(20)	20 (100%)	-	-	-	-
Metaplasia temporal	Casos (20)	5 (25%)	3 (15%)	9 (45%)	3 (15%)	-
	Controles(20)	20 (100%)	-	-	-	-
Metaplasia inferior	Casos (20)	5 (25%)	6 (30%)	8 (40%)	1 (15%)	-
	Controles (20)	20 (100%)	-	-	-	-
Metaplasia nasal	Casos (20)	5 (20%)	3 (15%)	8 (40%)	4 (20%)	-
	Controles(20)	20 (100%)	-	-	-	-
Tratamiento (°)	Casos (20)	1 (5%)	3 (15%)	8 (40%)	6 (30%)	2 (10%)
	Controles (20)	20 (100%)	-	-	-	-

**Tabla 3 – Correlación entre las diferentes pruebas clínicas, expresada mediante el coeficiente de correlación Rho de Spearman atendiendo al grupo de casos**

		OSDI	BUT	Schirmer	Caliciformes superior	Caliciformes nasal	Caliciformes temporal	Caliciformes inferior
OSDI	Rho de Spearman	1						
	Significación bilateral	1						
BUT	Rho de Spearman	-0,26	1					
	Significación bilateral	0,25	1					
Schirmer	Rho de Spearman	-0,089	0,53*	1				
	Significación bilateral	0,70	0,01	1				
Caliciformes Sup.	Rho de Spearman	-0,054	0,68**	0,24	1			
	Significación bilateral	0,83	0,00	0,33	1			
Caliciformes N.	Rho de Spearman	-0,055	0,65**	0,38	0,95**	1		
	Significación bilateral	0,82	0,00	0,10	0,00	1		
Caliciformes T.	Rho de Spearman	-0,068	0,70**	0,38	0,93**	0,97**	1	
	Significación bilateral	0,78	0,00	0,10	0,00	0,00	1	
Caliciformes I.	Rho de Spearman	-0,11	0,57*	0,39	0,86**	0,84**	0,83**	1
	Significación bilateral	0,64	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00	1

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

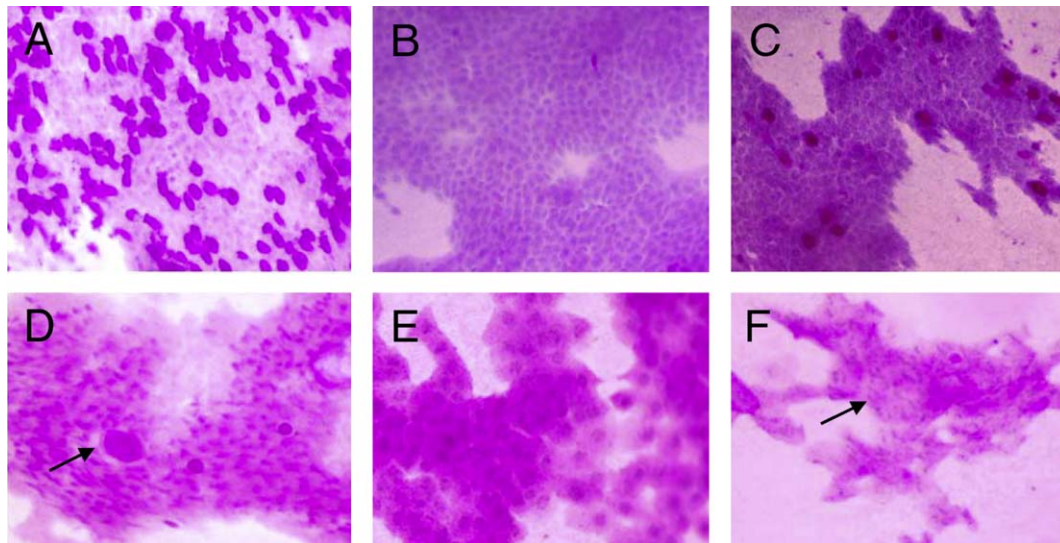
\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 4 – Correlación entre las diferentes pruebas clínicas, expresada mediante el coeficiente de correlación Rho de Spearman atendiendo al grupo de controles**

		OSDI	BUT	Schirmer	Caliciformes superior	Caliciformes nasal	Caliciformes temporal	Caliciformes inferior
OSDI	Rho de Spearman	1						
	Significación bilateral	1						
BUT	Rho de Spearman	-0,25	1					
	Significación bilateral	0,27	1					
Schirmer	Rho de Spearman	-0,60**	0,32	1				
	Significación bilateral	0,00	0,15	1				
Caliciformes Sup.	Rho de Spearman	-0,61**	0,11	0,65**	1			
	Significación bilateral	0,00	0,63	0,00	1			
Caliciformes N.	Rho de Spearman	-0,51*	0,19	0,65**	0,87**	1		
	Significación bilateral	0,02	0,40	0,00	0,00	1		
Caliciformes T.	Rho de Spearman	-0,40	0,19	0,52*	0,84**	0,76**	1	
	Significación bilateral	0,07	0,40	0,01	0,00	0,00	1	
Caliciformes I.	Rho de Spearman	-0,69**	0,33	0,71**	0,76**	0,85**	0,55*	1
	Significación bilateral	0,00	0,15	0,00	0,00	0,00	0,01	1

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).



**Figura 1 – A) Fotografía representativa de la imagen citológica normal de la conjuntiva tras la tinción PAS- hematoxilina, con un alto número de células caliciformes. B) Representa el aspecto normal de las células epiteliales tras la tinción PAS, sin metaplasia. Nótese el tamaño de las células, relación núcleo-citoplasma y la buena adhesión intercelular. C) Imagen representativa de epitelio coconjuntival con grado de metaplasia 1, mayor tamaño celular, y menor adhesión con disminución del número de células caliciformes. D) Representa el epitelio coconjuntival dentro de un cuadro de disfunción de glándulas de meibomio. Un importante aumento del tamaño de las células caliciformes, marcado con flecha. E) Imagen de epitelio conjuntival correspondiente con un grado de metaplasia 2, con un aumento celular y separación intercelular. F) Imagen de cromatina en serpiente: snake-like.**

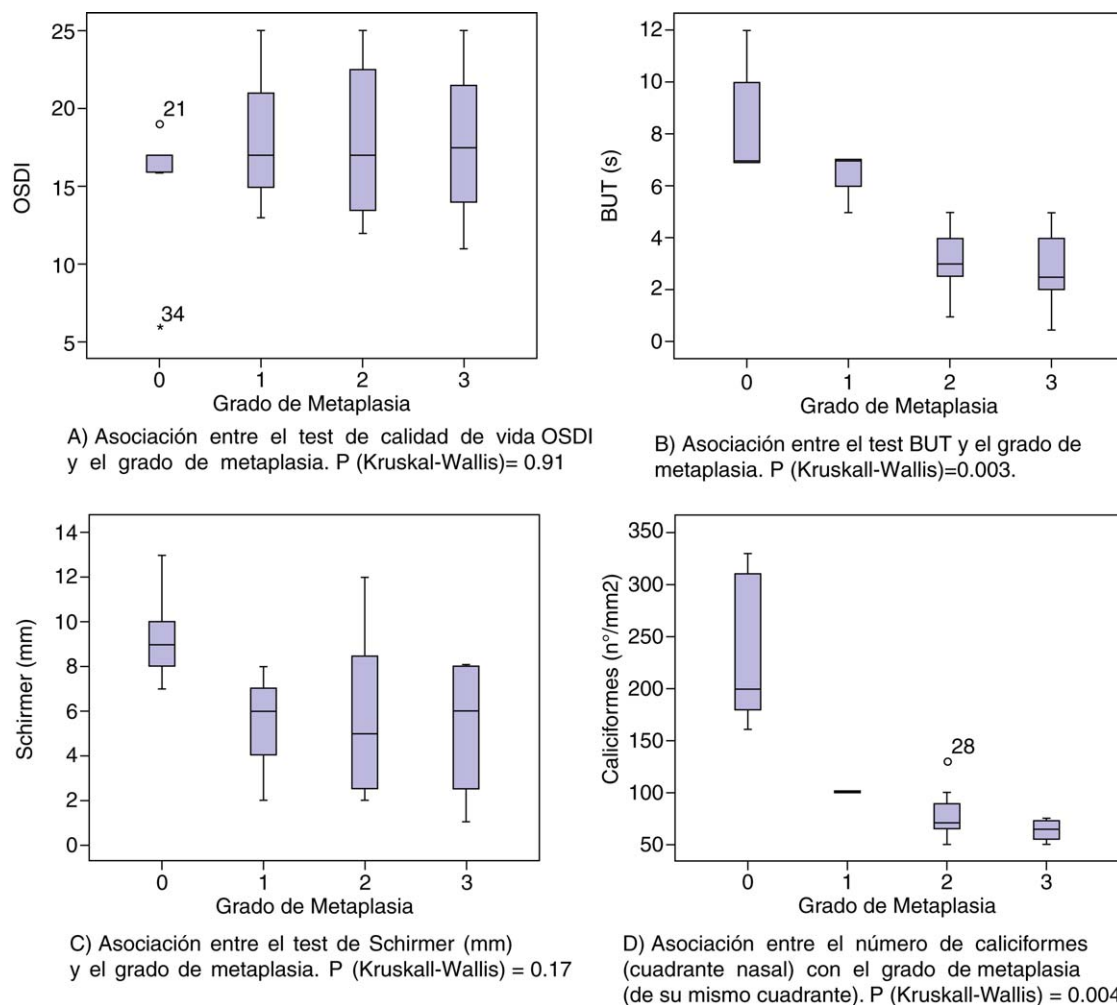
En cambio, el grado de metaplasia muestra mejor asociación, principalmente destaca con el test BUT, número de caliciformes y test de Oxford ( $p < 0,001$ ), aunque menor con el test de Schirmer e inexistente con el cuestionario OSDI (fig. 2).

## Discusión

La utilidad de las pruebas diagnósticas empleadas más frecuentemente en el SOS se ha puesto en duda en múltiples

trabajos de la literatura. Tanto su reproducibilidad<sup>8</sup>, su sensibilidad como la correlación entre sí han sido motivo de estudio de muchos autores y no resulta sorprendente para el oftalmólogo experto, los resultados contradictorios y poco concordantes que reportan muchos de ellos.

Es bien conocida la disminución de la producción de la lágrima, evidenciable mediante el TS. Este ha sido criticado por la alta variabilidad de sus resultados y su poca reproducibilidad<sup>2</sup>, ya que obtener valores normales no excluye SOS, simplemente indica que existe mayor producción de



**Figura 2 – Se muestra la relación entre el grado de metaplasia, número de calcificiformes y resto de pruebas clínicas, todas ellas en el grupo de los casos. Se muestra una gráfica, tomando como referencia el grado de metaplasia del cuadrante nasal.**

lágrima, y sería apropiado emplear un test diferente; como demuestra Nichols<sup>2</sup> que encontró valores <5 mm sólo en el 21% de su grupo de casos, similar a nuestro estudio con un 35%. Nuestro valor medio (6,50 mm) fue algo mayor al obtenido por Vitale<sup>3</sup>, de 4,9 mm, que incluyó casos de severidad.

Por otro lado, el test BUT ha sido considerado por muchos la prueba diagnóstica principal con una alta reproducibilidad y baja variabilidad<sup>1</sup>, en prácticamente todos los tipos de ojo seco. Aún así presenta limitaciones como la instilación de grandes volúmenes de fluoresceína que podría dar valores falsamente mayores y para solventarlo algunos autores proponen reducir el punto de corte. El 95% de nuestros casos presentaban valores <10 s, y el 65%, < 5 s, similar a Vitale<sup>3</sup> que estableció como punto de corte <5 s, y reportó un 87% de los casos (casos severos).

La tinción con fluoresceína es considerada por muchos autores un test con una baja reproducibilidad<sup>8</sup>, pero emplear la clasificación de Oxford podría mejorar su validez y estandarizar la evaluación.

Al test de calidad de vida OSDI se le atribuye una excelente validez y fiabilidad. En nuestro trabajo la puntuación del OSDI

era significativamente mayor en los casos que en los controles, con una puntuación media entre los casos de 17,20, mientras que Vitale<sup>3</sup> reportó un valor de 30 (casos severos). Debemos considerar que aquellos pacientes con signos de severidad, no fueron incluidos en nuestro estudio, lo que explicaría una puntuación menor. Desafortunadamente, a pesar de discriminar entre sanos-enfermos, su exactitud se ve afectada por la subjetividad del paciente.

A partir de la introducción de la citología de impresión, el diagnóstico de ojo seco ha vivido un importante desarrollo, convirtiéndose en una de las técnicas de elección. Permite el análisis de las células calcificiformes y el grado de metaplasia, demostrándose en múltiples estudios la asociación entre ambos, similares a los resultados que nosotros hemos obtenido<sup>6</sup>. La disminución de calcificiformes se asocia con la gravedad del SOS y lo mismo ocurre con las células epiteliales, que sufren un cambio morfológico-funcional hacia metaplasia (cambios en el tamaño celular, adhesión intercelular, relación núcleo-citoplasma, cambios morfológicos del núcleo y queratinización). Sin embargo, mucho más controvertido es la relación del número de calcificiformes aislado con el resto de las pruebas diagnósticas<sup>9</sup>.

Se ha observado mediante el estudio individual de las pruebas, su validez en el SOS, sin embargo la correlación entre estas está por determinar. Kallarackal et al<sup>4</sup>, encontraron una pobre correlación (aunque estadísticamente significativa) entre BUT, TS y tinción corneal, y más tarde Begley et al<sup>10</sup>, obtuvo resultados similares. Debemos tener en cuenta que dado que el test de Schirmer es específico para la deficiencia acuosa, el hecho de participar pacientes con SOS no específicos podría explicar esta baja correlación.

Acorde con lo publicado, en nuestro estudio existen asociaciones significativas entre BUT y TS, al igual que también con la tinción corneal, con un grado de correlación medio. Por el contrario en la literatura existen opiniones muy diversas respecto a la citología de impresión, Moore et al<sup>1</sup>, destacan la buena correlación de BUT con el número de caliciformes pero otros muchos defienden lo contrario<sup>9</sup>. A pesar de observar un importante descenso en la densidad de caliciformes en el grupo enfermo de nuestro estudio y la buena correlación con el test BUT y leve con TS, no ocurre igual en el grupo control. Dado que los resultados atendiendo al grado de metaplasia son más concordantes, se prefiere el estudio conjunto: número caliciformes- grado de metaplasia.

La falta de asociación entre síntomas y signos<sup>4</sup>, se pone de manifiesto en este estudio, dada la correlación prácticamente inexistente entre OSDI y la mayoría de los tests. Desafortunadamente para el clínico, la severidad de los signos no suele asociarse con la intensidad de la percepción de los síntomas<sup>2</sup>.

En conclusión, con todos los esfuerzos, actualmente no existe ninguna prueba diagnóstica que sea considerada el "gold standard" aunque la buena correlación entre BUT y TS explica su uso en la práctica clínica habitual. Si bien la citología de impresión no puede ser considerada la técnica de elección, sí ha demostrado ser una prueba muy valiosa. Aunque el número de células caliciformes aisladas no es un criterio diagnóstico suficiente, sí es muy útil su valoración conjunta con el grado de metaplasia y demás pruebas diagnósticas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Moore JE, Grahan JE, Goodall EA. Concordance between common dry eye diagnostics tests. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:66-72.
2. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*. 2004;23:762-70.
3. Vitale S, Goodman LA, Reed GF. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjögren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;1:44-54.
4. Kallarackal GU, Ansari EA, Amos N, Martin JC, Lane C, Camilleri JP. A comparative study to assess the clinical use of Fluorescein Meniscus Time (fMT) with tear break up time (TBUT) and Schirmer's tests (ST) in the diagnosis of dry eyes. *Eye*. 2002;16:594-600.
5. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye test. *Cornea*. 2003;22:640-50.
6. Murube J, Rivas L. Impression cytology on conjunctiva and cornea in dry eye patients establishes a correlation between squamous metaplasia and dry eye clinical severity. *Eur J Ophthalmol*. 2003;13:115-27.
7. Álvarez MI, Rivas L, Toledano A, Rodríguez JJ, Oroza MA, Murube J. Estudio ultraestructural de la conjuntiva en pacientes con queratoconjuntivitis seca. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 1996;70:431-6.
8. Nichols KK, Mitchell GL. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*. 2004;23:272-85.
9. Hong Yeo AC, Carkeet A, Carney LG. Relationship between goblet cell density and tear function tests. *Ophthalm Physiol Opt*. 2003;23:87-94.
10. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery BA, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4753-61.