

11234



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIAL PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE
SERVICIO DE OFTALMOLOGIA

15

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CICLOSPORINA A EN EMULSION OFTALMICA PARA EL TRATAMIENTO DEL OJO SECO DE MODERADO A SEVERO

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA
P R E S E N T A
DRA. SANDRA DIXON ROSAS



MEXICO D.F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

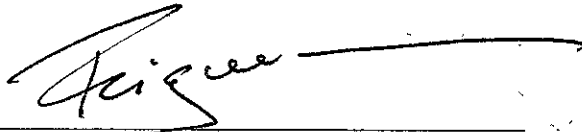


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

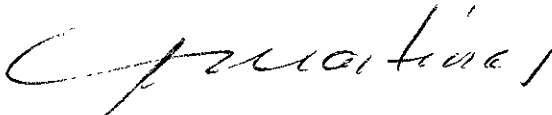
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. SIEGFRIED FIGUEROA BARKOW
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.



DR. SERGIO MARTÍNEZ OROPEZA
PROFESOR TITULAR DE EL CURSO DE OFTALMOLOGÍA.



DR. LUIS PORFIRIO OROZCO GOMEZ
ASESOR DE TESIS.



DRA SANDRA DIXON ROSAS.
INVESTIGADOR.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

la gloria de Aquél que velando su
majestad, nos descubre su caridad.

. Cuando os sintais solos,
cuando os aquejen
males de la vista o seais afligidas
por la falta de luz,
en la falta de claridad para vuestro razonamiento,
no te sientas sólo pues siempre está Él.

A mi madre:

Ma.de Lourdes Rosas Rodríguez.

Mi eterna gratitud por el más bello de
los presentes recibidos, una profesión;
a quien no podré recompensar nunca,
sus fatigas más nobles y fecundas para destilar
en mi corazón el valor de las virtudes, pues
olvidadas éstas, nada significa el saber ni la ciencia
para lograr una vida recta.

A mi abuelita:

Ma.del Refugio Rodríguez R.

Por sus valiosos consejos
para que me realizara como profesionalista.

Con cariño a mis tíos y primos:
Gracias por su paciencia

Gracias Toshi por ser tan especial.

Con el más puro agradecimiento y admiración
a mi maestro: Dr.Sergio Martínez Oropeza,
por sus valiosos consejos que me hicieron posible
ser Oftalmóloga.
Gracias por su confianza.

A mis inolvidables guiadores
de quienes seguiré su ejemplo de
nobleza, amor a su profesión, deseos de enseñanza,
superación y su dedicación para nuestra formación:
Dra. Silvia Moguel y Dr.Luis P.Orozco
Espero no defraudarlos nunca.

todos los médicos de el servicio de Oftalmología:
de los cuales me llevo un pedacito
de ustedes.

A mis pacientes:
Que gracias a ellos me forjé como especialista
Mi eterno respeto y agradecimiento

*RESUMEN:

Objetivo: Investigar la eficacia, seguridad y tolerancia de la Ciclosporina A al 0.1% (CsA) en emulsión oftálmica 2 veces al día, como una alternativa de tratamiento en pacientes con Sx de ojo seco.

Material y método: Se incluyeron a 26 pacientes con sx de ojo seco a los que se les determinó agudeza visual, examen biomicroscópico, prueba de Schirmer, tiempo de ruptura lagrimal así como sintomatología de el paciente para poder determinar el grado de la enfermedad.

Para valorar seguridad se realizará determinación de CsA en sangre, presión intraocular (PIO) y agudeza visual y efectos secundarios.

Se proporcionará CsA en emulsión oftálmica al 0.1% 2 veces al día por 3 meses.

Resultado: Se comprobó que la aplicación de CsA al 0.1% de acuerdo a la eficacia, mejoró la agudeza visual en 14 pacientes (53.8%) así como una prueba de Schirmer dentro de rangos normales en 19 pacientes (73%) y lo más importante, disminución de la sintomatología en 23 pacientes (88.43%).

Se encontró una excelente seguridad en su aplicación ocasionando efectos secundarios locales mínimos y sin reacciones adversas sistémicas.

Conclusiones: La nueva CsA al 0.1% es seguro y efectivo en el tratamiento de el Sx de ojo seco de moderado a severo disminuyendo la sintomatología de el paciente así como cambiar la progresión y secuelas de esta patología disminuyendo el riesgo de daños oculares por mala lubricación siendo un adelanto significativo en el tratamiento de esta común y frustrante condición.

*SUMMARY:

Objective: determined the efficacy, safety and tolerance of Cyclosporine A ophthalmic emulsion twice daily like alternative of treatment in dry eye syndrome.

Material and method: We enrolled 26 patients with dry eye syndrome that determined visual acuity, biomicroscopy exam, Schirmer test, tear break up time and sintomatology.

To value safety we realized blood trough CsA concentrations, measure of intraocular pressure, visual acuity and colateral effects.

Patients were instructed to instill one drop of study medication twice daily in eye for 3 months once on waking in the morning and once at bed time.

Results: We confirm that application of CsA 0.1% in agreement of efficacy, improvement the acuity visual in 14 patients (53.8%), in the Schirmer test is in normal range in 19 patients (73%), decrease of sintomatology in 23 patients (88.43%) and just as number of application of lubricant drops.

We found excellent safety in the administration because minimal colateral effects in the eye and any systemic colateral effects.

Conclusions: The novel ophthalmic formulation CsA 0.1% were safe and effective in the treatment of moderate to severe dry eye syndrome, decrease the sintomatology in the patient and change the progression of this pathology and decrease the ocular damage for bad lubrication Topical CsA represents a new pharmacologically based treatment for dry eye syndrome that many provide significant patient benefits in frustate and common condition

*** ÍNDICE:**

Introducción:.....	pág.1
Objetivos:.....	pág.12
Material y método:.....	pág.13
Resultados:.....	pág.17
Discusión:.....	pág.20
Conclusiones:.....	pág.21
Bibliografía:.....	pág.22
Gráficas:.....	pág.23

*INTRODUCCIÓN:

1

El síndrome de ojo seco es un trastorno en el cual la película lagrimal precorneal es deficiente y no puede cumplir su función normal de lubricar la superficie anterior de la córnea.

La película precorneal es una capa delgada de líquido que mide alrededor de una micra de espesor y está formada por tres capas:

1) Capa lipídica externa: Secretada por las glándulas de Meibomio y las glándulas de Zeis que tiene las siguientes funciones:

- a) Retrasar la evaporación de la capa acuosa de la película lagrimal.
- b) Aumentar la tensión superficial y por tanto, incrementar la estabilidad vertical de la película lagrimal de forma que las lágrimas no salgan por el borde palpebra.
- c) Lubricar los párpados a medida que pasan sobre la superficie del globo ocular.

2) Capa acuosa media: Secretada por la glándula lagrimal principal que tiene la siguiente función:

- a) Aportar oxígeno atmosférico al epitelio corneal avascular.
- b) Función antibacteriana.
- c) Eliminar las sustancias de desecho.

3) Capa mucosa interna: Secretada por las células caliciformes conjuntivales, las criptas de Henle y las glándulas de Manz, convierten el epitelio corneal hidrófobo en una superficie hidrofílica de modo que pueda humedecerse por el componente acuoso de la película lagrimal.

Los 3 factores necesarios para el recubrimiento eficaz de la película lagrimal son:

- a) Reflejo normal de parpadeo, b) Congruencia entre la superficie ocular externa y los párpados y c) Epitelio corneal normal.

Varios factores hidrodinámicos como la diseminación mecánica durante el parpadeo, la eliminación de lágrimas durante el parpadeo y la tensión superficial que ayudan a mantener la película lagrimal sobre la superficie de la córnea.

Existen 2 tipos básicos de trastornos de la película lagrimal en el síndrome de ojo seco : por deficiencias de lágrimas, en el que el componente líquido de la película lagrimal es insuficiente; y el tipo evaporativo, en el que hay otros problemas con la película lagrimal, como alteraciones palpebrales, dificultades con el

ante de contacto que se sobreponen a la película lagrimal o cambios en la superficie corneal .

La glándula lagrimal principal produce aproximadamente el 95% del componente acuoso de las lágrimas y las glándulas lagrimales accesorias de Krause y Wolfring producen el resto.

Existe una secreción refleja que deriva a partir de la estimulación sensorial conjuntival y corneal superficial . Es reducida por la aplicación de anestesia tópica. La secreción básica es la formada por la glándula lagrimal principal y accesorias y es la que aparece en estado de reposo.

Clasificación de las deficiencias de la lágrima:

Todas las deficiencias de la lágrima producen algún grado de daño sobre la superficie ocular por causar alteración epitelial.

Se dividen según la deficiencia presente aunque pueden coexistir en conjunto(2):

Deficiencia acuosa

Deficiencia mucinosa

Deficiencia lipídica

Alteraciones palpebrales:

DEFICIENCIA ACUOSA:

Puede ocurrir en condiciones relativamente raras como en la hipoplasia de la glándula lagrimal o la paresia congénita del VII nervio, puede ocurrir en el Sx de Riley-Day que afecta a judíos originarios en el este de Europa.

La producción acuosa disminuye con la edad, generalmente ésta disminución no es suficiente para generar síntomas pero particularmente en mujeres puede causar sensación de cuerpo extraño, irritación, hipersensibilidad, hiperemia y ardor y típicamente inicia según avanza el día ya que incrementa la evaporación de la película lagrimal. Los signos incluyen una disminución del menisco lagrimal, restos celulares aumentados por una mayor descamación de las células epiteliales, menor acción de “lavado” de las lágrimas, y un aumento en la mucina en el fórnix inferior; formas más severas pueden exhibir filamentos corneales de células epiteliales desecados y mucina unidos en los sitios dañados de la superficie corneal, el parpadeo moviliza estos filamentos causando dolor; puede presentarse la mucina en placas que ocasionalmente interfieren con la visión pero no duelen(3,4).

También disminuye la secreción de lisozimas, lactoferrina e IgA y combinado esto con un epitelio desvitalizado entonces se entiende por qué un ojo seco es más

susceptible a infecciones; la blefaritis es un hallazgo frecuente en pacientes con síndrome de ojo seco(5), la queratoconjuntivitis usualmente es bilateral, puede considerarse asimétrica con un grado de severidad variable, aunque existen circunstancias especiales en las que pueden producirse daño unilaterales como parálisis del VII nervio, dacrioadenitis viral, trauma, remoción quirúrgica de la glándula lagrimal y radiación local.

Algunos medicamentos pueden disminuir la secreción acuosa como antihistamínicos, antimuscarínicos, fenotiazinas, tiabendazol, anestésicos generales, diuréticos, y betabloqueadores. También algunos medicamentos tópicos exacerbaban un ojo seco, los aminoglucósidos(neomicina y gentamicina), incluso algunas lágrimas artificiales con conservadores empeoran la resequedad. Se tiene reportes que también el uso de atropina y escopolamina, estrógenos, antidepresivos, marihuana y morfina.

La deficiencia de la capa acuosa puede presentarse secundaria a algunas enfermedades sistémicas o a alteraciones hormonales, la asociación más fuertemente demostrada es con las enfermedades de la colágena, y de éstas, la artritis reumatoide encabeza la lista ya que en promedio el 14% de estos pacientes tienen queratoconjuntivitis seca, cuando esto ocurre como parte de una alteración sistémica se llama Síndrome de Sjogren(6) que está caracterizado por una tríada de ojo seco, boca seca y sequedad de otras mucosas lo cual se denomina Sx de Sjogren primario, cuando además de lo anterior se encuentra acompañado de alguna alteración sistémica se conoce como Sx de Sjogren secundario. Histológicamente en la glándula lagrimal se presenta infiltrado celular plasmático linfático intenso, reforzando la teoría de su origen autoinmune, asociado también al complejo HLA y al virus Epstein Bar(7). En el ojo seco de estos pacientes encontramos más susceptibilidad a las complicaciones, como escleritis, nódulos reumáticos esclerales y úlceras corneales que pueden llevar a la perforación. El síndrome de ojo seco puede también ser una manifestación de HIV hasta en un 39%.

DEFICIENCIA DE MUCINA:

Hay un grupo de alteraciones en la conjuntiva que modifican la secreción mucinosa (2), lo que puede alterar la estabilidad de la capa lagrimal, estas incluyen deficiencia de la Vitamina A, penfigoide ocular, eritema multiforme o Sx de Steven-Johnson, tracoma, quemadura química y radiación; en la mayoría de estas alteraciones, las células epiteliales de la conjuntiva y de la capa de la córnea contienen ambas proteínas que derivan del retinol, en la deficiencia de Vitamina A, ocurre pérdida de las células caliciformes en la conjuntiva en etapas tempranas, ya que es la que

juega un papel importante en la diferenciación de las células epiteliales y la deprivación de células queratinizadas. Los ácidos grasos esenciales y el ácido gamanolíoleico son útiles en el tratamiento del Sx de Sjogren y pueden ayudar en otras condiciones de ojo seco, por lo cual, una alimentación sana puede influir(8). En conjunto con la pérdida de células caliciformes, el paciente presenta áreas de desecación en la superficie corneal y conjuntival, lo que favorece la queratinización de ésta superficie y previa a ésta, se presenta inestabilidad de la película lagrimal y una ruptura rápida de la misma ya que las glucoproteínas poseen un surfactante que está disminuído en estos casos.

DEFICIENCIAS LIPÍDICAS:

La deficiencia de la capa lipídica están asociados con la disfunción de las glándulas de Meibomio, es muy rara la ausencia de estas glándulas como en la displasia ectodérmica anhidrótica congénita o lesiones extensas en los bordes de los párpados, sin embargo son mucho mas comunes los cambios cualitativos de la secreción lipídica, ya que estos son importantes en la estabilización de la película lagrimal, en la disfunción meibomiana seborreica, por ejemplo, se disminuye la secreción de las glándulas lo que a su vez disminuye la osmolaridad de la película lagrimal y se acelera la evaporación de la superficie ocular, esto puede dar un cuadro de "pseudoojo seco" aún en presencia de una producción acuosa adecuada, esta deficiencia también ha sido relacionada con cambios involutivos de los ductos de la glándula.

ANORMALIDADES DE LOS PÁRPADOS:

La capa lagrimal, de por sí inestable, requiere de un parpadeo frecuente para prevenir la ruptura, el parpadeo es vital para eliminar los restos de mucina, lípidos contaminados y la renovación de la capa mucinosa, así como una regeneración permanente de las células de la córnea en el área central.

Si los movimientos palpebrales están limitados, aquella superficie de la córnea que no sea cubierta presentará desecación localizada y eventualmente queratinización. Aproximadamente 5% de la población que carece de fenómeno de Bell, que protege la córnea al estar cerrados los párpados por una suprarrotación del globo ocular, son los más propensos a desarrollar queratitis por exposición, sobretudo en la noche, ejemplo de este tipo de queratitis ocurre en los pacientes con paresia del VII nervio o con simblefaron en péñfigo, eritema multiforme y quemaduras químicas.

EPITELIOPATÍAS:

Las anomalías de la morfología en la superficie corneal también resultan en problemas de la capa lagrimal, ya que alteraciones como distrofias, cicatrices, elevaciones y erosiones pueden provocar sequedad localizada; una innervación normal en la córnea es esencial para mantener integridad epitelial, de no ser así, pueden presentarse erosiones puntiformes, lesiones en placa o hasta ulceraciones. Las disfunciones de la superficie ocular también pueden resultar de un inmunocompromiso secundario de una enfermedad sistémica autoinmune o tal vez por una disminución en el soporte estrogénico de la glándula lagrimal, como el visto en personas de edad avanzada, más frecuente en mujeres menopáusicas(9), se ha demostrado que no sólo interviene de desecación de la superficie ocular sino que puede intervenir también en su regulación, moléculas como HLA-DR e ICAM1, presentes en el 66% de las personas con síndrome de ojo seco, posiblemente resultantes de la inflamación crónica(10,11).

ETIOLOGÍA:

Una de las causas más frecuentes de irritación crónica poco intensa de los ojos, especialmente en la población anciana, es la insuficiencia lagrimal u ojo seco. Hay varias causas que provocan una queratoconjuntivitis seca.

a) Idiopática: Es una insuficiencia lagrimal de poca intensidad, no presentará una enfermedad sistémica ni otro proceso ocular que explique la insuficiencia lagrimal.

b) Lupus eritematoso: tanto sistémico como discóide debido a la infiltración de las glándulas lagrimales y salivales. El síndrome de ojo seco se acompaña de epitelopatía punteada superficial y erosiones corneales.

c) Penfigoide: Los pacientes con síndrome de ojo seco más graves se encuentran en las fases tardías, por cicatrización importante de las glándulas y los conductos lagrimales accesorios.

La queratinización de la superficie se agrava ulteriormente por distorsión anatómica del párpado y triquiasis.

d) Sx de Sjogren: Triada formada por queratoconjuntivitis seca, sequedad de mucosa oral y artritis. El 75% de los pacientes presenta una artritis reumatoidea asociada y aproximadamente el 15% de los pacientes reumatoides desarrollarán Sx de sequedad ocular.

e) Eritema multiforme (Sx de Steven-Johnson). La cicatrización mucosa postinflamatoria que aparece como resultado de un episodio agudo de eritema multiforme que afecta los ojos puede producir un síndrome de ojo seco crónico

f) Esclerodermia

) Periarteritis nodosa: desarrolla tardíamente en algunos pacientes con afectación ocular inflamatoria de la periarteritis un síndrome de ojo seco.

) Sarcoidosis: La infiltración de la glándula lagrimal puede dar como resultado la queratoconjuntivitis seca y aparece con relativa frecuencia en los pacientes ancianos.

) Sx de Mikulicz: Procesos infiltrativos de tb, leucemia, enfermedad de Hodgkin o sarcoidosis, caracterizada por el abultamiento simétrico de las glándulas lagrimales y salivales y puede provocar una queratoconjuntivitis seca

Otras asociaciones sistémicas de Sx de Sjogren incluyen artritis psoriásica, la artritis crónica juvenil, polimiositis, tiroiditis de Hashimoto y cirrosis biliar primaria, granulomatosis de Wegener.

La queratoconjuntivitis seca puede encontrarse en personas de todas las edades pero es mucho más común después de los 60 años, sobretudo en las mujeres.

Es posible encontrarla en lactantes y niños pequeños, aunque no es lo más frecuente. Prevalce en personas entre el tercero y cuarto decenio de la vida pero, a menos que se sospeche, es probable que pase desapercibido ya que prácticamente todas las personas con síndrome de ojo seco son más viejos. Los pacientes jóvenes que desarrollan queratoconjuntivitis seca pueden padecer trastornos vasculares de la colágena más tarde. Es probable que el ojo seco sea secundario a la manifestación inicial de una enfermedad de la colágena.

MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS:

Síntomas. Ardor y sensación de cuerpo extraño, puede haber lagrimeo abundante por mecanismos reflejos los cuales se exacerban con uso prolongado de los ojos, factores ambientales como el viento, calor y deficiente humedad.

A menudo es bilateral y crónico.

Signos críticos: Uno o varios pueden estar presentes:

Menisco lagrimal muy reducido a nivel del margen palpebral inferior, disminución del tiempo de ruptura de la película lagrimal, tinción punteada corneal, conjuntival o ambos con fluoresceína o rosa de bengala generalmente a nivel de la fisura interpalpebral. Puede haber filamentos en la córnea o partículas en la lágrima.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO:

Lámpara de hendidura. Un examen cuidadoso es esencial en el diagnóstico del ojo seco, debe revisarse en el paciente el menisco lagrimal, poniendo especial atención

si se observa reducido(menor a 1 mm), observar la capa lagrimal , buscando mucina, filamentos sobre la córnea, tiempo de ruptura lagrimal y la superficie corneal, revisando fórnix inferior y superior para buscar simblefaron en etapas tempranas, el estado de las glándulas de Meibomio, el parpadeo, la presencia de fenómeno de Bell y un lagofthalmos(12).

-Prueba de Schirmer: Es una prueba que mide la secreción lagrimal en un tiempo específico, depende de la humedad en una tira de papel filtro, que se coloca descansando en el borde del párpado inferior en contacto con el menisco hacia el fórnix, puede realizarse con o sin anestesia tópica de tal forma que se medirá la secreción basal y refleja respectivamente, los estándares indican que en 5 min. después de aplicar la tira, con los ojos cerrados del paciente para minimizar los movimientos; una distancia de 5 mm de humedad en el papel filtro se considera como sospecha. Hay un reporte que introduce el índice de la función de lágrima , el cual es obtenido al dividir el valor de la prueba de Schirmer, con anestesia divide el rango de aclaramiento de la lágrima; se dice que es más específico(91.8%) y sensible (78.9%)en el dx de ojo seco que ambas pruebas por separado.

-Prueba de Schirmer II: Se utiliza para medir la secreción refleja. Es un método similar al de la secreción basal, pero después de colocar las tiras, se irrita por frotamiento con un hisopo de algodón la mucosa nasal no anestesiada. A los 2 minutos se mide la cantidad de humedad de papel filtro. Menor de 15 mm indica una falla de la secreción refleja.

-Tiempo de ruptura de la película lagrimal(B.U.P):

Se define como el intervalo de un parpadeo completo y la ruptura al azar de la capa lagrimal sobre la superficie ocular; menos de 10 segundos generalmente se considera anormal, sugiere una lágrima inestable, la deficiencia de mucina es lo que más frecuentemente causa ruptura rápida o bien, deficiencia lipídica, si es en un sector de la córnea pueden tratarse de una irregularidad de el epitelio corneal.

-Osmolaridad de la lágrima.

La osmolaridad se refiere a los moles de soluto por litro de solución. La prueba se hace usando una micropipeta con lo que se toma pequeñas muestras de la lágrima minimizando la secreción refleja, se introduce a un osmómetro, el incremento en la osmolaridad se asocia a la secreción acuosa deficiente, oftalmopatía tiroidea, uso de lentes de contactoy disfunción de las glándulas de Meibomio El incremento de la

osmolaridad de la lágrima (13) se correlaciona con la presencia de queratoconjuntivitis seca.

-Lisozima y lactoferrina:

Son proteínas secretadas por las glándulas lagrimales que tienen un papel antibacteriano y se han reportado disminuidas en queratoconjuntivitis seca, se cree que disminuyen paralelamente con la secreción de estas glándulas. La lactoferrina se ha detectado disminuida en queratitis seca no asociada a Sx de Sjogren.

-Citología conjuntival:

Es una prueba no invasiva, útil en el diagnóstico de enfermedades oculares de superficie donde se usan filtros de acetato de celulosa, se oprimen en la conjuntiva y luego se remueven, se fijan y se analiza para detectar densidad de células caliciformes, metaplasia escamosa y queratinización. La citología ocular es útil incluso en aquellos pacientes sin signos clínicos evidentes(14).

-Biopsia conjuntival:

Desde el punto de vista histológico, el fórnix nasal inferior normal contiene de 10 a 14 células caliciformes por campo a 200x. Tomando un cm² de tejido conjuntival en fondo de saco nasal inferior se puede analizar. En estado de déficit de mucina, esta población falta o está notablemente disminuida. Es útil en ciertos estados de ojo seco por ejemplo en los pacientes con simblefaron incipiente, pues ayuda en distinguir si es pênfigo cicatrizal crónico o alguna otra condición inflamatoria subyacente.

-Prueba de dilatación fluoresceínica:

La instilación de fluoresceína en el saco conjuntival y la medición de velocidad en la que es diluida (aclaramiento) constituye una medida indirecta de la producción de lágrima, este parámetro puede ser monitorizado con un fluorofotómetro, algunos estudios han comparado la prueba de Schirmer con el lavado de fluoresceína, medida a través de un fluorofotómetro demostrando que éste último tiene un mayor valor predictivo que la primera ya que identifica 85% de las condiciones anormales y se puede correlacionar con la edad, disfunción meibomiana y disminución de la sensibilidad corneal.

-Otros métodos diagnósticos:

Uso del fenol impregnado en un algodón para hacer el diagnóstico diferencial entre la deficiencia de la producción acuosa y la producción normal en ojo seco, con un

valor de 85% de especificidad y 83% de sensibilidad(15). Se puede detectar alteraciones de mucina en pacientes con síndrome de ojo seco usando un anticuerpo monoclonal H185 el cual conoce moléculas anormales de carbohidratos en la mucina por medio de inmunohistoquímica y microscopía electrónica, otros estudios están enfocados a hacer electroforesis para estudiar el contenido de proteínas de lágrima ya que éstas pueden dar información acerca de la patogénesis de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Se llega al diagnóstico de síndrome de ojo seco después de descartar algunos más comunes por ejemplo en pacientes con hiperemia crónica, iritis, glaucoma agudo, queratitis y úlceras corneales así como conjuntivitis alérgica, blefaritis, queratopatía por exposición o lagofthalmos nocturno que son los principales dx diferenciales.

MANEJO DEL OJO SECO:

-Sustitutos de lágrima: Es la base del tratamiento del síndrome de ojo seco, contamos con una infinidad de sustitutos y a veces deben probarse varios hasta encontrar el que funcione mejor para cada paciente.

Los conservadores contenidos en las lágrimas artificiales pueden por sí mismos ser tóxicos y su uso frecuente puede inducir alteraciones iatrogénicas en la superficie ocular, por lo tanto en caso de utilizar un sustituto más de 4 veces al día, se aconseja aquellos libres de conservadores.

Los preparados difieren en viscosidad, los ungüentos son útiles para el cuidado del síndrome de ojo seco por la noche, pero ya que causan visión borrosa, su uso se encuentra limitado en el día, otros productos en gel fueron introducidos con la finalidad de la disminución de el número de aplicaciones.

Dentro de los sustitutos de la lágrima actualmente contamos con sustancias como la metilcelulosa, metilparaben, propilparaben, hidroxietilcelulosa, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilcelulosa, dextran y carboximetilcelulosa.

Se están buscando alternativas en el tratamiento de el síndrome de ojo seco, entre los más nuevos están los sólidos que se insertan en el fondo del saco (pelets) para una disolución lenta, entre ellos la hidroxipropilcelulosa (lacriset) cuyo gradual disolución estabiliza la película lagrimal disminuyendo la sintomatología de ojo seco, pero los pacientes se quejan de sensación de cuerpo extraño, el efecto dura 7 hrs

Preservación de la lágrima:

Cuando no es eficiente la aplicación frecuente de gotas, la oclusión de los puntos lagrimales es el paso siguiente en la terapia, puede ser ocluidos en forma temporal o definitiva, con tapones de colágeno o silicón o aplicando una espátula de platino caliente sobre el punto lagrimal previamente anestesiado, si se requiere oclusión permanente, puede utilizarse la electrofulguración produciendo una cicatriz permanente, también el láser de argón se ha utilizado con esta finalidad .

La complicación más frecuente es la epífora, para evitarla debe ser limitado a pacientes cuya prueba de Schirmer demuestre 2 mm o menos en diversas ocasiones, humidificando el ambiente para ayudarse a preservar también la lágrima.

Estimulantes de la lágrima:

Se ha utilizado el cloruro de bromhexidina y elcianina 28 o bien IBMX(3-isobutil-1 metil-xantina)⁴⁴, pero se ha reportado taquifilaxia.

Disminución de la viscosidad de la lágrima:

En pacientes en los que existen filamentos y placas de mucina, una solución de acetilcisteína al 10 o 20% 5 veces al día disminuye la viscosidad de la lágrima y mejora la sintomatología, sobretodo si se trata de una alteración en la capa de mucina.

Hormonas:

Un déficit de estrógenos pueden causar un síndrome de ojo seco, sobretodo en mujeres menopáusicas, un suplemento estrogénico puede ayudar, aunado con el sustituto de lágrima.

Otros medicamentos:

Uso de pilocarpina en tabletas de 5 mg 4 veces al día para el tratamiento del ojo y boca seca en pacientes con Sx de Sjogren, han demostrado mejoría en la producción de saliva y lágrimas, mientras se mantuvo un mínimo de 12 semanas.

El efecto secundario más común fué exceso de sudoración sin otros efectos sistémicos.

Cirugía:

Tarsorrafia en casos severos de exposición ocular.

Ciclosporina A:

La ciclosporina A (también conocida como CsA) es un polipéptido cíclico que consta de 11 aminoácidos. Es un potente agente inmunosupresor que inhibe el desarrollo de las reacciones mediadas por células, incluyendo la inmunidad contra injerto contra huésped así como la producción de anticuerpos dependientes de células T.

A nivel de la glándula lagrimal se ha determinado la presencia de una reacción antígeno- anticuerpo produciendo la liberación de linfocinas así como la presencia de infiltración de linfocitos provocando una denervación por alteración en los neurotransmisores causado por los linfocitos invasores que actúan como inhibidores para la liberación de los neurotransmisores causando un bloqueo en la neuroestimulación de la glándula lagrimal. y por lo tanto, lleva a la disminución de la secreción y el ojo seco secundario. A nivel celular, la CsA inhibe la producción de liberación de linfocinas incluyendo la interleucina 2, Bloquea la liberación de linfocinas por las células T activas, provocado por antígenos.

La CsA se distribuye en gran medida fuera del volumen sanguíneo. En la sangre, un 33 a 47% se encuentra en el plasma, un 4 a 9 % en linfocitos, un 5 a 12 % en granulocitos y 41 a 58% en eritrocitos.

La eliminación es principalmente biliar.

OBJETIVOS:

- 1) Investigar la eficacia, seguridad y tolerancia de la CsA en emulsión oftálmica para el tratamiento de el síndrome de ojo seco .
- 2) Valorar si la aplicación de CsA en emulsión 2 veces al día puede ser una buena alternativa de tratamiento en pacientes con Sx de ojo seco.

JUSTIFICACIÓN:

Gran cantidad de individuos padecen en nuestro país de síndrome de ojo seco el cual es un padecimiento que aún no tiene un tx específico. Estos pacientes refieren disconfort, sensación de cuerpo extraño, irritación, fotofobia y otros síntomas que lo pueden llevar hacia una mala visión e infecciones oculares frecuentes.

Actualmente todos los tratamientos son paliativos en su mayoría con substitutos de lágrimas u oclusión del punto lagrimal.

El síndrome de ojo seco es resultado de la interacción de citoquinas y receptores mediadores de la inflamación que afectan tanto a la glándula lagrimal como a la superficie ocular reduciendo la producción de lágrima ya que existe una apoptosis y supresión de linfocitos identificado en la patogénesis de enfermedades autoinmunes como el Sx de Sjogren . En Estados Unidos se ha demostrado que el tratamiento tópico con CsA puede tener benéficos efectos en la respuesta inflamatoria del Sx de ojo seco al igual que mejorará los signos y síntomas de esta condición inhibiendo el desarrollo de las reacciones mediadas por las células, incluyendo la producción de anticuerpos dependientes de células T., a nivel celular, la ciclosporina inhibe la producción y liberación de linfocinas, incluyendo la interleucina 2 (factor de crecimiento de células T entre otras) siendo éstos, mediadores de la inflamación. La ciclosporina parece bloquear las linfocinas restantes en la fase G0 o G1 del ciclo celular e inhibe la liberación de linfocinas por las células T activadoras, provocadas por antígenos, en este caso, que van dirigidos hacia las células de la glándula lagrimal y que provocan disminución en la producción de lágrima y la producción de mediadores de inflamación. Además que es probable que la CsA module la función de las células caliciformes de la conjuntiva en SX de Sjogren secundario aumentando su acción por otros mecanismos no conocidos aún y además, mantiene la integridad del epitelio corneal. Se ha visto que en biopsias de conjuntiva de pacientes con Sx de Sjogren

secundario, existe mayor cantidad de CD4+ en epitelio y sustancia propia en comparación con muestras normales; posterior a la aplicación de CsA al 1%, existe una significativa reducción de en el número de CD4+ en el epitelio conjuntival y la sustancia propia por lo que se piensa que la CsA tiene un efecto inmunosupresor en la conjuntiva de los pacientes con Sx de Sjogren secundario.

Contamos en nuestro Centro Hospitalario con una gran cantidad de pacientes que padecen de diferentes trastornos que los llevan a tener síndrome de ojo seco. Los que sean tratados con este medicamento requerirán menor suplemento de lágrimas artificiales.

La CsA ayuda a restaurar el ciclo de la producción de la lágrima causando una retroalimentación para que funcione mejor y retorne a un estado más fisiológico por los efectos antes mencionados..

Quisiera probar que al utilizar tres meses este tratamiento, probablemente muchos pacientes continuarán utilizando las lágrimas artificiales con menos frecuencia.

Esta terapia es diferente porque ayuda a su propia glándula lagrimal a producir más lágrimas y de mejor calidad por el efecto de la Ciclosporina sobre la glándula lagrimal al disminuir la respuesta inmune que se encuentra por la presencia de linfocinas que hay circulando y que producen una disminución en la producción lagrimal.

Es la primera vez en México que se llevará a cabo esta nueva alternativa de tratamiento ya que solamente se han hecho estudios sobre esta nueva terapéutica en Estados Unidos donde el Dr. Sall Kenneth ha demostrado una buena respuesta a este medicamento con cambios estadísticamente significativos.

En síntesis, el tratamiento representa un adelanto significativo y sería conveniente probarlo en pacientes mexicanos.

MATERIAL Y MÉTODO:

Diseño:

Longitudinal, prospectivo, experimental y aleatorio.

Grupos de estudio:

Grupo problema: Pacientes adultos de ambos sexos con Dx de síndrome de ojo seco de moderado a severo.

Tamaño de la muestra:

25 pacientes.

Criterios de inclusión:

- a) Diagnóstico de síndrome de ojo seco.
- b) Prueba de Schirmer sin anestesia menor o igual a 5mm/5 min.
- c) Si en la prueba anterior saliera un resultado de 0 mm/5 min, entonces se realizará una prueba de Schirmer con estimulación nasal y se considerará positiva si es mayor a 3 mm/5 min.
- d) Signos y síntomas presentes , aún en caso de uso de lágrima artificial, como sensación ardorosa, hiperemia, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño.
- e) Buena posición y cierre palpebral.
- f) Presencia de una queratitis punteada superficial al teñirse con fluoresceína.
- g) Aquellos pacientes que acepten ser incluidos y que se comprometan a terminar el estudio.

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes con Sx de Sjogren en fase cicatrizal la cual será determinada con una prueba de Schirmer con estimulación nasal menor a 3 mm en 5 min..
- b) Pacientes con cirugía ocular reciente (menor a un mes), infección ocular, trauma ocular en un tiempo no mayor a 6 meses, destrucción de la glándula lagrimal.
- c) Aquellos medicamentos que interfieran con la interpretación del resultado de el estudio (anexados posteriormente).
- d) Algunas alteraciones sistémicas no controladas, embarazo o lactancia.
- e) Uso de CsA en los 90 días anteriores.
- f) Usuarios de lentes de contacto.
- g) Oclusión permanente del punto lagrimal.
- h) Pacientes en que se determine que la secuelas causticación de las células caliciformes.
- i) Penfigoide cicatrizal.

Criterios de eliminación:

- a) Pacientes que no cumplan con el tratamiento y sus citas.
- b) Que durante el estudio presenten datos de hipersensibilidad a la fórmula

) Razones personales que impidan estar en el protocolo.

Diseño y duración:

A los pacientes seleccionados se les pedirá que suspendan todo tipo de lubricante 2 semanas antes de iniciar el protocolo..

Después de esta etapa se les otorgará la CsA al .1% que será aplicada 2 veces al día (por la mañana y por la noche) además de el uso de lubricante que no contenga conservador sólomente cada 6 hrs. por 12 semanas. Desde el inicio del estudio, se evaluará la eficacia del medicamento valorando a los pacientes bajo biomicroscopía, con aplicación de fluoresceína y utilizando la escala de Oxford(de 0 a 5) para determinar la queratitis punteada, prueba de Schirmer (sin anestesia, y con estimulación nasal y los resultados se estadificarán de acuerdo con la sig. escala: 0= menor a 3 mm/5 min, 1= 3 a 6 mm/5 min, 2= 7 a 10 mm/5 min, 3= 11 a 14 mm/5min. y 4= mayor a 14 mm/5 min), evaluando la sintomatología del paciente como: ardor, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, visión borrosa, fotofobia, dolor, y comezón valorándose en una escala que va de 0= ninguna molestia, 1= leve, 2= moderada, 3= severas, 4= muy severas; tiempo de ruptura lagrimal.

Para valorar seguridad del medicamento se evaluará bajo biomicroscopía algún dato de hipersensibilidad, medición de niveles séricos de CsA, biometría hemática y química sanguínea, presión intraocular por aplanación y agudeza visual.

Los pacientes serán evaluados antes del inicio del tratamiento, a la semana de inicio, la cuarta , octava y décima segunda semana durante la fase de tratamiento.

Durante estas visitas se tomará AV, biomicroscopía, instilación de fluoresceína, prueba de Schirmer y se anotarán los síntomas oculares.

Al final de la fase de tratamiento(12semanas) los pacientes serán citados a la segunda y cuarta semana post-tratamiento. Durante estas dos visitas, los pacientes serán evaluados con los parámetros antes mencionados.

La medición de CsA en sangre se realizará al mes de tratamiento y a la cuarta semana post-tratamiento.

Medicamento en estudio:

Se tomará 1 ml. de CsA para perfusión IV que equivale por cada ml. a 50 mg.de Ciclosporina A o el contenido de 2 cápsulas de 25 mg. cada una, y ésta se

regará en 4 ml. de una solución de lágrimas artificiales libres conservadores(RefreshTears)teniendo una concentración de CsA al 1%.. Esta mezcla se mantendrá en refrigeración a -20 grados centígrados y así se conservará el medicamento para su uso de un mes (si se tiene a temperatura ambiente, sólomente durará una semana).

Los medicamentos que pueden llegar a interferir con CsA son: agentes inmunomoduladores, agentes anestésicos, antihistamínicos, agentes colinérgicos, antimuscarínicos, agentes beta bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, fenotiacina, esteroides tópicos,estrógenos y progestágenos y cualquier medicamento de uso oftalmológico.

Aspectos éticos y bioseguridad:

Se informará al paciente que el procedimiento a seguir, en este estudio, especificando que las dosis tan bajas de Ciclosporina A a la que serán sujetos, no presenta riesgo alguno conocido y que puede impedir la progresión de la enfermedad. Así mismo firmará una carta de consentimiento informado para la aplicación de la Ciclosporina A en emulsión oftálmica.

Recursos materiales:

Ciclosporina A en cápsulas con sol microemulsionada en aceite de castor de 25 mg infusión IV de 50mg (Sandimmun neoral, laboratorios Novartis) otorgadas por subrogación de el almacén general del CMN 20 de Noviembre.
Laboratorio Allergan para la obtención de Refresh Tears de 15ml..
Unidad de Oftalmología del CMN 20 de Noviembre.
Laboratorios centrales del CMN 20 de Noviembre

Recursos humanos:

*Dr. Luis P. Orozco Gómez: Médico adscrito al departamento de retina.
*Dra.Ma. Eugenia Anaya González:Médico adscrito al departamento de Córnea.
*Dra.Sandra Dixon Rosas:Médico residente.

Patrocinadores:

*Laboratorio Allergan otorga Refresh Tears en presentación original.(30 muestras) se anexa carta.

CARTA DE CONSENTIMIENTO.

México, D.F a dede 2001 .

A QUIEN CORRESPONDA.

P R E S E N T E:

Por medio de la presente, hago constar que se me ha informado del procedimiento que se me realizará con la aplicación de Ciclosporina A en emulsión oftálmica para el tratamiento de síndrome de ojo seco, utilizando una aplicación cada 12 hrs. durante mes y medio para impedir los síntomas y signos así como las complicaciones que conllevan el padecer el Síndrome de ojo seco., así mismo, autorizo que el tratamiento me sea aplicado.

Atentamente:

Firma del paciente: _____

Nombre del paciente: _____.

Expediente: _____.

Servicio que refiere: _____.

Nombre
 Fecha de entrega
 Hoja No. 1

Tipo de la prueba (Escala de síntomas 0=no, 1=leve, 2=moderado, 3=severo)

Incidencia 1 4 8 12 2a ptx 4a ptx

Revisión de la prueba

Revisión de la prueba

Tiempo de entrega de la prueba

Revisión de la prueba

Revisión de la prueba
 Revisión de la prueba
 Revisión de la prueba

Al mes de iniciado el tratamiento

A las 4 semanas postx

Revisión de la prueba

Revisión de la prueba QS

Revisión de la prueba

Revisión de la prueba, referencia a la fórmula

RESULTADOS:

Un total de 31 pacientes fueron ingresados en este estudio, de los cuales solamente 26 pacientes terminaron el tratamiento. De los 5 pacientes restantes, 2 suspende voluntariamente el tratamiento por razones personales, 2 no siguen controles subsecuentes y 2 más se encuentran en control.

Los pacientes fueron incluidos en el estudio a partir de el 1° de marzo de 2001. Se concluyó estudio para 26 pacientes el 31 de julio de 2001.

Se tomarán en cuenta para el reporte de resultados estos 26 pacientes.

Las características demográficas en este estudio fueron:

24 mujeres (92%) y 2 hombres (8%) (Fig. 1).

El promedio de edad fué de 58.5 años.

Entre las alteraciones sistémicas asociadas a Sx de ojo seco fueron en la siguiente distribución (Fig.2):

<i>Num.pacientes</i>	<i>Padecimiento</i>
5	Sx de Sjogren primario
7	Sx de Sjogren secundario
2	Osteoartritis
3	Menopausia
9	Artritis Reumatoide

Los servicios de donde fueron remitidos son: 3 pacientes de Oftalmología, 20 pacientes de Reumatología y 3 más de otros servicios como Gastroenterología, Inmunología y Oncología.(Fig.3).

RESULTADOS DE ACUERDO A EFICACIA:

a) *Agudeza Visual:*

La AV se mantuvo igual en 12 pacientes (46.15%) y en 14 pacientes (53.84%) mejoró hasta en más de 3 líneas de visión.

b) *Presión intraocular:*

No se registraron cambios

c) **Superficie ocular:**

Excelente respuesta en todos los pacientes y esta mejoría fué más notoria a la semana 8.

La escala de Oxford para valorar el estado de la conjuntiva y de la córnea(escala de 0 a 5), los valores encontrados fueron en promedio de 2.22.

d) **Prueba de Schirmer:**

Al inicio de el tratamiento de acuerdo a la estadificación mencionada en el diseño de el estudio, se obtuvieron los siguientes resultados:

	Inicial	Final
Menor a 3mm/5min.	16 pac (61.5%)	0 (0%)
3 a 6 mm/5min	5(19.23%)	1(3.8%)
7 a 10 mm/5min	4(15.3%)	6(23%)
11 a 14 mm/5min	1(3.8%)	11(42.3%)
+ 15 mm/5min	0(0%)	8(30.7%)

Se encuentra que en un inicio, 16 pacientes (61.5%) presentaron una prueba de Schirmer con valores menores a 3 mm/5 min. y al final de el tratamiento 19 pacientes (73%) obtuvieron pba. de Schirmer dentro de valores normales(Fig.4).

e) **Sintomatología:**

Dentro de ellos, las mayores molestias referidas por los pacientes fueron ardor, sensación de cuerpo extraño y visión borrosa.

A la semana 16 se encontró sólomente sensación de cuerpo extraño en 6 pacientes(23%).

3 pacientes aplicaban lágrimas artificiales hasta un total de 18 aplicaciones al día, al final de el tratamiento el número de aplicaciones fué de un máximo de 3.

23 pacientes mencionaron haber tenido mejoría de los síntomas con la aplicación de CsA al .1%, 2 pacientes refieren además lubricación nasal, sólomente 3 pacientes refieren el no haber sentido cambios notorios con la aplicación de CsA al .1%. Los medicamentos sistémicos utilizados por los pacientes durante el estudio fueron: cloroquina, captopril, clorotiazida, diclofenaco, prednisona, complejo B, piroxicam

SEGURIDAD EN LA MEDICACIÓN:

a) *Efectos secundarios:*

Los 23 pacientes refieren ardor intenso a la aplicación de el medicamento que dura 10 min., también se encontró en 4 pacientes(15.3%) rinorrea, 3 pacientes(11.5%) con lagrimeo e hiperemia conjuntival en 2 pacientes(7.6%).

Las concentraciones sanguíneas de CsA en el 100% de los pacientes fueron con valores por debajo de 0.1ng/ml que corresponde a menos de una sola toma oral de 25 mg. de Ciclosporina A.

***DISCUSIÓN:**

Diferentes estudios han sugerido que el Sx de ojo seco es el resultado de un proceso inflamatorio y que la CsA, que es un inmunomodulador, puede tener efectos terapéuticos para esta enfermedad.

Lo más importante en este estudio fué el demostrar que la aplicación de CsA al 0.1%, mejora notablemente 2 aspectos importantes y molestos para el paciente: el estado corneal y la insuficiente producción de lágrima, llevando así a una mejor AV y lubricación ocular.

La CsA al .1% es eficaz y bien tolerado por el paciente.

Además de ayudar al paciente a disminuir el número de aplicaciones de lágrimas artificiales que sólo es un tratamiento paliativo. a diferencia de la CsA que ayuda a inhibir la respuesta inmunológica a nivel de nervioso en la glándula lagrimal logrando una homeostasis ocular.

La capa acuosa de la lágrima mantiene la superficie ocular donde esta estabilidad estimula por vías sensoriales y autónomas a la glándula para producir lágrima de buena calidad y cantidad observándose esto en los resultado de la prueba de Schirmer sin anestesia por lo que se está midiendo la secreción basal.

***CONCLUSIONES:**

Este estudio examinó los efectos de la CsA en los mediadores inflamatorios y actividad inmune en la glándula lagrimal.

Se demostró una disminución significativa de los signos y síntomas oculares después de 3 meses en un 76.9% en pacientes con Sx de ojo seco de moderado a severo, diferencia de la lágrimas artificiales en donde existe mejoría subjetiva de los síntomas oculares.

Además de ser una medicación nunca antes utilizada a nivel tópico hemos demostrado que es seguro y eficaz para el paciente y con efectos secundarios mínimos y sin reacciones adversas.

Al aplicar la CsA al 0.1% durante 3 meses hemos conseguido cambiar la progresión y secuelas de esta patología disminuyendo el riesgo de daños oculares por mala lubricación (infecciones o úlceras).

Es una terapia diferente porque ayuda a que la propia glándula lagrimal produzca más lágrima y de mejor calidad.

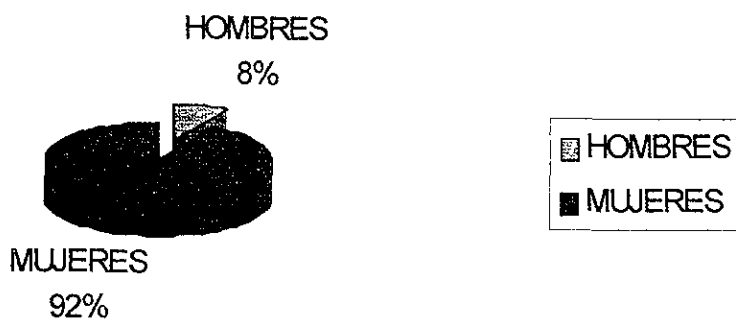
Muchos pacientes continuarán utilizando las lágrimas artificiales pero hemos conseguido disminuir la frecuencia de aplicación de dichos medicamentos.

La nueva CsA al .1% en emulsión oftálmica para el tratamiento de el Sx de ojo seco de moderado a severo no es puramente paliativo sino que es un adelanto significativo en el tratamiento de esta común y frustrante condición.

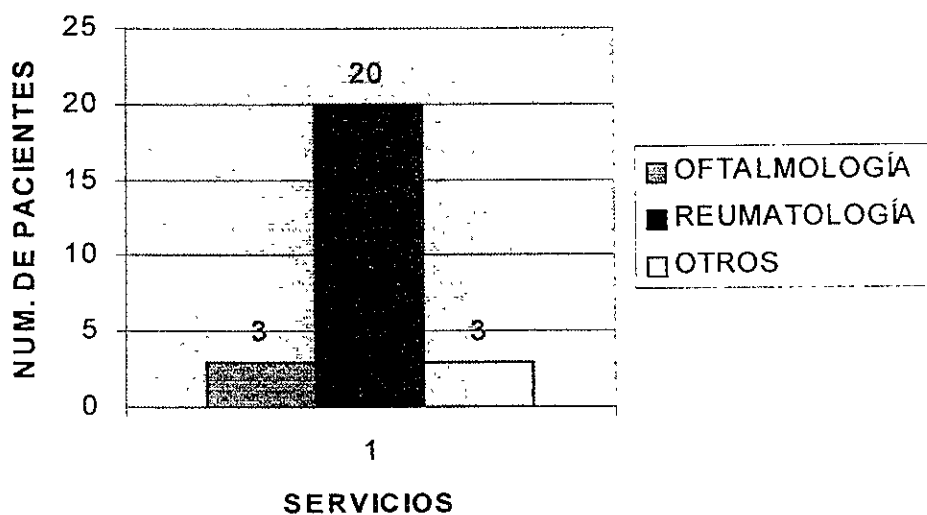
BIBLIOGRAFÍA:

- 1.-Lemp, MA: Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in Dry eye. CLHO Journal 21(4):221-232, 1996.
- 2.-Holly, FJ, Lemp, MA: tear physiology and dry eye. Surv Ophthalmol 42:69, 1997.
- 3.-De Roeth, AF: Low flow of tears: The dry eye. Am Journal Ophthalmol, 35:782, 1997.
- 4.-Fraun Feleder FT, Wright P: Corneal mucus plaques. Am J Ophthalmol 13:191, 1996.
- 5.-Mackie IA, Seal, DV: Diagnostic implications of tears profiles. Br J Ophthalmol, 8:331, 1996.
- 6.-Sjogren H, Block KK: keratoconjunctivitis sicca and the Sjogren syndrome. Surv Ophthalmol, 16:145, 1971.
- 7.-Plugfelder SC, Tseng SC: Epstein Barr virus infection and immunologic dysfunction in patient with aqueous tear deficiency. Ophthalmology, 97: 313, 1995.
- 8.-Brown NA: Nutrition supplements and eye. Eye; 12:127-133, 1998.
- 9.-Stern ME, Beverman RW: The pathology of dry eye: The interaction between the ocular surface and lacrimal glands. Cornea, 17(6):584-9, 1998.
- 10.-Tsubata K, Takeuchi T: Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. Ophthalmology, 213(1):16-9, 1999.
- 11.-Tseng, SC, Tsubata K: Important concepts for treating ocular surface and tear disorders. Am J Ophthalmol 124(6):825-35, 1997.
- 12.-Xu KP, Yorg Y: tear function index. A new measure of dry eye. Arch Ophthalmol; 113(1):84-88, 1995.
- 13.-Gilbard JP, Santamaria JP: Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. Arch Ophthalmol, 96:667, 1998.
- 14.-Nelson JD, Hovener VR: Cellulose acetate impression of the ocular surface in dry eye states. Ophthalmol. 101:1869.
- 15.-Farrel PA. The value of phenol in pregated thread for differentiating between the aqueous and no aqueous deficient dry eye. Ophthalmology, 18(6): 471-6, 1998.
- 16.-Kenneth, Sall, MD: Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of Cyclosporine Ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. Ophthalmology 107 (4) 631-8, 2000.
- 17.-Efficacy and Safety of Cyclosporine A ophthalmic emulsion in the Treatment of moderate to severe dry eye disease. 107(5)967-74, 2000.

DISTRIBUCION DE ACUERDO A SEXO.

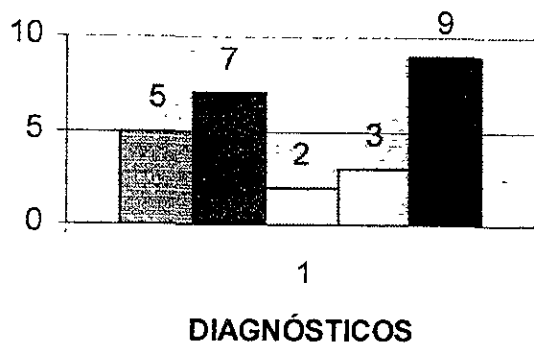







DISTRIBUCIÓN POR SERVICIOS



PADECIMIENTOS SISTÉMICOS ASOCIADOS.

NUM. DE
PACIENTES.



-  SX DE SJOGREN PRIMARIO
-  SX DE SJOGREN SECUNDARIO
-  OSTEOARTRITIS
-  MENOPAUSIA
-  ARTRITIS REUMATOIDE

PRUEBA DE SCHIRMER DURANTE EL TRATAMIENTO.

NUM. DE PACIENTES

