

11234
30



UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA

“COMPARACIÓN DEL ÁCIDO RETINÓICO, CICLOSPORINA A
Y SUERO AUTÓLOGO PARA EL TRATAMIENTO DEL OJO
SECO ACUOSO DEFICIENTE MODERADO A SEVERO ”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE LA ESPECIALIDAD EN:
OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

DR. MARIO VERGARA SINTA

ASESOR:

DR. LEOPOLDO MORFÍN AVILÉS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HERMOSILLO, SONORA

FEBRERO DEL 2003.





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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

TESIS

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

“COMPARACION DEL ÁCIDO RETINÓICO, CICLOSPORINA A Y SUERO AUTÓLOGO PARA EL TRATAMIENTO DEL OJO SECO ACUOSO DEFICIENTE MODERADO A SEVERO”

DR. ARIEL VÁZQUEZ GÁLVEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

FIRMA: _____

ASESOR: DR. LEOPOLDO MORFÍN AVILÉS
JEFE DEL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

FIRMA: _____

DR. EDMUNDO SALAZAR LÓPEZ
JEFE EMERITO DEL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

FIRMA: _____

DR. RAMÓN JAIRO MORFÍN AVILÉS
RETINÓLOGO DEL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

FIRMA: _____

PROF. MIGUEL NORZAGARAY MENDIVIL
REVISOR DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

FIRMA: _____

AUTOR: DR. MARIO VERGARA SINTA
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE OFTALMOLOGÍA

FIRMA: _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a los que ya lo acompañan, mis abuelitos Don Celestino, Chabelita, Rafael y Lolita. Siempre vivirán en mí.

A mis queridos papás y hermanos, a quienes les debo lo que soy. Siempre estaré para ustedes.

A mi eterna novia, amiga, compañera, esposa y futura madre de mis hijos a los que ya quiero. A ti Ofelia te dedico mi esfuerzo y mis logros. Gracias mi amor.

A mi mejor amigo, el Dr. Arturo Soriano Meza, gracias por tu apoyo incondicional y tu amistad, lo demás sale sobrando.

A mis maestros a los que les debo mi conocimiento y enseñanzas de la vida. A ti maestro, jefe y amigo Dr. Leopoldo Morfin, porque me brindaste además de lo anterior, tu amistad y tu confianza, de la cual puedes estar seguro no defraudare en donde me encuentre. Al maestro Dr. Don Edmundo Salazar por su calidad humana y generosidad. Al maestro Dr. Jairo Morfin por su paciencia y amistad. Para todos ustedes me faltan palabras pero me sobra corazón. Gracias.

Por su puesto, a mis compañeros y amigos de la especialidad el Dr. José Luis Villa y el Dr. Héctor Cuevas, gracias por su paciencia y su enseñanza día con día. Siempre tendrán en mí a un amigo.

A todo el personal de enfermería, especialmente a Almita, Lourdes, Belem, Zenaida, Leticia, Lorenia, Rosa María, Lupita y Armida por haber estado siempre ahí. Gracias por todo.

Al profesor Miguel Norzagaray por su ayuda en la revisión y análisis estadístico de la presente tesis.

A un amigo clave en mi preparación como especialista, a quien le tengo un profundo respeto y admiración como profesionista y ser humano ya que cuando más lo necesitaba sin conocerme me brindo su ayuda desinteresada. A veces en la vida las reuniones breves hacen amistades más largas y sólidas que amistades preexistentes. GRACIAS Dr. Rodolfo Rojas Rubí, siempre estaré en deuda.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ÍNDICE

Prólogo	1
Resumen	2
Introducción	2
Material y métodos	3
Resultados	4
Discusión	7
Conclusión	9
Referencias	10
Abreviaciones	10

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PRÓLOGO

Existen gran variedad de enfermedades oculares que afectan su superficie, de ahí la gran diversidad en diagnósticos correctos y otras veces incorrectos. En un medio ambiente como el nuestro en el noroeste de México, que es seco la mayor parte del año y donde los alérgenos ambientales, vegetales y animales comparten el espacio del ámbito tanto de la ciudad como el del campo, es necesario implementar métodos diagnósticos y el tratamiento más efectivo para los padecimientos oculares relacionados a ese ambiente. Las enfermedades autoinmunes sistémicas relacionadas a la colágena representan otro reto en el diagnóstico de las enfermedades de la superficie del ojo, principalmente ojo seco que forma parte de ellos y de difícil tratamiento.

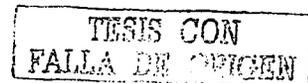
En el ojo seco hay múltiples factores que contribuyen a la producción de la enfermedad de la superficie ocular, estos incluyen:

- 1) Deseccación secundaria de producción deficiente del componente acuoso de la lágrima.
- 2) Evaporación aumentada de la película lagrimal.
- 3) Lubricación deficiente entre el párpado superior y la superficie ocular lo que resulta en una fuerza de fricción excesiva con efecto abrasivo.
- 4) Metaplasia celular de la superficie conjuntival particularmente en pacientes con síndrome de Sjögren.
- 5) Cambios hormonales en mujeres menopáusicas y postmenopáusicas.
- 6) Enfermedades primarias inflamatorias de la superficie ocular, particularmente en pacientes con síndrome de Sjögren.
- 7) Condiciones asociadas tales como la disfunción de las glándulas de Meibomio.

Es posible que el origen de la enfermedad de la superficie ocular difiera entre los estudios de ojo seco y es en muchos de ellos multifactorial.

Conociendo estos conceptos se practicó el presente estudio que nos dió excelentes resultados y aprendimos satisfactoriamente a tratar mejor a nuestros pacientes con recursos no difíciles de obtener.

Dr. Leopoldo Morfin Avilés



Comparación del Ácido Retinóico, Ciclosporina A y Suero Autólogo para el Tratamiento del Ojo Seco Acuoso Deficiente Moderado a Severo

Vergara-Sinta Mario,¹ Morfín-Avilés Leopoldo,² Arredondo-Veytia Hilda³.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar cuál de los siguientes tratamientos, ácido retinóico, ciclosporina A, o suero autólogo resulta en una mayor eficacia para revertir los signos y síntomas asociados al ojo seco acuoso deficiente moderado a severo.

Diseño: Estudio prospectivo, aleatorio y comparativo.

Participantes: Se estudiaron un total de 29 pacientes con ojo seco acuoso deficiente moderado a severo.

Intervención: Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a iniciar tratamiento con ácido retinóico 0.005% dos veces al día (8 pacientes), Ciclosporina A 0.05% dos veces al día (11 pacientes), o bien con suero autólogo al 20% cada 2 horas por 2 días y posteriormente cada 6 hrs (10 pacientes) por un total de 6 semanas.

Medidas pronósticas: Las variables (signos y síntomas) a analizar fueron sensación de cuerpo extraño, ardor, prurito, visión borrosa, resequeadad, fotofobia, menisco lagrimal, tiempo de ruptura de la película lagrimal, tinción con rosa de bengala, prueba de Schirmer y grado de metaplasia escamosa, las cuales fueron comparadas antes y después en cada uno de los grupos, así como una comparación entre los tres grupos.

Resultados: El grupo de la ciclosporina A mostró mejoría significativa para todos los signos y síntomas al realizarse la comparación antes vs después del tratamiento, con excepción del síntoma de visión borrosa en el cual no se observó significancia. En el grupo del suero autólogo todos los pacientes presentaron mejoría significativa al comparar los signos y síntomas antes vs después del tratamiento. El grupo del ácido retinóico en esta misma comparación mostró mejoría significativa en el síntoma ardor, en la tinción con rosa de bengala y en el grado de metaplasia escamosa, mientras que en el resto de las variables no se mostró significancia alguna. Al hacer la comparación entre cada uno de los grupos (comparación de las muestras independientes) en estudio, el tratamiento que obtuvo la mayor significancia hacia la mejoría fue el grupo de la ciclosporina A, seguido por el grupo del suero autólogo. En el grupo del ácido retinóico no se observó significancia alguna.

Conclusión: En el presente estudio la ciclosporina A tópica mostró ser un medicamento seguro y eficaz el cual fue superior al suero autólogo y al ácido retinóico en el tratamiento del ojo seco acuoso deficiente moderado a severo.

Palabras claves: Ojo seco, ácido retinóico, ciclosporina A, suero autólogo.

INTRODUCCIÓN

El ojo seco se define como un trastorno de la película lagrimal debido a una deficiencia de lágrima y/o a su evaporación excesiva, causando daño a la superficie ocular asociado a síntomas oculares.^[1] Se estima que el ojo seco afecta del 10% al 15% de la población adulta, haciéndolo una de las patologías mas frecuentes vistas por el oftalmólogo. Su clasificación se divide en pacientes con ojo seco acuoso deficiente (con o sin síndrome de Sjögren) y en ojo seco evaporativo (disfunción de las glándulas de Meibomio, asociado a lentes de contacto, anomalías de la superficie y

anormalidades en el parpadeo).^[2] Los síntomas mas frecuentes que refieren los pacientes con ojo seco son sensación de cuerpo extraño, ardor, prurito, visión borrosa, resequeadad y fotofobia.^[3] Estos síntomas se deben en su mayoría a un cambio en el epitelio conjuntival llamado metaplasia escamosa, la cual se define como la transición patológica del epitelio estratificado secretor no queratinizado a un epitelio queratinizado no secretor.^[4] La vitamina A existe en forma de ácido retinóico, retinol y retinal, siendo ésta, un factor esencial para el crecimiento y diferenciación epitelial. La principal fuente de vitamina A de la superficie ocular llega via lagrimal y en un menor grado a través de su irrigación.^[5-7] Se ha observado que la

1. Residente de tercer año de Oftalmología del HGE

2. Jefe del Servicio de Oftalmología del HGE

3. Residente de tercer año de Patología del HGE

deficiencia de vitamina A en la superficie ocular produce metaplasia escamosa la cual ha mostrado regresión con el uso tópico de los análogos de la vitamina A.^[6,7]

Otro medicamento que ha mostrado mejoría de los signos y síntomas relacionados al ojo seco es la ciclosporina A.^[8] Se sugiere que el ojo seco crónico es el resultado de un proceso inflamatorio subyacente mediado por citoquina y receptor que afecta la glándula lagrimal, conduciendo a anomalías de la película lagrimal y finalmente alterando la homeostasis de la superficie ocular.^[9] La ciclosporina A, actúa reduciendo la secreción de citoquinas lo que inhibe la activación de los linfocitos T citolíticos.^[8,10] Por lo anterior, al interferir con este proceso inmunológico, promueve la producción de nuevas lágrimas.

La metaplasia escamosa del epitelio de la superficie ocular también puede ser tratada reemplazando los componentes esenciales de las lágrimas.^[11] Ya que las lágrimas artificiales comerciales que actualmente están disponibles carecen de estas sustancias, se debe considerar un método alternativo como es la preparación de suero autólogo, el cual contiene todas las vitaminas, proteínas, factores de crecimiento, electrolitos y glucosa que se encuentran en las lágrimas.^[12] El suero autólogo se ha utilizado en el tratamiento del ojo seco acuoso deficiente con síndrome de Sjögren y asociado al síndrome de Stevens-Johnson, encontrándose resultados benéficos.^[13,14]

El objetivo del presente estudio fue valorar cuál de los tres tratamientos ya mencionados, resulta en una mayor disminución de los signos y síntomas asociados al ojo seco acuoso deficiente moderado a severo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previo aprobación del Comité de ética e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora, se realizó un estudio prospectivo, aleatorio y comparativo en

pacientes del servicio de oftalmología en el periodo comprendido entre octubre de 2001 y agosto de 2002. Los pacientes elegibles fueron mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de ojo seco acuoso deficiente moderado a severo con o sin síndrome de Sjögren. Los criterios de inclusión fueron prueba de Schirmer con anestesia ≤ 5 mm / 5 minutos en por lo menos un ojo; daño al epitelio corneal moderado definido como una calificación con rosa de bengala ≥ 2 en cualesquier ojo, registrando el daño de la superficie ocular mediante dibujos, los cuales fueron verificados por 2 médicos residentes de oftalmología como ínter observadores; y uno o mas síntomas relacionados al ojo seco moderado a severo, incluyendo sensación de cuerpo extraño, ardor, prurito, visión borrosa, resequead y fotofobia. Ambos ojos fueron tratados pero solo uno de ellos se reporta en el análisis. Los criterios de exclusión fueron lesión ocular, infección, inflamación ocular no relacionada al ojo seco, trauma o cirugía en los últimos 6 meses y embarazo o lactancia. Las medidas pronósticas incluyeron la calificación con tinción de rosa de bengala (0 = no tiñe la conjuntiva o la cornea; 1 = solamente tiñe la conjuntiva interpalpebral inferior; 2 = tiñe la conjuntiva y la cornea en el cuarto inferior; 3 = tiñe el tercio inferior de la cornea y la conjuntiva; 4 = tiñe la cornea central y la conjuntiva); la prueba de Schirmer (mm) realizada con anestesia, instilando una gota de tetracaina al 0.5% y posteriormente secando el exceso de líquido del fondo de saco conjuntival para después de 5 minutos colocar el papel filtro; el tiempo de ruptura de la película lagrimal; la medición del menisco lagrimal; y la citología de barrido (citobrush \otimes) tomando la muestra a nivel de la conjuntiva de la fisura interpalpebral en el ojo mas afectado y realizando frotis para determinar el grado de metaplasia escamosa (0 = no se detectan células metaplásicas; 1 = de 1 a 5 células metaplásicas; 2 = de 6 a 10 células metaplásicas; 3 = mas de 10 células metaplásicas) mediante la observación a

40x de laminillas teñidas con el método de papanicolaou. Se cuantificó el número de células metaplásicas tomando en cuenta la anaranjofilia, datos de queratinización, forma del citoplasma y localización. Además de lo anterior, previo al tratamiento, los pacientes contestaron un cuestionario que incluyó el tiempo en que aparecen los síntomas (mañana, tarde o noche); si los síntomas se exacerban o no con factores del medio ambiente (humo del cigarro, humo o vapores en general, calor, viento o aire acondicionado); necesidad o no de terapia tópica (descongestionantes, lágrimas artificiales comerciales); medicamentos sistémicos y enfermedades sistémicas (beta bloqueadores, diuréticos, antihistamínicos, antiespasmódicos, hormonas, anticonceptivos orales, resequedad de mucosas, dolor articular, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide).

Tratamientos. Una vez captado el paciente con diagnóstico de ojo seco acuoso deficiente moderado a severo, se sometió a un sorteo aleatorio entre los tres tratamientos a estudiar el cual estuvo a cargo de los médicos residentes inter observadores. La ciclosporina A al 0.05% se preparó en emulsión oftálmica (vehículo aceite de castor) indicando su aplicación dos veces al día para conservar en refrigeración. El ácido retinóico al 0.005% se preparó en forma de ungüento y también se indicó 2 veces al día. Estos medicamentos fueron preparados por un químico fármaco biólogo en una farmacia especializada. La preparación del suero autólogo se realizó en el mismo Hospital de la siguiente manera: por venopunción se obtuvo un total de 20 ml de sangre, la cual se centrifugó por 5 minutos a 1500 r.p.m. El suero se separó de una manera estéril preparando tubos con 1 ml cada uno. A uno de estos tubos con un ml de suero autólogo se le añadieron 4 ml de solución salina balanceada creando una concentración final al 20%. Esta dilución se colocó en un gotero que se entregó al paciente indicando su refrigeración. El resto del suero se

guardó en una caja oscura y se congeló a -20°C hasta que el paciente acudía a la consulta para preparar la otra dilución. Se indicó su uso cada 2 hrs los primeros 2 días y posteriormente 6 veces al día.

El estudio tuvo una duración total de 6 semanas estudiando todas las variables antes y después del tratamiento.

RESULTADOS

Un total de 29 pacientes completaron el estudio y un paciente fue eliminado por no haber regresado a consulta, el cual se encontraba bajo tratamiento con ácido retinóico. Según el género 24 (82.7%) pacientes fueron mujeres y 5 (17.2%) hombres. La mediana de las edades fue de 52 años con un rango entre 22 y 87 años de edad. (Tab. 1)

Ojo Seco Moderado a severo (n = 29)	
Edad	
Mediana (rango)	52 (22 - 87)
Género (%)	
Masculino	5 (17.2)
Femenino	24 (82.7)
Síndrome de Sjögren (%)	7 (24.1)
Artritis Reumatoide (%)	6 (20.6)

Tabla 1. Demográficos.

De acuerdo al cuestionario relacionado con los factores ambientales, la sintomatología se exacerbó con el humo del cigarro en 18 pacientes (62%), humo o vapores en general 18 pacientes (62%), calor 21 (72.2%), viento 25 (86%) y aire acondicionado 21 (72%). (Fig. 1).

De los 29 pacientes con ojo seco moderado a severo, 11 llevaron tratamiento con ciclosporina A, 10 con suero autólogo y 8 con ácido retinóico. Respecto a la necesidad del empleo de terapia tópica, 22 (76%) pacientes refirieron el uso de algún tipo de

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Factores ambientales

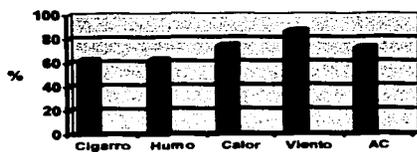


Figura 1. Factores que exacerban al ojo seco.

lágrimas artificiales comerciales y 3 (10%) pacientes el uso de descongestionantes. El horario del día en que aparecía la sintomatología se comportó de la siguiente manera: por la mañana el 72.4%, por la tarde 17.2% y por la noche 10.3%.

En cuanto a enfermedades y uso de medicamentos sistémicos, 2 (7%) pacientes se encontraban bajo tratamiento con beta bloqueadores, 1 (3%) con diuréticos, 2 (7%) con hormonas, 12 (41%) con resequeidad de mucosas y 20 (69%) con dolor articular.

Un total de 6 (20.6%) pacientes cursaban con artritis reumatoide (2 pacientes en cada uno de los tres grupos), 7 (24.1%) pacientes con síndrome de Sjögren (3 en el grupo de la ciclosporina A, 2 en el grupo del suero autólogo y 2 con el ácido retinóico).

Análisis estadístico:

En función del tamaño de las 3 muestras (11,10 y 8) y del tipo de variables (categóricas ordinales), se empleó estadística no paramétrica: la "T de Wilcoxon" para la comparación de antes vs después del tratamiento, y la "U de Mann-Whitney" para la comparación de las muestras independientes.

Eficacia antes vs después del tratamiento:

No se detectaron diferencias significativas en el total de los signos y síntomas previo al tratamiento en ninguno los tres grupos. Se realizaron comparaciones entre las situaciones previas al tratamiento contra las finales en relación a los síntomas: sensación de cuerpo extraño, que mostró mejoría

Tabla 2. Significancia de los tratamientos al aplicarse antes y después en cada grupo con respecto a síntomas.

Síntoma	CSA	SA	AR
Sensación de cuerpo extraño	$P < 0.005$	$P < 0.005$	NS
Ardor	$P < 0.025$	$P < 0.025$	$P < 0.025$
Prurito	$P < 0.025$	$P < 0.01$	NS
Visión borrosa	NS	$P < 0.025$	NS
Resequeidad	$P < 0.005$	$P < 0.005$	NS
Fotofobia	$P < 0.025$	$P < 0.005$	NS

significativa en el grupo de la ciclosporina A ($P < 0.005$) así como en el del suero autólogo ($P < 0.005$). La mejoría en el grupo del ácido retinóico no fue estadísticamente significativa. El ardor disminuyó en forma significativa en los tres grupos: ciclosporina A ($P < 0.025$), suero autólogo ($P < 0.025$) y ácido retinóico ($P < 0.025$). De igual manera el prurito mostró mejoría significativa en el grupo de la ciclosporina A ($P < 0.025$) y en el grupo del suero autólogo ($P < 0.01$). No se encontró significancia estadística en el grupo del ácido retinóico. La visión borrosa presentó mejoría significativa para el suero autólogo ($P < 0.025$) y no existió significancia con ciclosporina A o con ácido retinóico. La resequeidad mejoró significativamente en el grupo de la ciclosporina A ($P < 0.005$) y en el grupo del suero autólogo ($P < 0.005$). El grupo del ácido retinóico no mostró significancia alguna. (Tab. 2)

Tabla 3. Significancia de los tratamientos al aplicarse antes y después en cada grupo con respecto a signos.

Signo	CSA	SA	AR
Menisco Lagrimal	$P < 0.005$	$P < 0.005$	NS
Tiempo de ruptura	$P < 0.005$	$P < 0.005$	NS
Rosa de bengala	$P < 0.005$	$P < 0.005$	$P < 0.005$
Prueba de Schirmer	$P < 0.005$	$P < 0.025$	NS
Metaplasia escamosa	$P < 0.005$	$P < 0.005$	$P < 0.025$

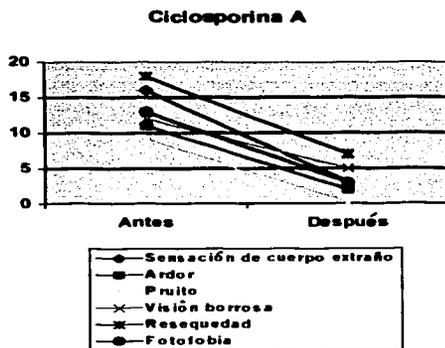


Figura 2. Suma de la puntuación en cuanto a síntomas al ser comparados antes y después del tratamiento con ciclosporina A.

La fotofobia presentó mejoría significativa para la ciclosporina A ($P < 0.025$) y para el suero autólogo ($P < 0.005$), sin mostrar diferencia significativa en el grupo del ácido retinóico. Los signos postratamiento se comportaron de la siguiente manera: el menisco lagrimal mejoró significativamente en ambos grupos, ciclosporina A y suero autólogo ($P < 0.005$) y no mostró mejoría significativa con el ácido retinóico.

El tiempo de ruptura de la película lagrimal mejoró significativamente en el grupo de la ciclosporina A ($P < 0.005$) y en el grupo del suero autólogo. No se encontró mejoría significativa en el grupo del ácido retinóico. El rosa de bengala mostró mejoría significativa ($P < 0.005$) para los tres grupos. La prueba de Schirmer presentó mejoría significativa en el grupo del ácido retinóico ($P < 0.005$) y en el grupo del suero autólogo ($P < 0.025$). Con el ácido retinóico no se observó significancia alguna. (Tab. 3)

Histológicamente, la metaplasia escamosa durante el postratamiento presentó mejoría significativa para los tres grupos, ciclosporina A ($P < 0.005$), suero autólogo ($P < 0.005$) y ácido retinóico ($P < 0.025$).

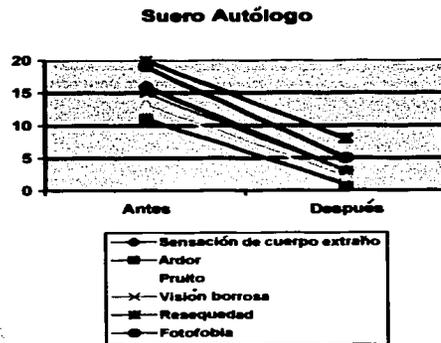


Figura 3. Suma de la puntuación en cuanto a síntomas al ser comparados antes y después del tratamiento con suero autólogo.

Muestras independientes : Se compararon los tres tratamientos entre si mostrando lo siguiente: los síntomas en los que no existió diferencia significativa al comparar los grupos fueron: sensación de cuerpo extraño, ardor, resequedad y fotofobia.

Referente al prurito se encontró una diferencia significativa ($P < 0.05$) a favor del grupo de la ciclosporina A, comparado con el grupo del ácido retinóico.

No existió diferencia significativa en el resto de las comparaciones para este síntoma.

La visión borrosa presentó una mejoría significativa ($P < 0.05$) a favor del grupo del suero autólogo comparado con el del ácido retinóico. El resto sin significancia. La medición del menisco lagrimal presentó diferencias significativas a favor de la ciclosporina A comparado con el suero autólogo ($P < 0.01$) y con el ácido retinóico ($P < 0.01$). Al comparar el grupo del suero autólogo con el del ácido retinóico existió diferencia significativa a favor del suero autólogo ($P < 0.025$).

El tiempo de ruptura de la película lagrimal mostró diferencia significativa a

Variable con significancia	Grupo a comparar	Grupo favorable	Significancia estadística
Prurito	CSA vs AR	CSA	$P < 0.005$
Visión borrosa	Sucro A. Vs AR	Sucro A.	$P < 0.005$
Medición de menisco lagrimal	CSA vs Sucro A.	CSA	$P < 0.01$
	CSA vs A.R.	CSA	$P < 0.01$
Tiempo de ruptura de la película lagrimal	Sucro A. Vs A.R.	Sucro A.	$P < 0.025$
	CSA vs Sucro A.	CSA	$P < 0.01$
Tinción con Rosa de bengala	CSA vs A.R.	CSA	$P < 0.01$
	Sucro A. Vs A.R.	Sucro A.	$P < 0.01$
Prueba de Schirmer	CSA vs Sucro A.	CSA	$P < 0.025$
	CSA vs A.R.	CSA	$P < 0.005$
Metaplasia Escamosa	CSA vs Sucro A.	CSA	$P < 0.01$
	Sucro A. Vs A.R	CSA	$P < 0.01$
	Sucro A. Vs A.R	Sucro A.	$P < 0.005$

Tabla 4. Comparación entre grupos.

favor de la ciclosporina A comparado con el suero autólogo ($P < 0.01$) y con el ácido retinóico ($P < 0.01$). Al comparar el grupo del suero autólogo con el del ácido retinóico existió diferencia significativa a favor del suero autólogo ($P < 0.025$).

El tiempo de ruptura de la película lagrimal mostró diferencia significativa a favor de la ciclosporina A comparado con el suero autólogo ($P < 0.01$) y con el ácido retinóico ($P < 0.01$). Existió una diferencia significativa a favor del grupo del suero autólogo ($P < 0.01$) al compararlo con el grupo de ácido retinóico.

La tinción con rosa de bengala presentó diferencia significativa a favor del grupo de la ciclosporina A comparado con el grupo del suero autólogo ($P < 0.025$) y con el grupo del ácido retinóico ($P < 0.05$). No existió diferencia significativa al comparar el grupo del suero autólogo con el del ácido retinóico.

La prueba de Schirmer mostró diferencia significativa a favor del grupo de la ciclosporina A comparado con el grupo del suero autólogo ($P < 0.01$) y con el grupo del ácido retinóico ($P < 0.01$). No se encontró diferencia significativa al comparar el grupo del suero autólogo con el del ácido retinóico.

El grado de metaplasia escamosa presentó diferencia significativa a favor del grupo de la ciclosporina A comparado con el grupo del ácido retinóico ($P < 0.05$). (Tab. 4)

No se demostró diferencia significativa en el resto de las comparaciones.

Acido retinóico

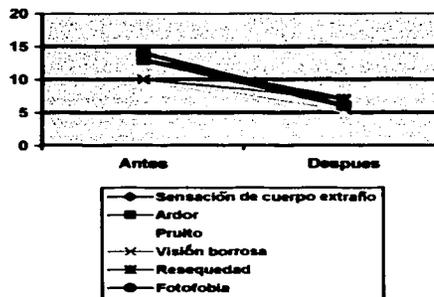


Figura 4. Suma de la puntuación en cuanto a síntomas al ser comparados antes y después del tratamiento con ácido retinóico.

DISCUSIÓN

Los componentes de la superficie ocular (cornea, conjuntiva, glándulas lagrimales accesorias y glándulas de Moibomio), la glándula lagrimal principal y la innervación, actúan como una unidad funcional. Cuando alguna porción es comprometida, la lágrima se ve afectada, lo que conlleva a una inflamación que produce disfunción neural y de la glándula lagrimal. La restauración de la función lagrimal depende de la resolución de la activación linfocítica y de

TRABAJO CON
 VALIA DE ORIGEN

la inflamación. La ciclosporina A es un agente inmunoregulador que se ha usado para prevenir el rechazo de trasplantes de órganos y para tratar enfermedades autoinmunes ^[13]. Stevenson et al ^[8] estudió la eficacia y seguridad de la ciclosporina A para uso oftálmico sin presentar efectos adversos significativos o concentraciones sistémicas de importancia. Las concentraciones de ciclosporina A que mostraron mayores beneficios y las cuales se sugieren para estudios clínicos futuros son al 0.05% y 0.1%. En el presente estudio el tratamiento que mostró diferencia significativa al comparar las muestras independientes fue la ciclosporina A al 0.05%, en cuanto a menisco lagrimal, tiempo de ruptura de película lagrimal, tinción con rosa de bengala y prueba de Schirmer. En ninguna variable se encontró diferencia significativa a favor del suero autólogo o del ácido retinóico al ser comparados con la ciclosporina A. Al hacer la comparación en el grupo de la ciclosporina A en cuanto a antes y después del tratamiento, todos los signos y síntomas mostraron mejoría significativa a excepción de la visión borrosa. En nuestro estudio tres pacientes con síndrome de Sjögren recibieron tratamiento con ciclosporina A. Según la prueba de Schirmer, el primer paciente pasó de producir 2mm a 25 mm de lágrima, el segundo de 4 mm a 10 mm y el tercero de 3mm a 13 mm. En estos mismos pacientes la metaplasia escamosa pasó de grado 1 a grado 0, grado 2 a grado 0 y grado 2 a grado 0 respectivamente. Estos hallazgos apoyan el resultado de estudios previos que muestran el efecto benéfico de la ciclosporina A en el ojo seco con o sin síndrome de Sjögren ^[14,15]. En el presente estudio los pacientes con síndrome de Sjögren en el grupo del suero autólogo y en el del ácido retinóico no alcanzaron una producción normal de lágrima (mayor de 5 mm en la prueba de Schirmer con anestesia). No se presentaron efectos adversos con el uso de ciclosporina A en nuestro estudio, sin embargo, 7 de los 11

pacientes refirieron ardor intenso en el momento de su aplicación, el cual desaparecía momentos después. Conociendo el efecto inmunoregulador de la ciclosporina A sería de esperarse una infección ocular, sin embargo, Stevenson et al ^[8] realizó un análisis microbiano de las bacterias conjuntivales encontrando que no solamente no presentaron un sobre crecimiento bacteriano, sino que el número de especies bacterianas y el total de las cepas de organismos tendió a decrecer después del tratamiento con ciclosporina A. El tratamiento que mostró una mejoría significativa seguido de la ciclosporina A fue el suero autólogo. De manera tradicional, el manejo de los pacientes con ojo seco ha sido a base de lágrimas artificiales, las cuales ayudan a disminuir parte de los síntomas lubricando la superficie ocular, sin embargo, no contiene los componentes esenciales de las lágrimas naturales. En nuestro estudio, el suero autólogo mostró mejoría significativa comparado con el al ácido retinóico en cuanto a visión borrosa, menisco lagrimal, tiempo de ruptura de película lagrimal y metaplasia escamosa. Al realizar la comparación antes y después del tratamiento, todos los signos y síntomas mejoraron, sin embargo, la prueba de Schirmer solamente fue mayor de 5mm en un paciente y el resto no alcanzó la normalidad. Tananuvat ^[8] realizó un estudio en 12 pacientes con ojo seco usando suero autólogo reportando una tendencia hacia la mejoría en todos los signos y síntomas (mismos analizados en nuestro estudio) excepto en el tiempo de ruptura de la película lagrimal y en los resultados de la prueba de Schirmer, sin embargo, la tendencia que reporta no fue estadísticamente significativa, a diferencia de nuestro estudio que si la presentó. Creemos que esta significancia se debe a que el suero autólogo contiene la mayoría de los componentes de las lágrimas naturales (proteínas, factores de crecimiento, vitaminas, glucosa y



electrolitos) ^[12] y que por lo tanto, además de lubricar, también restaura la hemostasis de la superficie ocular disminuyendo los signos y síntomas del ojo seco, sin embargo, no tiene la capacidad de generar nuevas lágrimas. Si bien solo un paciente superó los 5mm en la prueba de Schirmer en el postratamiento del grupo del suero autólogo, llama la atención que presentó mejoría significativa ($P < 0.025$) al hacer la comparación antes vs después del tratamiento. Si recordamos que la restauración de la función lagrimal depende en parte de la resolución de la inflamación, y que todos los signos y síntomas mejoraron significativamente en este grupo de pacientes, quizá esta sea la causa del leve incremento en la producción lagrimal, sin embargo, el suero autólogo no interfiere con la resolución de la activación linfocítica a diferencia de la ciclosporina A. Considerando que con el suero autólogo ocurrió una tendencia a mejorar la producción lagrimal, creemos que sería conveniente ayudar a que estas lágrimas permanezcan un mayor tiempo en la superficie ocular ocluyendo los puntos lagrimales. En cuanto a la conservación de los ingredientes activos en el almacenamiento del suero autólogo, Tsubota et al ^[16] reporta que la concentración de éstos componentes se mantiene estable durante un mes en el refrigerador (4° C) y durante tres meses en el congelador (-20° C). En nuestro estudio no se demostraron efectos adversos con el uso del suero autólogo.

En el presente estudio el tratamiento que mostró menor eficacia al hacer la comparación de las muestras independientes fue el ácido retinóico ya que en ninguna variable fue estadísticamente superior a la ciclosporina A o al suero autólogo. Al comparar los signos y síntomas antes y después del tratamiento se observó mejoría significativa en el ardor, tinción con rosa de bengala y grado de metaplasia escamosa. Soong et al ^[17] reporta resultados no significativos en cuanto a la mejoría de

signos y síntomas en pacientes con ojo seco con el empleo de ácido retinóico, sin embargo, Tseng et al ^[6] contradice estos resultados mostrando mejoría en los síntomas, tinción con rosa de bengala, prueba de Schirmer y regresión de la metaplasia escamosa. Creemos que los resultados en nuestro estudio con respecto al ácido retinóico mostraron baja significancia debido a que la vitamina A es solo uno de los componentes esenciales para mantener la hemostasis de la superficie ocular, función la cual mostró mejoría con la regeneración de lágrimas naturales por medio de la ciclosporina A y con el reemplazo de todos los componentes lagrimales por medio del suero autólogo. Otro factor importante para los resultados obtenidos en el grupo del ácido retinóico fue el bajo número de pacientes ya que al haberse comparado los resultados antes vs después de tratamiento no mejoraron su puntuación en signos y síntomas, limitando de esta manera el análisis estadístico. Al igual que en el resto de los tratamientos no se presentaron efectos adversos.

Limitaciones del presente estudio en general fueron el bajo número de pacientes reclutados y la falta de un seguimiento a largo plazo. No hay reportes clínicos localizados por este equipo de trabajo acerca del tiempo en que los signos y síntomas del ojo seco se mantendrán abatidos o disminuidos al momento de discontinuar cualquiera de estos tratamientos, por lo que se debe de realizar un seguimiento para conocer el pronóstico a largo plazo así como una posible dosis de mantenimiento.

CONCLUSIÓN

La ciclosporina A mostró en el presente estudio ser un medicamento seguro, eficaz y estadísticamente superior al compararse con el suero autólogo y el ácido retinóico para el tratamiento del ojo seco acuoso deficiente moderado a severo, resultando en una mejoría de los signos y síntomas,

RECIBIDO CON
FECHA DE ENTREGA

incluyendo la regeneración del componente acuoso lagrimal. El suero autólogo es una buena alternativa para el tratamiento del ojo seco ya que mejora la mayoría de los signos y síntomas asociados a esta enfermedad. El ácido retinóico presenta una tendencia a mejorar los signos y síntomas de ojo seco pero carece de significancia estadística para la mayoría de ellos.

REFERENCIAS

1. Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J.* 1995;21:221-232.
2. Dry Eye. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course, section 8, external disease and cornea. 2000-2001;VI:79-88.
3. Shimura S, Shimazaki J, Tsubota K. Results of a population - based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea* 1999;18(4):408-411.
4. Tseng SC. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmology* 1985;92:728-733.
5. Tsubota K. New approaches to dry eye therapy. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34:115-128.
6. Tseng SCG, Maumenee AE, Stark WJ, Maumenee IH, Jensen AD, Green WR, Kenyon KR. Topical retinoid treatment for various dry eye disorders. *Ophthalmology* 1985; 92:717-727.
7. Kobayashi TK, Tsubota K, Takamura E, Sawa M, Ohashi Y, Usui M. Effect of retinol palmitate as a treatment for dry eye: a citological evaluation. *Ophthalmologica* 1997;211:358-361.
8. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A Ophthalmic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107:967-974.
9. Pflugfelder SC, Wilhelmus KR, Osato MS. The autoimmune nature of aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1986;93:1513-17.
10. Smet MD, Nussenblatt RB. Clinical use of cyclosporin A in ocular disease. *Int ophthalmol clin.* 1993;33:31-45.
11. Tsubota K. New approaches in dry eye management: Supplying missing tear components to the ocular surface epithelium. In S. Kinoshita and Y. Ohashi (Eds) *Kyoto cornea club, vol 1.* Amsterdam, Kugler by publications.
12. Tsubota K, Higuchi A. Serum application for the treatment of ocular surface disorders. *Int Ophthalmol clin* 2000;40:113-22.
13. Stern M, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17(6):558-589.
14. Laibovitis RA, Solch S, Adriano K. Pilot trial of cyclosporin A 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1993;124:311-23.
15. Gündüz K, Özdemir Ö. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjögren's syndrome. *Acta ophthalmol* 1994;72:438-42.

16. Tsubota K, Goto E, Shimura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology* 1999;106:1984-9.
17. Soong HK, Martin NF, Wagoner MD, Alfonso E, Mandelbaum SH, Laibson P, Smith RE, Udell I. Topical retinoid therapy for squamous metaplasia of various ocular surface disorders. *Ophthalmology* 1988;95:1442-1446.

ABREVIACIONES

HGE: Hospital General del Estado.

CSA: ciclosporina A.

AR: ácido retinóico.

Suero A: suero autólogo.

TLSIS CON
FALLA DE ORIGEN