

HOSPITAL OFTALMOLOGICO
DE NTRA. SRA. DE LA LUZ

★ 1 FEB. 28 2004 ★

JEFATURA DE ENSEÑANZA
EZEQUIEL MONTES 135
MEXICO, D.F.



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.

11234



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ, I.A.P.
DEPARTAMENTO DE CORNEA**

**CICLOSPORINA "A" TÓPICA EN EL MANEJO
DE LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CIRUJANO OFTALMÓLOGO
P R E S E N T A :
DR. PABLO DE LA CRUZ VELASCO RAMOS



ASESORES:
DR. OSCAR BACA LOZADA
DRA. REGINA VELASCO RAMOS
DRA. DALIA VIGGIANO AUSTRIA

MEXICO, D.F.

ENERO 2004

AGRADECIMIENTOS:

- A Faby porque gracias a tu amor y cariño la vida tiene mucho sentido. Sin ti nada de estos sería posible.
- A mi familia: Abuelito, mamá, papá, hermanos y hermanas, por estar siempre en las buenas y en las malas, siendo el apoyo incondicional que todos necesitamos para salir adelante.
- A Gina por ser todo un ejemplo a seguir.
- A la Dra. Quintana y el Dr. Baca por haberme dado la oportunidad de estudiar y pertenecer a ésta gran institución.
- A mis maestros por brindarme su tiempo, haciendo más fascinante e interesante el mundo de la Oftalmología.
- A aquellos que se cuentan con los dedos de mi mano izquierda: Rubén, Juan Ramón, Ana, Javier y Juan Gabriel, porque siga esa amistad.
- A mis compañeros de residencia (tanto a los de mi generación como a los de arriba y abajo) que han marcado mi vida para siempre, especialmente a Ismael, Alejandro, Judith, Miney, Ernesto, Renata y Ellery por haber conocido y aguantado mi personalidad bipolar.

ÍNDICE GENERAL:

Introducción	1
Objetivo	6
Justificación	7
Hipótesis	8
Lineamientos Éticos	9
Pacientes y Métodos	10
Resultados	12
Tablas y Gráficas	14
Discusión	22
Conclusiones	25
Anexo I	26
Anexo II	27
Anexo III	28
Anexo IV	29
Referencias	30

INTRODUCCIÓN:

La superficie ocular presenta una gran variedad de respuestas resultantes de la inflamación de conjuntiva y cornea. Actualmente se reconocen 5 tipos de reacciones de hipersensibilidad de las originales cuatro señaladas en la clasificación de Gell y Coombs.

El Tipo I (respuesta inmediata o anafiláctica) mediada por anticuerpos, especialmente inmunoglobulinas IgE. La unión de éstos anticuerpos con mastocitos o basófilos conlleva la degranulación de aminas vasoactivas en el proceso inflamatorio. Típicamente encontramos gran edema sin tanto daño estructural del tejido. Un ejemplo a nivel ocular es la Fiebre del Heno.

El Tipo II (citotóxico) está mediada por anticuerpos dirigidos contra antígenos localizados en la superficie de las células o de otros componentes tisulares. Aquí intervienen 3 tipos de mecanismos: reacciones dependientes de complemento, citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (DACC) y efectos de los anticuerpos antirreceptor. El ejemplo a nivel ocular es el Penfigoide.

La Tipo III es una respuesta inflamatoria mediada por complejos inmunes. En ella la unión de anticuerpos a antígenos libres o fijos a tejidos pueden iniciar la cascada del complemento, la cual atrae otras células capaces de causar daño. Éste tipo de mecanismo es el más asociado a la inflamación intraocular, por ejemplo la Enfermedad de Behçet.

La Tipo IV de hipersensibilidad tardía, mediada por células T. La cual se puede ver en la formación de granulomas en la Sarcoidosis o en la Oftalmia Simpática.

La Tipo V es aquella en la cual un anticuerpo puede actuar estimulando a una célula u órgano blanco. Un ejemplo son los anticuerpos estimulantes de la tiroides, involucrados en la Orbitopatía Distiroidea.¹

La conjuntivitis alérgica puede ser dividida en 4 grandes grupos: conjuntivitis alérgica estacional o primaveral, queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica, y

conjuntivitis papilar gigante. Los mecanismos de hipersensibilidad relacionados a éstos procesos son básicamente el tipo I y IV.

El síntoma típico, mas no patognomónico de éstos procesos es el prurito, un interrogatorio y exploración minuciosa revelarán algunos signos para el diagnóstico diferencial: edema palpebral, quemosis, masas limbales, congestión conjuntival, secreción mucopurulenta, pannus y úlceras.²

En la Conjuntivitis Alérgica Primavera, Estacionaria o Perene encontramos que los alergenicos como el polen, el pasto y hierba producen prurito, enrojecimiento, ardor, y lagrimeo. Los pacientes muestran recaídas según la época del año, presentando mejoría en invierno. Los pacientes afectados durante todo el año tienen relación con alergenicos intradomiciliarios como son: pelo de animales, polvo y ácaros.

La Queratoconjuntivitis Vernal es una inflamación crónica bilateral, que involucra tanto a la conjuntiva bulbar y tarsal, como a la cornea, se asocia en un 90% con atopia (eczema, asma o rinitis). Inicia antes de los 10 años de edad, es más común en niños, tiende a disminuir en la adolescencia y predomina en climas cálidos. Los pacientes presentan clínicamente cuadros leves de prurito y lagrimeo, pero en cuadros severos lagrimeo, fotofobia, papilas tarsales, secreción mucosa y hasta blefaroespasmos.³

La Queratoconjuntivitis Atópica afecta la conjuntiva y párpados, se asocia fuertemente con la dermatitis atópica, se establece en la infancia y tiene regresión en la juventud. Aproximadamente 3% de la población presenta dermatitis atópica, de éstos el 25% cursan con afección ocular.

La Conjuntivitis Papilar Gigante se presenta en usuarios de lentes de contacto, por trauma repetido (parpadeo). Se han encontrado en muestras de la conjuntiva aumento de eosinófilos y presencia de inflamación subepitelial. Se diagnostica con los síntomas más la aparición de papilas tarsales de 0.3 mm de diámetro o más. Inmunopatológicamente, se han descrito aumento de células T tanto en epitelio como subepiteliales en la conjuntiva tarsal, siendo mayor la cantidad de CD4+.⁴

El tratamiento médico farmacológico se enfoca al control del cuadro agudo bloqueando puntos específicos del proceso inflamatorio.

- Las lágrimas artificiales cumplen función de barrera, a su vez diluyen ciertos alérgenos.
- Los antihistamínicos actúan a nivel de receptores H₁ y H₂. Alivian el enrojecimiento y el prurito a corto plazo pero no eliminan a las prostaglandinas y los leucotrienos. En estudios se ha demostrado la efectividad de la Olopatadina 0.1% (Patanol) en tratamientos de 7 días.⁵
- Los vasoconstrictores brindan alivio a corto plazo en cuanto al enrojecimiento, pero resultan inefectivos con cuadros severos. Presentan efecto de rebote con el uso prolongado.
- Los estabilizadores de membrana de los mastocitos, aumentan el flujo de calcio al interior de la célula, evitando la degranulación celular. Los más comunes son el cromoglicato de sodio, lodoxamida y olopatadina. En algunos estudios se menciona la eficacia de la lodoxamida al 0.1% aplicado 4 veces al día, por 3 meses logrando incluso resolver la epitelopatía en pacientes con conjuntivitis vernal.⁶
- Los Antiinflamatorios No esteroideos actúan en la vía metabólica de la ciclooxigenasa, inhibiendo la producción de las prostaglandinas y los tromboxanos, pero no bloquean la vía de la lipoxigenasa (que produce leucotrienos). Los de uso común son el ketorolaco y el diclofenaco.
- Los corticoesteroides actúan en la vía del ácido araquidónico inhibiendo la fosfolipasa, de manera que no se llega a las vías de la lipoxigenasa ni la ciclooxigenasa. Efectos adversos: retardo en la cicatrización, infecciones secundarias, elevación de la presión intraocular, formación de catarata. Se cuenta con la rimexolona, la fluorometolona, loteprednol que tiene baja acción en cámara anterior, contrario a la prednisolona o a la dexametasona.
- La ciclosporina es un polipéptido cíclico obtenido del hongo *Tolypocadium inflatum* Gams, es lipófila y muy hidrófoba, es necesario solubilizarla para administración

clínica. En cuanto a su mecanismo de acción, posee un efecto inhibitor altamente selectivo de los linfocitos T CD4, atenúa la producción de IL-2, por una mayor expresión del Factor Transformante de Crecimiento β (TGF- β), disminuye el HLA-DR, el antígeno mayor de histocompatibilidad tipo II presente en las células T activadas, células B y células presentadoras de antígenos en la conjuntiva, además de disminuir la producción de inmunoglobulinas y de ADN. En el manejo tópico de la ciclosporina "A" se han encontrado concentraciones en conjuntiva, córnea y glándula lagrimal de 311, 1490 y 148 ng/g respectivamente, a diferencia de la absorción sanguínea que se ha encontrado en 0.745 ng/ml comparada con 200 a 600 ng/ml en la administración oral. En pacientes con función renal y hepática normal, la vida media en la fase inicial ha sido reportada alrededor de 1.2 hrs. y la vida media en la fase de eliminación fue en promedio de 8.4 hrs. (rango de 4-50 hrs.). La Ciclosporina A es excretada principalmente por vía biliar, casi en su totalidad como metabolitos. Sólo el 6% se excreta por la orina, con 0.1% de la dosis eliminada sin cambios. El principal efecto adverso es la toxicosis renal, hasta en un 75% de los pacientes. Otros fenómenos son hipertensión, hepatotoxicosis, neurotoxicosis, hirsutismo, hiperplasia gingival, y toxicosis de la vía gastrointestinal. Aunque la dosis letal de la ciclosporina "A" oral es de 2.3 g/kg, 1.5 g/kg, o mayor a 1 g/kg en ratones, ratas y conejos respectivamente.^{7,8}

Existen varios reportes del uso de la ciclosporina en la Queratoconjuntivitis vernal, utilizándose en concentraciones al 2% en niños entre 4 y 12 años; con buenos resultados a las 6 semanas. Pero recurrencia en 75% de los pacientes a los 2 meses, según BenEzra y cols.⁹ En otros artículos reportan efectos adversos, como ardor al instilarlo las primeras 2 semanas, con buen control antiinflamatorio durante el tratamiento (4 a 9 meses), pero con recaídas a los 2 y 4 meses de suspenderlo, según Secchi y cols.¹⁰ El-Asrar y cols. publicaron la reducción de células del Complejo Mayor de Histocompatibilidad Clase II, Células T, Células plasmáticas productoras de IgA e IgG en muestras conjuntivales de pacientes tratados con ciclosporina al 2% 4 veces al día por 3 semanas.¹¹ También Whitcup y cols. reportan su experiencia con ciclosporina tópica al 0.05%, 0.2% y al 0.4%, encontrando disminución de neutrófilos, eosinófilos linfocitos y macrófagos en ratones.¹²

En pacientes con Queratoconjuntivitis Atópica, vía sistémica 3 a 5 mg/Kg en promedio de 37 meses, en adultos; con buenos resultados en 75% de ello y 25% complicaciones renales.¹³ En pacientes trasplantados de riñón, se encontró aumento en la producción lagrimal, según Palmer y cols.¹⁴ Lo cual ha sido aprovechado en modelos de ojo seco, como el estudio reportado por Moore y cols.¹⁵ También Daya y cols reportaron mejor tolerancia en trasplante de células del limbo al utilizar ciclosporina sistémica en pacientes adultos.¹⁶ Otros usos en oftalmología han sido en rechazo de injertos corneales, utilizado al 0.5% mostrando buenos resultados aún en seguimiento de 2 años, según Zhao y cols.¹⁷

En cuanto a efectos adversos Kachi y cols reportan depósitos corneales tras la utilización de ciclosporina tópica en pacientes con defectos epiteliales y lagrimales.¹⁸ Así también sistémicamente se han reportado edemas de papila y otras alteraciones neurológicas, como explican Avery y cols. en un paciente con trasplante de médula ósea.¹⁹

Volviendo al tratamiento en general de la conjuntivitis alérgica, el quirúrgico se reserva para úlceras en escudo muy profundas, defectos epiteliales persistentes que tiendan hacia el adelgazamiento, o bien crioblación a papilas gigantes.

OBJETIVOS:

Estudiar el comportamiento de pacientes con conjuntivitis alérgicas con baja respuesta a tratamiento convencional (manejo con lubricantes, vasoconstrictores, antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos, esteroides o combinaciones de éstos por más de 3 meses), utilizando dos concentraciones diferentes de Ciclosporina “A” tópica.

JUSTIFICACIÓN:

La conjuntivitis representa un gran porcentaje de la consulta oftalmológica general, de éstas la de tipo alérgico constituye a un grupo de pacientes que presentan recurrencias frecuentes, tratamientos largos y costos de difícil seguimiento. Es necesario encontrar un mejor plan de tratamiento para evitar las recurrencias así como las complicaciones tardías en éstos pacientes.

HIPÓTESIS:

La aplicación tópica de Ciclosporina A en pacientes con conjuntivitis alérgica con baja respuesta a tratamiento convencional (manejo con lubricante, vasoconstrictores, antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos, esteroides o combinaciones de éstos por más de 3 meses) es un método eficaz de control de la enfermedad.

HIPÓTESIS NULA:

La aplicación tópica de Ciclosporina A en pacientes con conjuntivitis alérgica con baja respuesta a tratamiento convencional no resulta eficaz en el control de la enfermedad.

LINEAMIENTOS ÉTICOS:

Este trabajo fue realizado siguiendo los acuerdos establecidos en las reuniones de Nuremberg y Helsinki para experimentación en seres humanos. Previa autorización y firma de las cartas de consentimiento informado por parte de los pacientes. En caso de ser paciente menor de edad se solicitó la firma de uno de los padres o el tutor. Se muestra la misma en el Anexo I

No existe ningún lazo comercial entre el autor y colaboradores del protocolo con algún laboratorio farmacéutico, para la realización del estudio.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, longitudinal, con pacientes de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, I.A.P., con Diagnóstico de Conjuntivitis Alérgica, que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

- Criterios de Inclusión: pacientes mayores de 3 años de edad con cuadro agudo o crónico-agudizado, con baja respuesta a tratamiento convencional (manejados con lubricantes, vasoconstrictores, antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos, esteroides o combinaciones de éstos por más de 3 meses).
- Criterio de Exclusión: pacientes del sexo femenino en estado grávido y/o en periodo de lactancia; menores de 3 años; pacientes con hepatopatías.
- Criterios de Eliminación: pacientes que no se apegaran al tratamiento establecido, presentaran intolerancia al mismo o que no cumplieran con un seguimiento mínimo de un mes.

Previo consentimiento informado del paciente a tomar parte en el estudio, se formaron Tres grupos: I) Conjuntivitis Primavera o Perene, II) Queratoconjuntivitis Vernal, y III) Queratoconjuntivitis Atópica. Los pacientes con tratamientos previos se manejaron con lubricantes (Alcohol Polivinílico) por 1 semana ,1 gota cada 3 hrs, antes de iniciar el estudio. Posteriormente se inició el tratamiento con Ciclosporina “A”al 1 o 2%, a razón de 1 gota cada 6 hrs por 1 semana, cada 8 hrs la segunda semana y a partir de la 3ª semana cada 12 hrs. Además de Alcohol Polivinílico cada 3 hrs durante todo el tratamiento. Se designó de manera alterna la concentración de medicamento que utilizaría cada paciente.

Utilizamos Ciclosporina A (Sandimmun Neoral) de Laboratorios Novartis 100mg/ml diluida al 0.2% (2mg/ml) con Alcohol Polivinílico (Lagrifilm plus) de Laboratorios Allergan. Dicha preparación se realizó en nuestro Hospital. Además se utilizó Ciclosporina A (Modusik A) de Laboratorios Sophia al 0.1% (1mg/ml).

La recopilación de datos se realizó de acuerdo a un formato (Anexo II), interrogando síntomas y verificando signos semanalmente, llevando además un registro fotográfico de cada visita. Los síntomas valorados fueron: ardor y dolor ocular, fotofobia, lagrimeo, prurito y, sensación de cuerpo extraño. Los signos fueron: edema palpebral, hiperemia conjuntival, papilas, queratitis punteada superficial y, presencia de puntos de Trantas. Todos calificándose como ausentes (0), leves (1), moderados (2), y severos (3), salvo los puntos de trantas que se clasificaron como ausentes(0) y presentes (2).

Cabe mencionar que la comparación de signos fue realizada con estándares: el edema palpebral según los tercios afectados; la hiperemia conjuntival con las fotos de referencia (Anexo III); las papilas según los tercios de afección del tarso: 1/3 superior, hasta el 1/3 medio, y total (3/3) o gigantes (papilas de más de 0.3mm de diámetro). La queratitis punteada superficial (QPS) según los tercios afectados y la presencia o no de los puntos de Trantas.

En base a éstas calificaciones podemos mencionar que en cuanto a la sintomatología, un paciente con “0” puntos se encuentra asintomático, mientras que “18” puntos es lo máximo. Arbitrariamente podemos inferir que menos de “6” puntos es sintomatología leve, entre “7” y “12” es moderada y de “13” a “18” es severa.

Por lo referente a los signos “0” puntos no presenta alteración y “15” puntos es lo máximo. También podemos mencionar arbitrariamente que pacientes con menos de “5” puntos presentan alteraciones leves, “6” a “10” son moderadas y “11” a “15” son severas.

RESULTADOS :

Se incluyeron 15 pacientes con conjuntivitis alérgica, 5 del sexo masculino y 10 femeninos, con rango de edades de 9 a 47 años, con tiempo de seguimiento desde uno hasta cuatro meses. Estudiamos los 30 ojos, quedando clasificados: 8 ojos de 4 pacientes en el Grupo I: de Conjuntivitis Primavera o Perene; 16 ojos de 8 pacientes en el Grupo II: de Queratoconjuntivitis Vernal, y 6 ojos de 3 pacientes en el Grupo III: de Queratoconjuntivitis Atópica, como se muestra en la gráfica 2. Los pacientes manifestaron ardor al aplicarse el medicamento (ambas concentraciones) sobre todo las primeras dos semanas del tratamiento, posteriormente éste disminuyó, salvo en un paciente. Se eliminaron 2 pacientes: 1 del Grupo II por intolerancia al medicamento (al 0.1%) y 1 del Grupo III por recomendación del endocrinólogo, a las 5 semanas y 4 meses respectivamente, por lo que sí fueron considerados dentro de los resultados del 1er mes de estudio. Quedando eliminados para los reportes subsecuentes.

De manera global podemos mencionar que de los efectos adversos del medicamento, los pacientes sólo presentaron ardor al aplicarlo. El promedio de la sintomatología y signos iniciales fue de “10.6” y “7.3” puntos, considerándolas moderadas ambas. Al mes las calificaciones correspondieron a “4.7” y “4.8” respectivamente, considerándolas leves tanto a la sintomatología como a los signos. Lo cual representa mejoría y se muestra en la tabla 1 y gráfica 1.

Hablando específicamente de cada grupo, en el número I de Conjuntivitis Primavera Estacional o Perene tenemos 8 ojos con seguimiento mínimo de 1 mes y máximo de 2.5 meses (tabla 2). Encontramos sintomatología moderada de “7.5” puntos con mejoría arriba del 50% al mes con “1.5” puntos, considerándola leve, sobretodo en el prurito y el lagrimeo. En cuanto a los signos la mejoría no es tan abrumadora ya que se mantiene como leve en ambas, de “4.7” a “2.7” puntos, como se muestra en la tabla 5. Comparando ambas concentraciones de ciclosporina, presentó mejor respuesta la de 1 mg/ml, sobretodo en la sintomatología, como se puede apreciar en los resultados de las tablas 6 y 7.

En el Grupo II de Queratoconjuntivitis Vernal tenemos: 16 ojos de 8 pacientes con seguimiento mínimo de 1 mes y máximo de 3 meses (tabla 8). Aquí encontramos buena respuesta en la sintomatología sobre todo en ardor ocular y prurito, salvo el paciente # 8. La sintomatología se mantuvo como moderada al mes, mejorando de “12” a “6.2” puntos. En cuanto a los signos, la queratitis punteada superficial presenta mejoría al mes, y pasan de signos moderados (8.6 puntos) a leves (con 5.6 puntos), como se observa en la tabla 11. Si comparamos ambas ciclosporinas encontramos que la de 1 mg/ml mejoró la sintomatología de severa a moderada y los signos se mantiene moderados (tabla 12). Estos cambios son mas notorios en la Ciclosporina “A” al 0.2%. con mejoría de moderados a leves en ambos parámetros, como se muestra en la tabla 13. El paciente que resultó eliminado a las 5 semanas no toleró la ciclosporina al 0.2%, ya que ésta le provocó mucho ardor.

En el Grupo III de Queratoconjuntivitis Atópica tenemos 6 ojos de 3 pacientes con seguimiento mínimo de 1 mes y máximo de 4 meses (tabla 14), con cambios favorables en la sintomatología de moderada “11” puntos a leve “5” puntos, en cuanto al lagrimeo y el prurito. Los signos muestran pocos cambios con 1 mes de evolución, de moderados a leves “7.3” a “5.6” respectivamente con discreta mejoría en el edema palpebral (tabla 17). En las tablas 18 y 19 podemos observar mejor respuesta en la ciclosporina al 0.1%, con mejoría en la sintomatología de severa a leve y los signos de moderados a leves, mientras que la de 0.2% los síntomas van de moderados a leves y los signos se mantienen en moderados. La paciente a quien se le suspendió el tratamiento tenía un diagnóstico de Adrenoleucodistrofia e Insuficiencia Renal, aunque presentaba buena evolución a los 4 meses de seguimiento, se solicitó la suspensión del tratamiento por parte del servicio de endocrinología.

En las gráficas 3 y 4 comparamos las respuestas de manera global (promedio) entre los tres grupos, resultando más evidente la mejoría en la sintomatología del grupo I, y la respuesta muy similar entre los grupos II y III tanto en síntomas como en signos. En la gráfica 5 comparamos las dos concentraciones de ciclosporina en los grupos I y II (que tienen mas ojos) siendo mejor la respuesta de la ciclosporina al 0.1% en el grupo I y la del 0.2% en el grupo II.

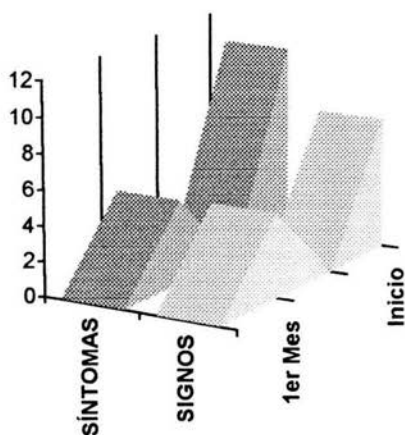
TABLAS Y GRÁFICAS :

RESPUESTA GLOBAL DE 30 OJOS DE PACIENTES CON CONJUNTIVITIS ALÉRGICA MANEJADOS CON CICLOSPORINA "A".

Tabla 1. Respuesta promedio global de los 30 ojos.

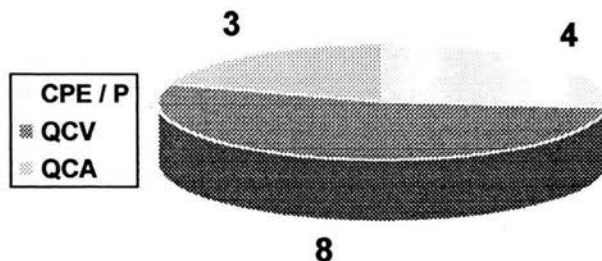
Conj. Alérgica	1er Día	1ª Semana	1er Mes
SÍNTOMAS	10.6	6.8	4.7
SIGNOS	7.3	6.2	4.8

Gráfica 1



Gráfica 2. PACIENTES POR GRUPO:

CPE/P – Conjuntivitis Primavera Estacional o Perene, QCV – Queratoconjuntivitis Vernal y QCA – Queratoconjuntivitis Atópica



GRUPO I Conjuntivitis Primavera Estacional o Perene.

Tabla 2. Pacientes del grupo I.

Pacientes	Seguimiento	Ciclosporina en mg/ml
1	1 mes	2
2	1 mes	1
3	2.5 meses	1
4	1.5 meses	2

Respuesta de los ojos más representativos del grupo:

Tabla 3. OD del Paciente 1

SÍNTOMAS	1er Día	1ª Semana	1er Mes
Ardor Ocular	2	1	2
Dolor Ocular	0	0	0
Fotofobia	0	0	0
Lagrimeo	0	0	0
Prurito	3	1	1
Sens. Cpo. Extraño	3	1	0
TOTAL	8	3	3
SIGNOS			
Edema Palpebral	1	0	0
Hiperemia Conjuntival	2	2	2
Papilas	1	1	0
Queratitis Punteada Supf.	2	1	1
Puntos de Trantas	0	0	0
TOTAL	6	4	3

Tabla 4. OI del Paciente 2

SÍNTOMAS	1er Día	1ª Semana	1er Mes
Ardor Ocular	2	2	0
Dolor Ocular	1	1	0
Fotofobia	2	1	0
Lagrimeo	2	0	0
Prurito	3	0	0
Sens. Cpo. Extraño	1	1	0
TOTAL	11	5	0
SIGNOS			
Edema Palpebral	0	0	0
Hiperemia Conjuntival	2	1	1
Papilas	2	1	1
Queratitis Punteada Supf.	0	0	0
Puntos de Trantas	0	0	0
TOTAL	4	2	2

RESPUESTA GLOBAL DEL GRUPO I

Tabla 5 Grupo I, respuesta global.

GRUPO I	1er Día	1ª Semana	1er Mes
SÍNTOMAS	7.5	3.2	1.5
SIGNOS	4.7	3.7	2.7

Tabla 6 Grupo I, pacientes con ciclosporina al 0.1%

CsA 1mg/ml	1er Día	1ª Semana	1er Mes
SÍNTOMAS	8	3.5	0.5
SIGNOS	4.5	3.5	2.5

Tabla 7 Grupo I, pacientes con ciclosporina al 0.2%

CsA 2 mg/ml	1er Día	1ª Semana	1er Mes
SÍNTOMAS	7	3	2.5
SIGNOS	5	4	3

GRUPO II Queratoconjuntivitis Vernal.

Tabla 8. Pacientes del grupo II.

Pacientes	Seguimiento	Ciclosporina en mg/ml
5	1 mes	2
6	1 mes	1
7	1 mes	1
8	3 meses	2
9	2 meses	2
10	1 mes	1
11	1.5 meses	2
12	5 semanas *	1

* Suspendió el tratamiento.

Respuesta de los ojos mas representativos del grupo:

Tabla 9. OI del Paciente 7

SÍNTOMAS	1er Día	1ª Semana	1er Mes
Ardor Ocular	1	0	0
Dolor Ocular	1	0	0
Fotofobia	3	2	1
Lagrimeo	3	2	1
Prurito	3	2	1
Sens. Cpo. Extraño	2	2	1
TOTAL	13	8	4
SIGNOS			
Edema Palpebral	1	0	0
Hiperemia Conjuntival	3	2	1
Papilas	3	2	2
Queratitis Punteada Supf.	1	0	0
Puntos de Trantas	0	0	0
TOTAL	8	4	3

Tabla 10. OD del Paciente 8

SÍNTOMAS	1er Día	1ª Semana	1er Mes
Ardor Ocular	2	1	1
Dolor Ocular	0	0	1
Fotofobia	2	2	1
Lagrimeo	1	0	1
Prurito	3	2	1
Sens. Cpo. Extraño	2	1	1
TOTAL	10	6	6
SIGNOS			
Edema Palpebral	1	1	0
Hiperemia Conjuntival	3	3	2
Papilas	3	2	2
Queratitis Punteada Supf.	1	0	0
Puntos de Trantas	0	0	0
TOTAL	8	6	4

RESPUESTA GLOBAL DEL GRUPO II

Tabla 11. Grupo II, respuesta global.

GRUPO II	1er Día	1ª Semana	1er Mes
SÍNTOMAS	12	7.7	6.2
SIGNOS	8.6	7.3	5.6

Tabla 12. Grupo II, pacientes con ciclosporina al 0.1%

CsA 1 mg/ml	1er Día	1ª Semana	1er Mes
SÍNTOMAS	13.2	10.2	7.5
SIGNOS	8.7	8	6.5

Tabla 13. Grupo II, pacientes con ciclosporina al 0.2%

CsA 2 mg/ml	1er Día	1ª Semana	1er Mes
SÍNTOMAS	10.7	5.2	5
SIGNOS	8.5	6.7	4.7

GRUPO III Queratoconjuntivitis Atópica.

Tabla 14. Pacientes del grupo III.

Pacientes	Seguimiento	Ciclosporina en mg/ml
13	4 meses *	2
14	1 mes	2
15	1 mes	1

* Suspendió el tratamiento.

Respuesta de los ojos mas representativos del grupo:

Tabla 15. OD del Paciente 13

SÍNTOMAS	1er Día	1ª Semana	1er Mes
Ardor Ocular	2	2	2
Dolor Ocular	1	1	1
Fotofobia	2	1	0
Lagrimeo	2	1	0
Prurito	3	1	0
Sens. Cpo. Extraño	2	2	2
TOTAL	12	8	5
SIGNOS			
Edema Palpebral	2	1	1
Hiperemia Conjuntival	3	3	3
Papilas	2	2	2
Queratitis Punteada Supf.	1	0	0
Puntos de Trantas	2	2	2
TOTAL	10	8	8

Tabla 16. OI del Paciente 15

SÍNTOMAS	1er Día	1ª Semana	1er Mes
Ardor Ocular	2	1	1
Dolor Ocular	2	1	0
Fotofobia	2	1	1
Lagrimeo	2	1	0
Prurito	3	2	2
Sens. Cpo. Extraño	2	1	1
TOTAL	13	7	5
SIGNOS			
Edema Palpebral	2	1	1
Hiperemia Conjuntival	2	2	1
Papilas	1	1	1
Queratitis Punteada Supf.	2	1	1
Puntos de Trantas	0	0	0
TOTAL	7	5	4

RESPUESTA GLOBAL DEL GRUPO III

Tabla 17. Grupo III, respuesta global.

GRUPO III	1er Día	1ª Semana	1er Mes
SÍNTOMAS	11	9	5
SIGNOS	7.3	6.3	5.6

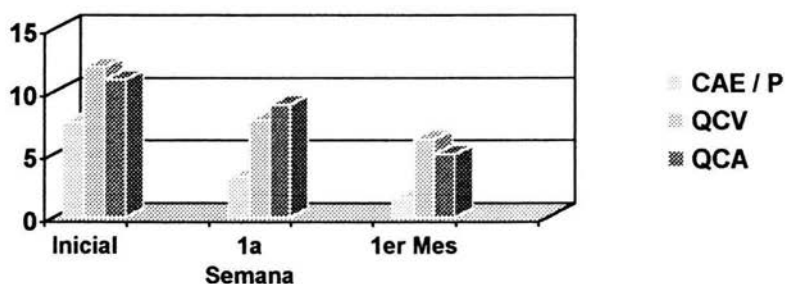
Tabla 18. Grupo III, pacientes con ciclosporina al 0.1%

CsA 1 mg/ml	1er Día	1ª Semana	1er Mes
SÍNTOMAS	13	7	5
SIGNOS	7	5	4

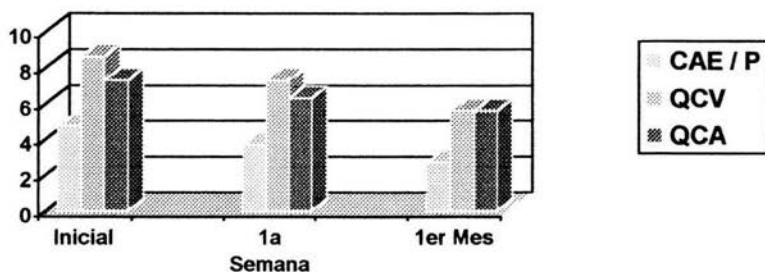
Tabla 19. Grupo III, pacientes con ciclosporina al 0.2%

CsA 2 mg/ml	1er Día	1ª Semana	1er Mes
SÍNTOMAS	10	10	5
SIGNOS	7.5	7	6.5

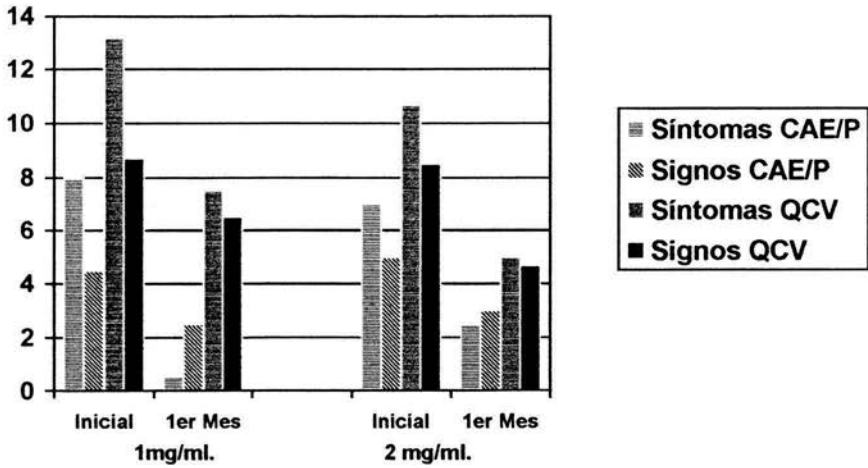
Gráfica 3. CAMBIOS EN LA SINTOMATOLOGÍA



Gráfica 4. CAMBIOS EN LOS SIGNOS



**Gráfica 5. COMPARACION ENTRE AMBAS
CICLOSPORINAS**



DISCUSIÓN :

El tratamiento de las conjuntivitis alérgicas sigue siendo controvertido, el hecho de no saber con precisión el mecanismo por el que se producen. Están bien diferenciados los cuatro grupos de conjuntivitis alérgicas, siendo la conjuntivitis primaveral estacional o perene caracterizada por una reacción de hipersensibilidad tipo I, y la conjuntivitis papilar gigante mediada por reacción tipo IV. Las otras dos: la queratoconjuntivitis vernal y la atópica parecen tener ambos mecanismos, tanto reacción tipo I como IV. Pero lo que está bien claro es que en los cuatro tipos ya sean procesos agudos o crónicos, presentan: una sensibilización antigénica, reacción alérgica mediada por activación de la unión de mastocitos e IgE; inflamación conjuntival con presencia de eosinófilos; la presencia de linfocitos (con perfil de producción de citocinas TH₂) e hiperreactividad de la conjuntiva.

En la actualidad se manejan lubricantes y estabilizadores de mastocitos para la conjuntivitis primaveral, para la queratoconjuntivitis vernal y atópica se consideran muchos más factores sistémicos, por lo que la gama abarca desde lubricantes, AINES, antihistamínicos, estabilizadores de mastocitos, esteroides e inmunosupresores. Mismo caso para la conjuntivitis papilar gigante donde está muy perfilada la respuesta celular tardía. En estudios realizados encontramos que la Ciclosporina A, ha sido utilizada en los cuatro tipos de conjuntivitis mostrando buen resultado aún en concentraciones bajas de 0.05%, pero siempre mostrando recidiva al finalizar el tratamiento. Los efectos adversos son dosis dependientes, se han reportado nefrotoxicidad, hepatotoxicidad principalmente, pero también como todo inmunosupresor se asocian sobreinfecciones, mismas que no hemos observado en nuestro estudio. Las respuestas encontradas hasta el momento han sido satisfactorias, sólo un paciente resultó intolerante a la ciclosporina (solución al 2%), mientras que la solución al 0.1% no ha tenido intolerancias, manteniendo resultados similares.

De los 30 ojos estudiados 93.3% presentaron buena tolerancia al tratamiento. De manera global podemos observar una mejoría en la sintomatología desde la primera semana

hasta en 35% de los casos, aumentando al mes hasta en 55%. Sin embargo no podemos dejar de lado que tratamos con una patología compleja que no obedece a un solo mecanismo fisiopatológico. Comentamos anteriormente que se puede subdividir la conjuntivitis alérgica en 4 entidades bien definidas. En nuestro trabajo estudiamos 3 de ellas. En cuanto al grupo I de Conjuntivitis alérgica estacional o perene encontramos mejoría en los síntomas cercano al 57% desde la primera semana , y de 80% al mes; siendo más evidente en la concentración de 1 mg/ml (con mejoría al mes de 93%). Los signos que resultan un parámetro mas medible presentan mejoría al mes de 42%. A primera vista no resulta lógico por el mecanismo de acción de la Ciclosporina A, sin embargo sabemos que interviene a nivel conjuntival en las células presentadoras de antígenos, además de favorecer la producción de mucina de las células caliciformes y la ya estudiada mejoría en la producción de lágrima por la glándula correspondiente. Esto favorecería el barrido de los antígenos o la dilución de los mismos, disminuyendo así las manifestaciones de la enfermedad.

En los pacientes con queratoconjuntivitis vernal, los síntomas mejoran 35% desde la primera semana, hasta 48% al mes. Siendo mejor la respuesta con la concentración de 2 mg/ml, con mejoría al mes de 53%. Los signos mejoran 44% al mes con ésta misma concentración. Creemos que el tiempo no es suficiente para valorar cambios más palpables por el paciente, pero sí es evidente que la concentración de 2 mg/ml resultó mejor que a 1 mg/ml. En éste tipo de conjuntivitis el mecanismo fisiopatológico es más complejo y parece ser que aunque la ciclosporina interviene en él, ya sea bloqueando a las células presentadoras de antígenos, inhibiendo a la IL-2, a los linfocitos CD4 e indirectamente la producción de inmunoglobulinas; deben haber otra vía por la cual persiste la inflamación. Esto es más evidente en el Grupo III de queratoconjuntivitis atópica, donde la afección tiene un componente sistémico, mas allá de la afección ocular local. De esta forma la mejoría en los ojos de pacientes del grupo III es de hasta 54% en los síntomas al mes, pero tan sólo de 23% en los signos. Además contrariamente a lo esperado resultó mejor la respuesta con la concentración de 1 mg/ml.

Aún así éstos son resultados preliminares, quedando pendiente dar mayor seguimiento para poder determinar si en realidad es la concentración la que es efectiva o es cuestión de tiempo para que el organismo pueda estabilizarse. La mayoría de reportes de la literatura tienen seguimientos cuando menos de 6 meses, por lo que ésta sería nuestra siguiente meta, además de incrementar la muestra para poder realizar un análisis estadístico.

CONCLUSIÓN :

La Ciclosporina "A" resulta beneficiosa en el tratamiento de conjuntivitis alérgicas rebeldes a tratamiento con un seguimiento a corto plazo, siendo el grupo de las conjuntivitis alérgica estacional o perene el de mejor respuesta al mes de iniciado.

La conjuntivitis alérgica presenta una gran variedad de mecanismos fisiopatológicos, la ciclosporina puede actuar en algunos de ellos, esto puede ser tomado en cuenta en pacientes de baja respuesta a tratamientos convencionales en los cuales podremos implementar éste tratamiento. Se debe aumentar la muestra, así como dar mayor seguimiento al estudio para obtener resultados más concluyentes.

ANEXO I

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Comité de Ética del Hospital de la Luz

Presente.

Mediante la presente declaro que he sido informado que padezco una enfermedad llamada CONJUNTIVITIS ALERGICA, padecimiento que puede ser tratado de diferentes maneras, por lo que a partir de éste momento ACEPTO participar de manera voluntaria en el protocolo de investigación llavado a cabo en la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, I.A.P.; que consiste en la administración tópica de Ciclosporina A. He sido informado de las ventajas, así como de los efectos adversos del uso de éste medicamento.

Acepto los términos del mismo protocolo y se que de no continuar en él, se me seguirá atendiendo de igual forma, nunca se negará la atención y podré abandonar el protocolo cuando lo decida.

Nombre:

Firma del paciente o tutor:

Fecha:

ANEXO II

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

PROTOCOLO: Ciclosporina A Tópica en el manejo de la Conjuntivitis Alérgica.
RESPONSABLES: Dr. Pablo de la Cruz Velasco Ramos, Dr. Oscar Baca Lozada, Dra. Regina Velasco Ramos y Dra. Dalia Viggiano Austria.

DATOS DEL PACIENTE:

Nombre: _____ No. Expediente: _____
Edad: _____ Sexo: _____ Fecha de Ingreso: _____
Domicilio: _____ Teléfono: _____

ANTECEDENTES:

Grupo Étnico: Hispano (), Caucásico (), Asiático (), Negro (), Otro ()

Ocupación: _____

Lugar de Residencia: _____

Convivencia con Animales: _____

Historia de Asma / Rinitis / Dermatitis / Usuario de Lente de Contacto : _____

Alergias a Medicamentos: Si (), No () ¿Cuáles? _____

Padecimientos de Vías Aéreas Superiores: Si (), No () ¿Cuáles? _____

Tiempo de Evolución del Cuadro Actual: _____

Tratamientos Previos: _____

EXPLORACION OFTALMOLOGICA:

Tipo de Conjuntivitis Alérgica: QCV (), Perene (), Atópica (), Papilas Gigantes ().

Tratamiento: Ciclosporina A 1% (), 2% ().

1er Día
OD / OI

1a Semana
OD / OI

2a Semana
OD / OI

1er Mes
OD / OI

FOTOGRAFIAS: _____

SÍNTOMAS:

Lagrimo: _____

Ardor ocular: _____

Prurito: _____

Dolor: _____

Fotofobia: _____

SCE: _____

Observaciones: _____

SIGNOS:

Edema Palpebral: _____

Hiperemia Conjuntival: _____

Papilas: _____

QPS: _____

Pts. de Trantas: _____

Otro: _____

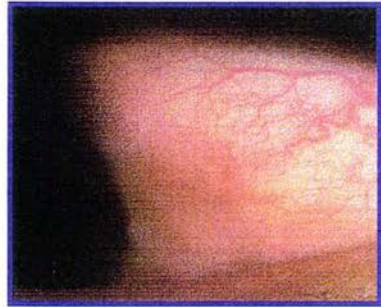
ANEXO III

FOTOS DE REFERENCIA PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA HIPEREMIA CONJUNTIVAL.

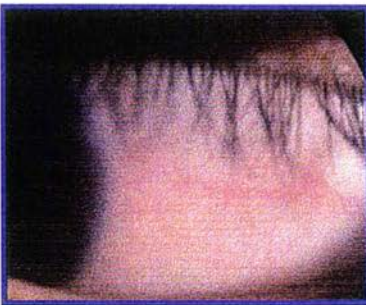
AUSENTE = 0



MODERADA = 2



LEVE = 1



SEVERA = 3



ANEXO IV

FOTOS DE PACIENTES DEL PROTOCOLO.



Fig. 1

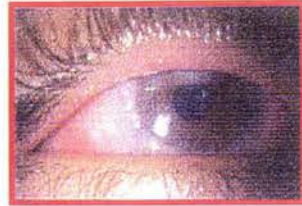


Fig. 2

En la figura 1 se puede apreciar una úlcera en escudo del OD de la paciente 14, con diagnóstico de Queratoconjuntivitis Atópica. En la figura 2 observamos las papilas limbales y el pseudogerontoxón del OD de la paciente 11 con diagnóstico de Queratoconjuntivitis Vernal.



Fig. 3

En la figura 3 se observa el cuadro agudo de la paciente 6, con edema palpebral severo, lagrimeo e hiperemia conjuntival.



Fig. 4



Fig. 5

En las figures 4 y 5 podemos comparar las papilas tarsales leves del OI de la paciente 8, contra las papilas gigantes con Signo de Maxwell-Lyon de OD del paciente 5.

REFERENCIAS.

1. Nussenblatt R. Whitcup S. and Palestine A. Uveitis. Fundamentals and Clinical Practice. Ed. Mosby, 2ª Edición, 1996, E.U.A. Pp 16-17.
2. Zierhut M. and Scholote T. Differential Diagnosis of Allergic Ocular Disorders. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1999; 77: 26-29.
3. Collum L.M.T. Vernal Keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1999; 77: 14-16.
4. Katelaris C. Giant Papillary Conjunctivitis – A Review. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1999; 77: 17-20.
5. Aguilar A. Estudio Comparativo de la Eficiencia Clínica y la Tolerancia en el Manejo de Conjuntivitis Alérgica Estacional con Clorhidrato de Olopatadina 0.1% versus Fumarato de Ketotifeno 0.05%. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2000; 78: 52-55.
6. Santos C., Huang A., Abelson M. et al. Efficacy of Lodoxamide 0.1% Ophthalmic Solution in Resolving Corneal Epitheliopathy Associated with Vernal Keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 1994; 117: 488-497.
7. Diasio R. y LoBuglio A. Inmunomoduladores: Fármacos Inmunosupresores e Inmunoestimulantes. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ed. McGraw-Hill Interamericana, 9ª Edición, 1996 México. Pp. 1371-1387.
8. Gregg J. Berdy. The Effects of Systemic Medication on Ocular Allergic Disease. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2000; 78: 26-31.
9. Bebe Ezra D., Pe'er J., Brodsky M., et al. Cyclosporina Eyedrops for the Treatment of Severe Vernal Keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 1986; 101: 278-282.
10. Secchi A., Tognon S. and Leonardi A. Topical Use of Cyclosporine in the Treatment of Vernal Keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 641-645.
11. Abu El-Asrar A., Tabarra K., Geboes K., et al. An Immunohistochemical Study of Topical Cyclosporine in Vernal Keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 1996; 121: 156-161.

12. Whitcup S., Chan C., Luyo D., et al. Topical Cyclosporine Inhibits Mast Cell-Mediated Conjunctivitis. *Invest Ophthalmol & Visual Science* 1996; 37: 2686-2693.
13. Hoang-Xuan T., Prisant O., Hannouche D., et al. Systemic Cyclosporine A in Severe Atopic Keratoconjunctivitis. *Ophthalmol.* 1997; 104: 1300-1305.
14. Palmer S., Bowen P. and Green K. Tear Flow in Cyclosporine Recipients. *Ophthalmol.* 1995; 102: 118-121.
15. Moore C., McHugh J., Thorne J., et al. Effect of Cyclosporine on Conjunctival Mucin in a Canine Keratoconjunctivitis Sicca Model. *Invest Ophthalmol & Visual Science* 2001; 42: 653-659.
16. Daya S. and Ilari L. Living Related Conjunctival Limbal Allograft for the Treatment of Stem Cell Deficiency. *Ophthalmol.* 2001; 108: 126-134.
17. Zhao J. and Jin X. Local Therapy of Corneal Allograft Rejection with Cyclosporine. *Am J Ophthalmol.* 1995; 119: 189-194.
18. Kachi S., Hirano K., Takesue Y., et al. Unusual Corneal Deposit After the Topical Use of Cyclosporine as Eyedrops. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130: 667-669.
19. Avery R., Jabs D., Wingard J., et al. Optic Disc Edema after Bone Marrow Transplantation, Possible Role of Cyclosporine Toxicity. *Ophthalmol.* 1991; 98: 1294-1301.