

11234



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y TOLERANCIA DE LA N-ACETILCISTEINA VS CICLOSPORINA TOPICA EN EL TRATAMIENTO DEL OJO SECO

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA
P R E S E N T A :
DRA. ILKA ESTHER MARIA DE OBALDIA FARUGGIA

ASESORA: DRA. GUADALUPE TENORIO GUAJARDO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENCOMIENDA



MEXICO, D.F.

AGOSTO DE 2005

m348117



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

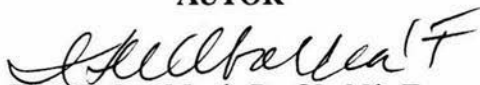
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y TOLERANCIA DE
LA N-ACETILCISTEÍNA VS CICLOSPORINA TÓPICA EN EL
TRATAMIENTO DEL OJO SECO**

AUTOR



Dra. Ilka Esther María De Obaldía Faruggia



TUTOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR

Dra. Guadalupe Tenorio Guajardo
Jefe del Servicio de Oftalmología



**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

AGRADECIMIENTO

A mi madre, por todo su amor, apoyo y comprensión a lo largo de mi vida.

A mi padre, quien en todo momento fue mi mejor ejemplo y se que desde el cielo está siempre conmigo.

Al amor de mi vida, por ser mi fortaleza y pilar para lograr mis objetivos.

A mi maravilloso suegro por brindarme su mano cada vez que la necesité.

A la Dra. Guadalupe Tenorio G. por haber sido mi maestra, tutora de esta tesis y haberme ofrecido su valiosa cooperación para que culminara esta etapa de mi carrera.

A mis profesores de la especialidad por transmitirme sus experiencias y conocimientos.

A mis amigos por brindarme su sincera amistad y consideración

ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	5
ANTECEDENTES	9
ESTUDIO CLÍNICO	
Planteamiento del problema	16
Justificación	16
Hipótesis	16
Objetivos	17
Diseño de estudio	17
Material y Método	18
Criterios de Inclusión	18
Criterios de Exclusión	20
Variables analizadas	21
Procedimientos	21
Análisis estadístico y de bioseguridad	22
Recursos	23
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	32
TABLAS , GRÁFICAS	33
REFERENCIAS	42
ANEXOS	45

RESUMEN ESTRUCTURADO

ANTECEDENTES:

En muchos pacientes con Ojo Seco existe una señal autoinmune que provoca que las células T ataquen a la glándula lagrimal y en respuesta se secretan mediadores inflamatorios que afectan la superficie ocular. La ciclosporina A inmunomodula la reacción inflamatoria inhibiendo a las células T. La acetilcisteína reduce las uniones moleculares de las colagenasas, es antioxidante e inhibe la acción del factor-kB reduciendo las reacciones de hipersensibilidad de contacto e irritantes. Ambos tratamientos son utilizados para esta patología.

JUSTIFICACIÓN:

Existe una alta prevalencia de ojo seco y la poca mejoría de los signos y síntomas con los sustitutos de la lágrima, por lo que proponemos a la acetilcisteína como terapia para el Ojo Seco, por su efecto antioxidante, repitelizante y mucolítico, además de la buena tolerancia con la aplicación de gotas de acetilcisteína al 10%.

HIPÓTESIS:

Hipótesis de trabajo: los ojos de los pacientes con signos y síntomas de ojo seco presentarán mejoría a las 4 semanas de recibir una gota de acetilcisteína

al 10% 4 veces al día en comparación con la ciclosporina tópica . Hipótesis nula : los ojos de los pacientes con ojo seco no tendrán mejoría de los signos y síntomas con la aplicación de la acetilcisteína al 10% 4 veces al día.

OBJETIVO:

Demostrar la eficacia y tolerancia de la aplicación ocular tópica de acetilcisteína al 10% en pacientes con síndrome de ojo seco, comparada con la ciclosporina de uso comercial para aplicación tópica.

DISEÑO DE ESTUDIO:

Se trata de un estudio experimental, comparativo, ciego simple, longitudinal que se realizó en la consulta externa del Servicio de Oftalmología del Hospital General de México de mayo a julio de 2005.

El tamaño de la muestra fue de 40 pacientes, 23 para el grupo de estudio de acetilcisteína al 10% y 17 pacientes para el grupo control que recibieron ciclosporina tópica. Ambos medicamentos se aplicaron 4 veces al día por 4 semanas. Los grupos de pacientes se designaron al azar.

RESULTADOS:

Este estudio se inició con 52 pacientes de acuerdo al cálculo de muestra, sin embargo se eliminaron 12 pacientes (no toleraron el medicamento) , resultando 17 con ciclosporina y 23 con acetilcisteína (no acudieron a la última revisión). El rango de edad de la mayoría de los pacientes de ambos

grupos eran encontraban entre los 40 y 50 años , y pertenecían al género femenino. El grado de ojo seco mejoró un nivel con ambos tratamientos (tabla y gráfica No 1). El puntillero corneal y la prueba de Schirmer mejoraron más con acetilcisteína que con ciclosporina (tabla y gráfica No 2,3). Todos los pacientes al inicio del estudio presentaron tiempos de ruptura lagrimal alterada y sensación de cuerpo extraño que se mantuvieron hasta el final en el grupo de ciclosporina, pero mejoraron en el grupo de acetilcisteína. (tabla y gráfica 5, 6). En ambos grupos la afección sistémica predominante fue la artritis reumatoide (Gráfica No 7.). Los pacientes que utilizaron acetilcisteína no se quejaron de efectos adversos a diferencia del grupo de ciclosporina. (tabla y gráfica No 10). Utilizamos la prueba de Chi cuadrado para comparar el éxito – fracaso de los medicamentos.

DISCUSIÓN:

El estudio comparó la eficacia y tolerancia de la aplicación ocular tópica de acetilcisteína al 1% en pacientes con síndrome de ojo seco, con la aplicación tópica de ciclosporina de uso comercial. Igual que la literatura comprobamos que la edad de los pacientes con esta patología comprende a mayores de 40 años, y que está asociado generalmente a enfermedades autoinmunes. A pesar de que se ha comprobado el uso de de ambos medicamentos como

tratamiento de esta entidad, los pacientes tienen mayor grado de tolerancia a la acetilcisteína.

CONCLUSIONES

El Síndrome de ojo seco representa un gran porcentaje de los pacientes que acuden a la consulta de oftalmología. Encontramos que la utilización de la acetilcisteína como tratamiento fue realmente efectiva en el alivio de síntomas y signos; además de que la acetilcisteína en su preparación al 10% demostró ser efectiva y bien tolerada por los pacientes, y no se presentaron efectos adversos secundarios a este medicamento.

ANTECEDENTES:

SINDROME DE “OJO SECO”: El “ojo seco” o queratoconjuntivitis seca es un trastorno en donde la película lagrimal precorneal es deficiente, con el consecuente daño en los epitelios corneal y conjuntival.

La película lagrimal es una delgada capa de líquido que mide alrededor de siete micras de espesor; se compone de 3 elementos, la más externa expuesta al aire se compone de lípidos provenientes de las glándulas de Meibomio, la capa intermedia más gruesa se compone de lágrimas acuosas provenientes de las glándulas lagrimales accesorias situadas en el párpado superior. La capa más interna está formada por mucina producida por las células caliciformes de la conjuntiva y es la que permite que la capa acuosa permanezca intacta sobre la superficie corneal.

El síndrome de ojo seco incluyendo al Síndrome de Sjôgren, es la afección más frecuente en el ojo, se ha encontrado una prevalencia de 10 al 20%, en especial en pacientes adultos mayores. (1)

Las causas del ojo seco se enuncian en el siguiente Cuadro:

DEFICIENCIA DE LÁGRIMA		
SIND. SJÖGREN	DEFICIENCIA SIN SJÖGREN	DEFICIENCIA
EVAPORATIVA		
ENFERMEDADES	Alácrima congénita	Lentes de contacto
ASOCIADAS	Injerto vs huesped	
Artritis reumatoide	Virus inmunodeficiencia	
Lupus eritematoso		Obstrucción lagrimal
Generalizado		(quemadura, pénfigo)

Entre los antecedentes importantes para valorar ojo seco se encuentran: el uso de gotas de antibióticos, beta bloqueadores, conservadores de lágrimas artificiales. Enfermedades vasculares del colágeno, como artritis reumatoide y lupus eritematoso generalizado entre los más comunes (ver cuadro).

SÍNTOMAS DE “OJO SECO”: Los principales son: irritación, sensación de cuerpo extraño y sensibilidad a la luz. Por lo general son más frecuentes en la tarde o en las noches o bien en lugares secos o contaminados.

SIGNOS DE “OJO SECO”: Blefaritis por meibomitis, ruptura lagrimal rápida, menisco lagrimal con detritus y en casos más intensos, se observan filamentos mucoides. Puntilleo corneal interpalpebral de menor a mayor grado. En casos graves se desarrollan zonas periféricas de adelgazamiento corneal (síndrome de reblandecimiento corneal) que puede llegar a la perforación de la córnea.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:

Tinción con fluoresceína: se observa puntillero fino interpalpebral de grado variable.

Tiempo de ruptura lagrimal: menor de 10 segundos.

Tinción con rosa de bengala: tiñe células degeneradas de la conjuntiva antes que la fluoresceína.

Prueba de Schirmer: con anestesia la tira de papel se humedece a los 5 minutos o menos, entre 5-10 mm. En casos de “ojo seco” se considera anormal si no humedece el papel por lo menos 5 mm a los 5 minutos.

TRATAMIENTO: La base del tratamiento del ojo seco es principalmente con substitutos de la lágrima, como derivados de la hidroximetilcelulosa y el ácido hialurónico. Recientemente, la ciclosporina A en emulsión al 2% ha sido propuesta para mejorar la producción de lágrima al inhibir células T que intervienen en la reacción inflamatoria de la glándula lagrimal. (2,3) También se ha indicado la oclusión de puntos lagrimales, temporal o definitivamente.

ACETILCISTEÍNA: es el derivado N-acetil del aminoácido natural L-cisteína. Es un polvo blanco, cristalino con fuerte olor acético. Es soluble en

agua y en alcohol. Comercialmente se obtiene como solución acuosa de la sal sódica de la droga, la cual tiene menos color y más olor y sabor a ácido sulfúrico. La solución comercial se prepara con hidróxido de sodio teniendo un pH de 6 a 7.5. En cuanto a la estabilidad la acetilcisteína no abierta puede mantenerse en envases a temperatura de 15-30 °C, seguida de la exposición al aire las soluciones deben mantenerse en depósitos a 2-8°C para retardar la oxidación y deberá usarse en las siguientes 96 horas. La acetilcisteína es un agente reductor y es incompatible con agentes oxidantes, como metales sobre todo hierro y cobre o cuando se somete a autoclave. Se mantiene mejor en envases de plástico o vidrio.

Interacciones: es incompatible con soluciones que contengan anfotericina B, tetraciclinas, eritromicina o ampicilina. También es incompatible con tripsina, aceite ionizado y con el peróxido de hidrógeno.

Farmacología: tiene efecto mucolítico, probablemente porque reduce las uniones disulfuro de las mucoproteínas por una reacción de intercambio, formando una unión de disulfuro y un grupo sulfhidrilo. Esta acción es más acentuada en un pH de 7-9. La acetilcisteína no despolimeriza proteínas y no tiene acción sobre fibrina o tejidos vivos, su actividad no se afecta por el DNA.

Farmacocinética. Cuando se inhala, la acción de la acetilcisteína es inmediata, los residuos se absorben por el epitelio pulmonar y es desacetilado por el hígado, cuando se administra por vía oral para intoxicaciones por acetaminofén, se elimina por el tracto gastrointestinal.

Preparados comerciales para presentación oftálmica: las gotas pueden contener 2%, 5%, 10% o 20% de una solución al 20% mezcladas con hidroxipropil metilcelulosa. La preparación debe ajustarse al pH de 9 con 4% de hidróxido de sodio y prepararse asépticamente.

Reacciones adversas. Las principales reacciones adversas de la N-acetilcisteína con la vía de administración por inhalación incluyen rash cutáneo, náuseas, vómito, diarrea y reacciones anafilácticas. En un modelo experimental se aplicaron diferentes concentraciones de la acetilcisteína en epitelio corneal y conjuntival de conejo, las dosis altas de 0.1 cada 5 minutos por 2 horas o bien 3 gotas al 20% durante 15 minutos provocaron necrosis focal con descamación de células epiteliales e inflamación.

Desde 1968 se ha usado la cisteína para prevenir actividad colagenolítica en piel humana. Estudios previos, sin embargo, fracasaron para confirmar la eficacia de inhibir las colagenasas del epitelio corneal por concentraciones bajas. Hook y col. (5) hallaron que las colagenasas corneales fueron inhibidas por acetilcisteína y EDTA. La cisteína reduce las uniones

moleculares de las colagenasas. Teóricamente no debe usarse sobre el estroma de la córnea pues experimentalmente produce necrosis local y presencia de polimorfonucleares.

Efecto antioxidante. La N-acetilcisteína inhibe la acción de factor-kB, el cual promueve la transcripción de muchos genes, incluyendo al gen para el factor alfa de necrosis tumoral. Senaldi y Col. (7) demostraron que reduce las reacciones de hipersensibilidad de contacto e irritantes de la piel. Por otro lado se demostró que la acetilcisteína aplicada en gotas puede prevenir la ulceración corneal en caso de quemaduras por álcalis. (6).

FUTURO DE LA ACETILCISTEÍNA: La acetilcisteína puede ser el genobiótico ideal capaz de actuar directamente en procesos bioquímicos como resultado de su propio metabolismo. En el futuro podemos esperar efectos antioxidantes y quimioprotectores para utilizarlos en la terapia de células o tejidos específicos (9)

CICLOSPORINA A: Es un inmunomodulador derivado de un hongo que se ha usado para prevenir el rechazo después de transplantes de órganos, así como patologías de origen inmune. En modelos animales de ojo seco, ha demostrado efectividad en la reducción de la infiltración de linfocitos por facilitar la apoptosis de los linfocitos a nivel de la glándula lagrimal y la conjuntiva, mientras suprime la apoptosis de la glándula lagrimal y del

epitelio conjuntival contribuyendo a mejorar la inflamación existente y mejorando el estado clínico de los ojos secos de los perros afectados en los estudios experimentales (9,10). En los pacientes con ojos secos existe una señal autoinmune que provoca que las células T ataquen a la glándula lagrimal, en respuesta, el tejido empieza a secretar mediadores inflamatorios que afectan la superficie ocular. La ciclosporina A inmunomodula la reacción inflamatoria inhibiendo poderosamente a las células T. Debido a que los linfocitos permanecen en el organismo aproximadamente 110 días el tratamiento en estudio clínicos en humanos ha demostrado ser largo. (11). Por todo esto la ciclosporina A se ha considerado como tratamiento útil del ojo seco. Los estudios clínicos han demostrado que la emulsión oftálmica al 0.05%, 0.1%,0.2% y 0.4% son seguras, bien toleradas y efectivas para mejorar los signos y síntomas de pacientes con ojo seco moderados a severo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El ojo seco es la afección más frecuente en poblaciones mayores de 45 años y en mujeres, se asocia a enfermedades comunes como la artritis reumatoide, en donde se presenta por daño en las glándulas lagrimales por células T como una respuesta autoinmune. Actualmente el tratamiento consiste en substitutos de la lágrima que lubrican la córnea y la conjuntiva, sin embargo no reducen los filamentos mucosos ni reponen las células epiteliales, efectos que si tiene la acetilcisteína.

JUSTIFICACIÓN:

Debido a la alta prevalencia de ojo seco y la poca mejoría de los signos y síntomas con los sustitutos de la lágrima, proponemos a la acetilcisteína por su efecto antioxidante, reepitelizante y mucolítico, además de buena tolerancia con la aplicación de gotas de acetilcisteína al 10%.

HIPÓTESIS:

Hipótesis de trabajo: Los ojos de los pacientes con signos y síntomas de ojo seco presentarán mejoría a las 4 semanas de recibir una gota de acetilcisteína

al 10% 4 veces en el día en comparación con la ciclosporina tópica con la misma frecuencia de administración.

Hipótesis nula: Los ojos de los pacientes con ojo seco no tendrán mejoría de sus signos y síntomas, con la aplicación de acetilcisteína al 10%, 4 veces en el día.

OBJETIVO:

Demostrar la eficacia y tolerancia de la aplicación ocular tópica de acetilcisteína al 10% en pacientes con síndrome de ojo seco, comparada con la ciclosporina de uso comercial para aplicación tópica.

DISEÑO DE ESTUDIO:

Se trata de un estudio experimental, comparativo, ciego simple, longitudinal y prospectivo.

Se llevó a cabo en la Consulta Externa del Servicio de Oftalmología del 1 mayo al 31 de julio de 2005.

Población. Tamaño de la muestra: 40 pacientes con diagnóstico de ojo seco

Tamaño de la muestra: 23 pacientes para el grupo de estudio que recibieron acetilcisteína al 10% diluida en solución para aplicarse una gota en el ojo o en ambos ojos afectados, 4 veces al día durante 4 semanas.

17 pacientes para el grupo control que recibieron ciclosporina tópica 4 veces al día durante 4 semanas.

Esta muestra esta calculada por en la cantidad de pacientes que se diagnostican como Ojo Seco en el Servicio de Oftalmología del Hospital General de México; de febrero a mayo de 2005 se han diagnosticado 47 pacientes, originalmente el estudio estaba diseñado para 52 pacientes de los cuales se eliminaron 9 pacientes del grupo que utilizaban ciclosporina tópica debido a que no toleraron la utilización del medicamento, y se eliminaron 3 pacientes del grupo de estudio que utilizaban acetilcisteína ya que no acudieron a la última cita de revisión. Por conveniencia cerramos la cantidad de pacientes a 40.

La distribución del tratamiento de los pacientes se designará al azar mediante una tabla aleatoria asignando acetilcisteína y ciclosporina de acuerdo a esta tabla (anexo 1)

MATERIAL Y MÉTODO

Criterios de inclusión:

Pacientes con datos de ojo seco como los siguientes:

1. Cualquier sexo.
2. Edad: mayores de 18 años

3. Diagnóstico de Ojo seco.
4. Sintomatología ocular: sensación de cuerpo extraño, sequedad, ardor, dolor, fotofobia, visión borrosa, halos coloreados (presente o no)
5. Signos oculares: agudeza visual, presión intraocular, blefaritis, congestión conjuntival, secreción conjuntival, Tyndall y células en cámara anterior, opacidades cristalínianas, alteraciones del humor vítreo y del fondo de ojo
6. Tinción con fluoresceína mostrando defectos epiteliales
7. Tiempo de ruptura lagrimal (menos de 8 segundos)
8. Filamentos de mucosa en córnea
9. Adelgazamientos corneales, ulceraciones.

Grado de ojo seco: leve, moderado y severo de acuerdo al número de síntomas y signos

Leve: 2 síntomas y 2 signos

Moderado: 4 síntomas y 4 signos

Severo: expresión de más de 4 síntomas y más de 4 signos

Calificación de éxito o fracaso:

Éxito: si disminuye el grado de ojo seco un nivel

Fracaso: si no hay cambios en el grado de ojo seco

Efectos adversos

Ardor al aplicar las gotas

Irritación ocular después de la aplicación

Otros: dolor ocular, edema palpebral, infecciones agregadas

Se califica tiempo de aparición, duración en días y presente o ausente

Criterios de exclusión:

Pacientes con daño severo de la córnea, con afección total del epitelio (úlceras).

Uso de lentes de contacto

Aplicación de betabloqueadores.

Infección conjuntival, palpebral y/o corneal agregada.

Glaucoma.

Cirugía ocular previa (3 meses).

Córnea bulosa.

Uso de medicamentos oculares en las últimas 24 horas.

Criterios de eliminación:

Pacientes que no cumplan con el período de seguimiento.

VARIABLES ANALIZADAS:

1. Edad en años.
2. Sexo: masculino o femenino.
3. Tolerancia del medicamento 24 horas después de la aplicación, una semana y un mes de
concluido el tratamiento (ardor, irritación ocular, otros)
4. Sensación de cuerpo extraño.
5. Puntillo corneal interpalpebral con la aplicación de fluoresceína.
6. Presencia de filamentos mucosos en córnea
7. Prueba de Schirmer (positiva ,negativa)
10. Tiempo de ruptura lagrimal (segundos)
8. Efectos adversos: enrojecimiento conjuntival, edema palpebral, dolor o ardor al aplicar gotas.
Grados de ojo seco: leve, moderado y severo

PROCEDIMIENTO:

Los pacientes fueron capturados de la consulta externa, de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión, serán incluidos al protocolo si están de acuerdo mediante carta de consentimiento.

El diagnóstico de ojo seco se realizó por medio de lámpara de hendidura Hagg Streit 900 al encontrar datos de puntillero corneal interpalpebral con la aplicación de fluoresceína y las variables a medir, el diagnóstico de la enfermedad sistémica lo obtendremos del Servicio de Reumatología del Hospital General de México.

Los pacientes recibieron un gotero sin etiqueta, dejando asignados los frascos de acuerdo a tabla aleatoria. Se le indicó al paciente que debe aplicarse una gota 4 veces al día en ambos ojos; fueron valorado a la semana siguiente nuevamente en la lámpara de hendidura, donde se decidió si continua otras 3 semanas el mismo tratamiento, dependiendo de la tolerancia al fármaco como persistencia de erosión epitelial y/o síntomas de dolor o sensación de cuerpo extraño. Al grupo control se le dará un frasco nuevo de ciclosporina para aplicarse una gota 4 veces al día durante una semana, los revisaremos y si no hay efectos adversos o empeoramiento de los signos y síntomas, se decidirá mantenerse las gotas a cumplir las 3 semanas de uso.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó la prueba no paramétrica Chi cuadrada para valorar eficacia y pruebas de proporciones para evaluar efectos adversos. Con gráficas en

barras señalamos los efectos analizados con las diferentes pruebas de diagnóstico.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD:

Existe reporte en la literatura del uso de acetilcisteína en córneas humanas en concentración mayor a las del estudio sin presentar consecuencias graves en pacientes con desepitelización corneal, que forma parte de las alteraciones que incluiremos en el estudio. Cada paciente firmará una carta de consentimiento informado. La ciclosporina (Modusik) es un medicamento que está en el mercado, distribuido por los laboratorios Sophia.

RECURSOS:

Acetilcisteína preparada al 10% en frascos goteros de 3-5 ml para aplicación individual

Ciclosporina (Modusik) gotas proporcionadas por Laboratorios Sophia

RESULTADOS:

Este estudio se inició con 52 pacientes de acuerdo al cálculo de muestra, (26/ciclosporina y 26/acetilcisteína), sin embargo se cerró el estudio con 40 pacientes ya que se eliminaron 12 pacientes, resultando 17 con ciclosporina y 23 con acetilcisteína. Los pacientes que abandonaron el estudio y que estaban utilizando ciclosporina fueron 9 (34.6%), de los cuales el 100% no toleraron el medicamento debido al ardor y la hiperemia conjuntival. Los pacientes que utilizaban acetilcisteína y que abandonaron el estudio lo hicieron debido a que no acudieron a la última consulta de revisión, fueron 3 pacientes que equivalen al 11.5%.

El rango de edad de los pacientes que utilizaron ciclosporina tópica fueron entre 38 y 71 años representaron el 17.6% (3 pacientes) , siendo la mayoría entre los 45 y 51 años y que representa el 29.4% de la muestra (5 pacientes), por otro lado el menor número de pacientes se encontraban entre las edades de 52 a 58 años los cuales representaban el 11.7% de la muestra (2 pacientes), otro rango de edad fue entre 59-65 que representaron el 17.6% (3 pacientes), y el 23.5% se encontraban dentro de las edades de 66-75 años (4 pacientes) .

El 100% de los pacientes estudiados que utilizaron ciclosporina tópica pertenecían al género femenino.

De los pacientes que utilizaron la acetilcisteína el 13% se encontraron entre las edades de 20 y 30 años (3 pacientes) , al igual que los pacientes entre los rangos de edad de 31 a 41 años representaron otro 13 % de la muestra. Siendo cada uno los grupos minoritarios. El 30.5 % de la muestra de pacientes se encontraron entre las edades de 42-52 (7 pacientes) siendo la mayoría. El 26.1% de los pacientes se encontraban entre las edades de 53-63 años(6 pacientes), y el último rango de edad representaron el 17.4% que eran los pacientes comprendidos entre los 64 a 74 años (4 pacientes).

En cuanto al género el 82.6% de los pacientes correspondían al género femenino (19 pacientes), y el 17.% (4 pacientes) pertenecían al genero masculino.

Al observar los resultados de los pacientes que utilizaron ciclosporina en cuanto a grado de ojo seco constatamos que la mayoría de los pacientes iniciaron el tratamiento con ojos secos severos los cuales se mantuvieron durante los primeros 7 días , pero a los 30 días de tratamiento mejoraron y pasaron a una clasificación de ojo seco moderado. Por otro lado la mayoría de los pacientes que utilizaron el tratamiento con acetilcisteína iniciaron el protocolo con grados de ojo seco moderado, y al culminar el estudio mejoraron a una clasificación de ojo seco leve. (tabla y gráfica No 1)

En cuanto a la presencia de puntillero corneal de los pacientes que utilizaron ciclosporina todos, iniciaron con este signo, sin embargo al final del tratamiento solo el 29.4% lo mantenían. En comparación con los pacientes que utilizaron acetilcisteína que al inicio el 69.6 % tenían puntillero corneal y tan sólo el 13 % lo presentaban al final del tratamiento. (tabla y gráfica No 2)

Con respecto a la prueba de Schimer, el 100% de los pacientes tanto con acetilcisteína como con ciclosporina la presentaron positiva, sin embargo al final del tratamiento, los pacientes que utilizaron ciclosporina presentaban una positividad de 47.1%, en comparación con los que utilizaron acetilcisteína que tan sólo el 17.4% continuaban con la prueba positiva. (tabla y gráfica No 3).

El 35.3% de los pacientes que utilizaron ciclosporina presentaron al inicio del tratamiento filamentos positivos , y al finalizar el tratamiento ningún paciente los presentó. Del 8.7% de los pacientes que iniciaron el tratamiento con acetilcisteína al final del estudio de igual manera ninguno presentó filamentos. (tabla y grafica No 4).

Tanto los pacientes que iniciaron el estudio con ciclosporina como con acetilcisteína el 100% de ellos presentaban tiempos de rupturas lagrimal alteradas. Sin embargo al final del estudio el 47.1% de los pacientes que

utilizaron ciclosporina mantenían tiempos de rupturas lagrimales anormales, mientras que sólo el 17.4% de los pacientes que utilizaron acetilcisteína aun lo presentaban por debajo de los límites normales. (tabla y gráfica 5).

Con respecto a la sensación de cuerpo extraño todos los pacientes que utilizaron ciclosporina, al inicio del estudio lo manifestaban, pero al final del estudio tan solo el 11.8% continuaban con este síntoma. Los pacientes que iniciaron el tratamiento con acetilcisteína al principio el 95.7% padecían de sensación de cuerpo extraño, mientras que al final del estudio ningún paciente lo señaló. (tabla y gráfica No 6).

Dentro de las alteraciones sistémicas que presentaban los pacientes que utilizaron ciclosporina el 41.2% (7 pacientes) presentaban artritis reumatoide, el 5.9% (1 paciente) padecía de rosácea, 5.9% de fibromialgia, y el 5.9% se encontraba en la etapa de menopausia. Sin embargo el 41.2% de los pacientes no padecían de alteraciones sistémicas. En comparación con los pacientes que utilizaron acetilcisteína el 43.6% (10 pacientes) tenían como diagnóstico de base a la artritis reumatoide. Además se presentó sólo una pacientes con antecedentes de menopausia (4.3%), y otro paciente con pseudotumor (4.3%). Sin embargo el 47.8% (11 pacientes) no presentaron alteraciones sistémicos. (Gráfica No 7.)

De los pacientes que utilizaron ciclosporina el 94.1% presentaban ardor e hiperemia conjuntival a las 24 h del tratamiento, el cual fue disminuyendo a 64.7% , y 47.1% a los 30 días de tratamiento respectivamente. En cuanto a los efectos secundarios que clasificamos como otros, incluimos a la fotofobia y cualquier otro efecto diferente al ardor e hiperemia conjuntival. (tabla y gráfica No 10)

Los pacientes que utilizaron el preparado de acetilcisteína, ninguno manifestó efectos adversos (ardor, hiperemia conjuntival u otros).

Si comparamos el éxito-fracaso de un medicamento con otro debemos tomar en cuenta que al inicio del estudio como se había mencionado anteriormente se descartaron 9 pacientes de los que utilizaban ciclosporina por que no toleraron el medicamento (ardor e hiperemia conjuntival, fotofobia importante), y 3 pacientes que utilizaban acetilcisteína pues no llegaron a la última consulta. Por lo que utilizando la prueba de Chi cuadrado determinamos que una $p = 2.5$ con $p < 0.05$, lo que nos dice que la diferencia en utilizar la ciclosporina y la acetilcisteína no es estadísticamente significativa. Sin embargo usando todos los pacientes que iniciaron el estudio (26/26), y que utilizaron los medicamentos por lo menos 3 semanas , nos resulta una $p=5.36$ con $p > 0.05$ lo que nos dice que si existe una diferencia estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

El presente estudio es experimental, comparativo, ciego simple, longitudinal y prospectivo, en el cual se investigaron a dos grupos de pacientes del Hospital General de México, y se comparó la eficacia y tolerancia de la aplicación ocular tópica de acetilcisteína al 1% en pacientes con síndrome de ojo seco, con la aplicación tópica de ciclosporina de uso comercial. Se intentó comprobar nuestra hipótesis y demostrar que los pacientes que utilizaban acetilcisteína presentaban mejoría en comparación con la ciclosporina tópica.

El síndrome de ojo seco representa una condición que es el resultado de un desequilibrio funcional entre los elementos que regulan la glándula lagrimal principal, accesorias, la superficie ocular. (12). El síndrome de ojo seco es la enfermedad ocular más prevalente en la consulta externa de Oftalmología. Estudios poblacionales demuestran prevalencias con rangos entre 10% al 20% y que inicia especialmente en la edad de adultos mayores. (13), Como pudimos comprobar en nuestro estudio la mayor parte de la población investigada y que padece de esta enfermedad comprende edades superiores a la década de los cuarenta.

El síndrome de ojo seco esta frecuentemente asociado a patologías autoinmunes y de éstas la artritis reumatoide es de las más frecuentes. (14).

Lo cual pudimos observar en esta investigación, ya que la mayoría de los pacientes involucrados cursaban con algún tipo de patología autoinmune de las cuales la principal es la artritis reumatoide, pero también encontramos pacientes que tenían antecedente de fibromialgias, y pseudotumor. Al igual que otros autores (13,14) nuestra mayor población de estudio correspondían al género femenino.

Se había determinado desde fines de la década de los sesenta que la acetilcisteína se podía utilizar para prevenir la actividad colagenolítica en piel humana (6) , y posteriormente se encontró que al utilizarla a concentraciones bajas se inhibían las colagenasas del epitelio corneal. (5). Además que la acetilcisteína reduce las reacciones de hipersensibilidad y a su vez la inflamación. (7).Lo cual pudimos comprobar en este estudio ya que observamos que tanto el puntillero corneal como las pruebas de Schirmer y tiempo de ruptura lagrimal resultaron en una mejoría más notoria con la utilización de Acetilcisteína que con el uso de ciclosporina tópica.

Por otro lado se han descrito ampliamente los efectos secundarios del uso de la ciclosporina tópica y la falta de tolerancia por parte de los pacientes debido al ardor, e hiperemia importantes que llegan a manifestar a partir del inicio del tratamiento. Este punto también pudimos comprobarlo ya que en nuestro estudio la mayoría de los pacientes se quejaron de este tipo de

molestias al utilizar la ciclosporina, a diferencia de los pacientes que utilizaron acetilcisteína quienes no presentaron molestias en la aplicación del medicamento lo cual representa una gran ventaja , sobre todo al momento de referirnos al apego del paciente a su tratamiento. Además pudimos observar que fueron estos efectos secundarios producidos por la utilización de ciclosporina , los que empujaron a los pacientes a dejar el tratamiento y abandonar el protocolo.

CONCLUSIONES

El Síndrome de ojo seco es una patología que representa un gran porcentaje de los pacientes que acuden a la consulta de oftalmología.

Encontramos que la utilización de la acetilcisteína como tratamiento del síndrome de ojo seco fue realmente efectiva en el alivio de síntomas como la sensación de cuerpo extraño, y en el mejoramiento de signos de deficiencia lagrimal (prueba de Schirmer, puntillero corneal)

La acetilcisteína en su preparación al 10% demostró ser efectiva y bien tolerada por los pacientes, además que no se presentaron efectos adversos secundarios a este tratamiento, por lo que proponemos la utilización de Acetilcisteína como otra opción terapéutica para el tratamiento del Síndrome de ojo seco.

TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla No 1 Grado de ojo seco durante el tiempo de tratamiento

Ciclosporina	Inicio	%	1 día	%	7 días	%	30 días	%
Sin ojo seco	0	0	0	0	0	0	5	29,4
Leve	5	29,4	5	29,4	5	29,4	2	11,8
Moderado	3	17,6	3	17,6	4	23,5	10	58,8
Severo	9	53,0	9	53,0	8	47,1	0	0

Aceticisteína	Inicio	%	1 día	%	7 días	%	30 días	%
Sin ojo seco	0	0	0	0	2	8,7	7	30,5
Leve	8	34,8	8	34,8	12	52,2	13	56,5
Moderado	12	52,2	12	52,2	6	26,1	2	8,7
Severo	3	13,0	3	13,0	3	13,0	1	4,3

Gráfica No 1

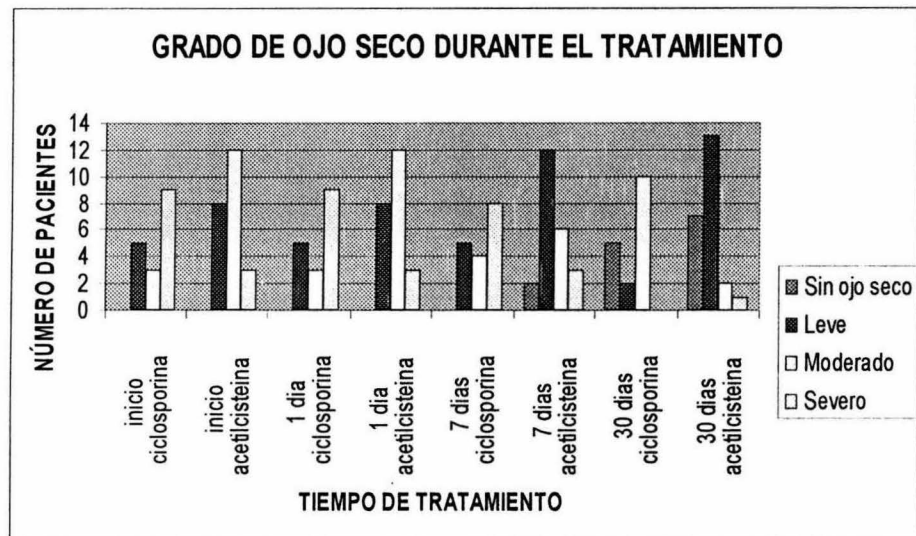


Tabla No 2 Presencia de Puntillero Corneal durante el tiempo del tratamiento

Ciclosporina	Inicio	%	1 dia	%	7 dias	%	30 dias	%
Positivo	17	100	17	100	12	70.6	5	29.4
Negativo	0	0	0	0	5	29.4	12	70.6

Acetilcisteína	Inicio	%	1 dia	%	7 dias	%	30 dias	%
Positivo	16	69.6	16	69.6	7	30.4	3	13.0
Negativo	7	30.4	7	30.4	16	69.6	20	87.0

Gráfica No 2

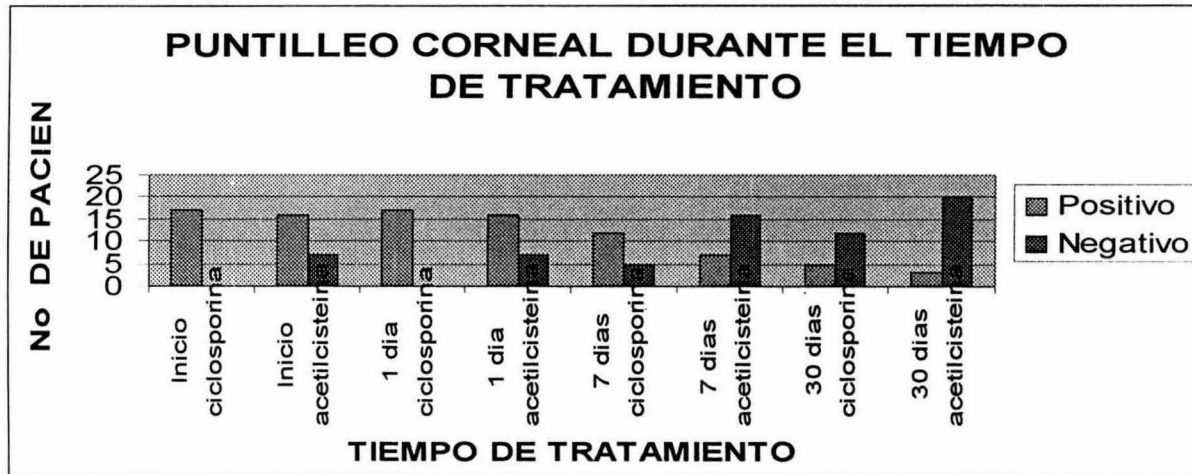


Tabla No 3 Prueba de Schirmer positiva durante el tiempo del tratamiento

Ciclosporina	Inicio	%	1 dia	%	7 dias	%	30 dias	%
Positivo	17	100	17	100	13	76.5	8	47.1
Negativo	0	0	0	0	4	23.5	9	52.9

Acetilcisteína	Inicio	%	1 dia	%	7 dias	%	30 dias	%
Positivo	23	100	23	100	10	43.5	4	17.4
Negativo	0	0	0	0	13	56.5	19	82.6

Grafica No 3

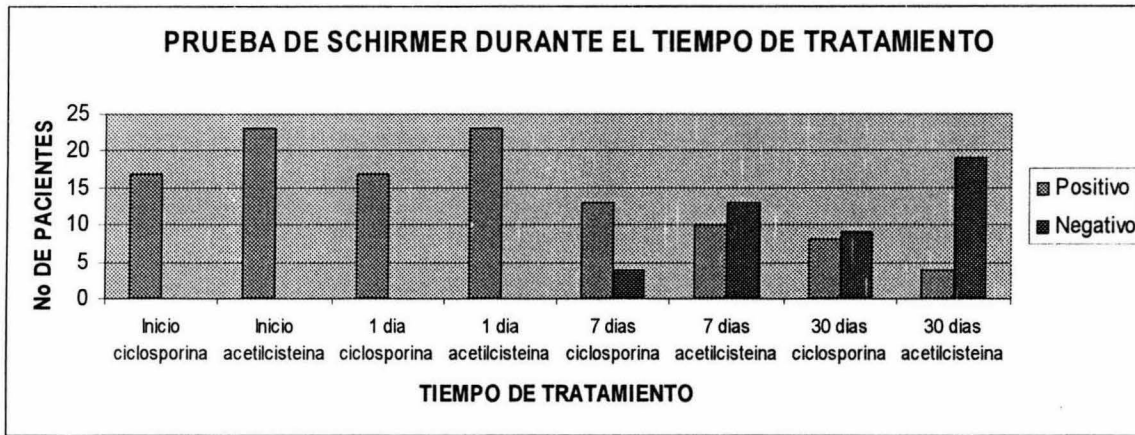


Tabla No 4 Presencia de filamentos durante el tiempo de tratamiento

Ciclosporina	Inicio	%	1 día	%	7 días	%	30 días	%
Positivo	6	35.3	6	35.3	2	11.8	0	0
Negativo	11	64.7	11	64.7	15	88.2	17	100

Acetilcisteína	Inicio	%	1 día	%	7 días	%	30 días	%
Positivo	2	8.7	2	8.7	2	8.7	0	0
Negativo	21	91.3	21	91.3	21	91.3	23	100

Gráfica No 4

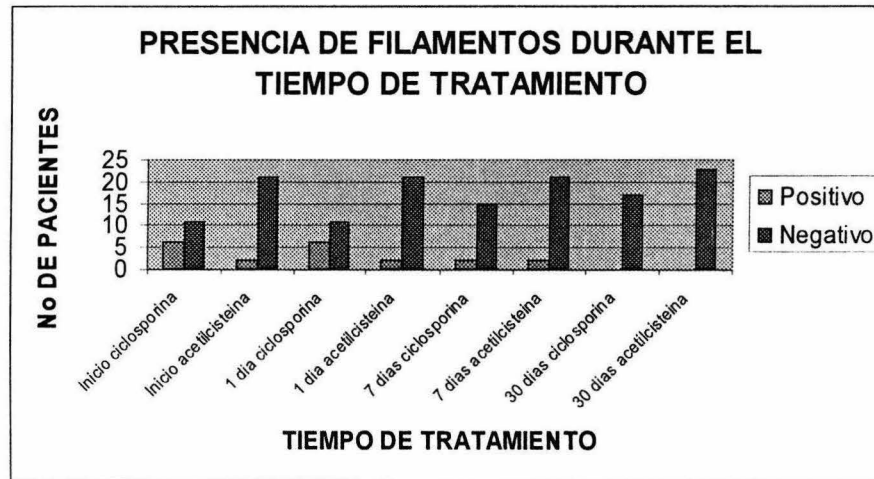


Tabla No 5 Tiempo de ruptura lagrimal (trl) disminuido durante el tiempo de tratamiento

Ciclosporina	Inicio	%	1 día	%	7 días	%	30 días	%
Disminuido	17	100	17	100	13	76.5	8	47.1
Normal	0	0	0	0	4	23.5	9	52.9

Acetilcisteína	Inicio	%	1 día	%	7 días	%	30 días	%
Disminuido	23	100	23	100	11	47.8	4	17.4
Normal	0	0	0	0	12	52.2	19	82.6

Gráfica No 5

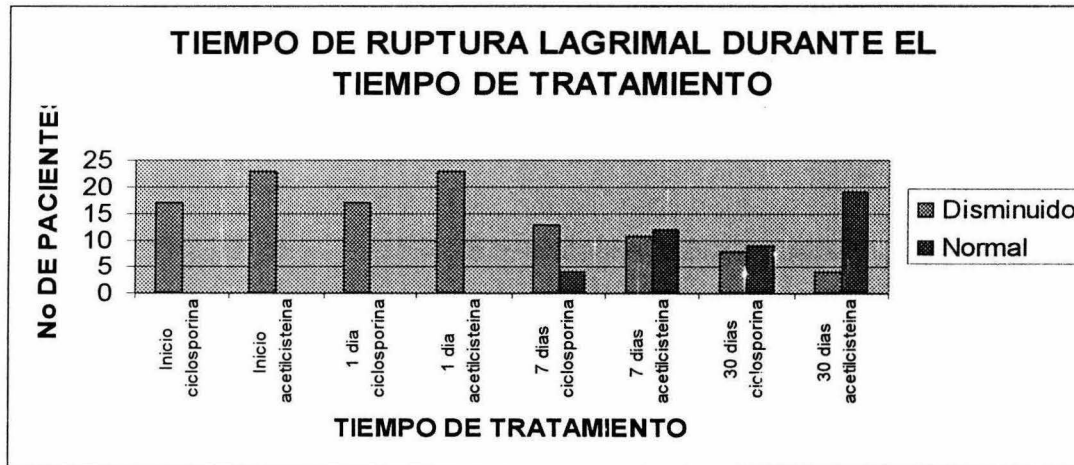
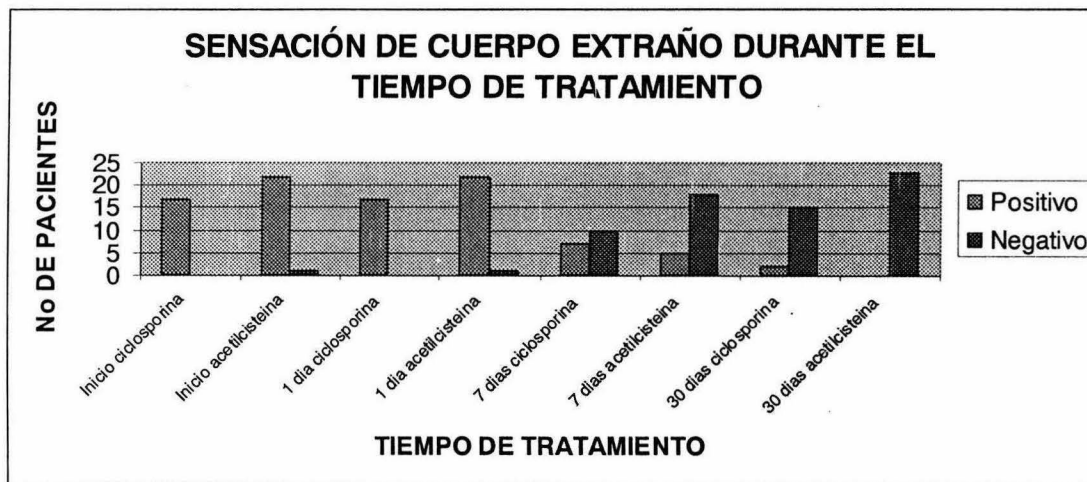


Tabla No 6 Sensación de cuerpo extraño durante el tiempo de tratamiento

Ciclosporina	Inicio	%	1 día	%	7 días	%	30 días	%
Positivo	17	100	17	100	7	41.2	2	11.8
Negativo	0	0	0	0	10	58.8	15	88.2

Acetilcisteína	Inicio	%	1 día	%	7 días	%	30 días	%
Positivo	22	95.7	22	95.7	5	21.7	0	0
Negativo	1	4.3	1	4.3	18	78.3	23	100

Gráfica No 6



Gráfica No 7 Alteraciones Sistémicas

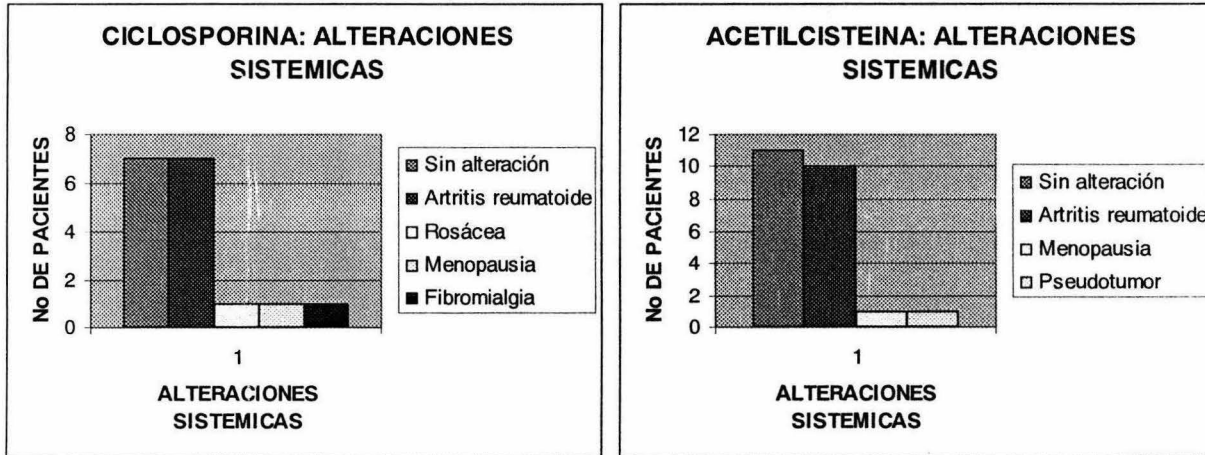
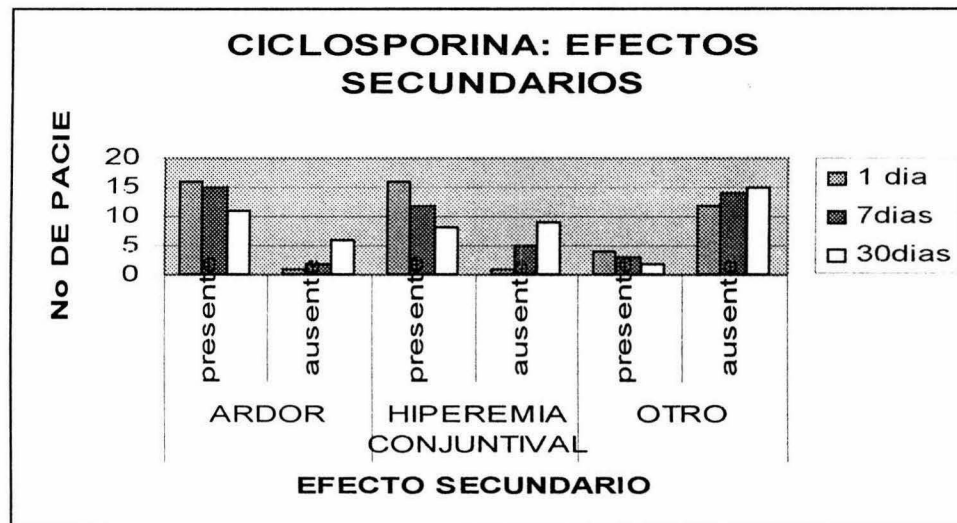


Tabla No 8 Ciclosporina: Efectos secundarios

		1 dia	%	7dias	%	30dias	%
ARDOR	presente	16	94.1	15	88.2	11	64.7
	ausente	1	5.9	2	11.8	6	35.3
HIPEREMIA CONJUNTIVAL	presente	16	94.1	12	70.6	8	47.1
	ausente	1	5.9	5	29.4	9	52.9
OTRO	presente	4	23.5	3	17.6	2	11.76
	ausente	12	70.6	14	82.4	15	88.2

Gráfica No 8



REFERENCIAS

1. Schein O.D., Muñoz B., Tielsch J.M. : Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 723-8.
2. Stevenson D., Tauber J., Reis B.L: The Cyclosporin A phase 2 Study Group, efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate to severe dry disease a dose-ranging, randomized trial. *Ophthalmology* 2000;107:967-74.
3. Sall K., Stevenson O.D., Mundorf T.K.: Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporin ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107:631-9.
4. Thermes F., Noblot M.S., Grove J.K. : Effects of acetylcysteine on rabbit conjunctival and corneal surfaces. A scanning electron microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 2958-2963.
5. Hook C.W. Brown S.I, Iwanij W. : Characterization of collagenase. *Invest Ophthalmol*,1971, 10: 496-497.

6. Senaldi G., Pointaire P., Piguet P.F., Grau G.E.: Protective effect of N-acetylcysteine in hapten induced irritad and contac hypersensitivity reactions. *J Invest Dermatol*, 1994 , 102(6): 934-937.
7. Slansky HH, Berman MB, Dohlman CH,Stankyll L: Cysteine and acetylcysteine in the prevention of corneal ulcerations. *Ann Ophthalmol* 1970; 2:488-490.
8. Cotgreave IA. N-acetykcysteine: pharmacological considerations and experimental and clinical applications.*Adv pharmacol* 1997; 38:205-227
9. Gao,J;Shwalb,TA Addeo,J.V. The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca. The effect of topical cyclosporine A Therapy. *Cornea* 1998;17:654-664.
10. Kunet,K.S.;Tisdale,A.S.;Stern, ME, Shillerth M :Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol*, 2000, 118(11): 1489-1496.

11. Small, D.S. Acheampong A; Reis, B.: Blood Concentrations of cyclosporine a during long term treatment with cyclosporine a ophthalmic emulsions in patients with moderate to severe dry eye disease. *J Ocul. Pharmacol Ther.* 2002; 18(5):411-418.

12. Santacruz, C.: Alternativas de tratamiento del ojo seco. *Review of Ophthalmol.* 2004; mayo: 6-18.

13. Moss, S.E., Klein, B.E.: Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118(12):64-8.

14. Murube J.: *Ojo Seco.* 1997. Editorial Tecnimedia, S.L. Santiago, Chile. 1997

ANEXOS

TABLA 1 (Continuación)

77 51 30 38 20	86 83 42 99 01	68 41 48 27 74	51 90 81 39 80	72 89 35 55 07
19 50 23 71 74	69 97 92 02 88	55 21 02 97 73	74 28 77 52 51	65 34 46 74 15
21 81 85 93 13	93 27 88 17 57	05 68 67 31 56	07 08 28 50 46	31 85 33 84 52
51 47 46 64 99	68 10 72 36 21	94 04 99 13 45	42 83 60 91 91	08 00 74 54 49
99 55 96 83 31	62 53 52 41 70	69 77 71 28 30	74 81 97 81 42	43 86 07 28 34
33 71 34 80 07	93 58 47 28 69	51 92 66 47 21	58 30 32 98 22	93 17 49 39 72
85 27 48 68 93	11 30 32 92 70	28 83 43 41 37	73 51 59 04 00	71 14 84 36 43
84 13 38 96 40	44 03 55 21 66	73 85 27 00 91	61 22 26 05 61	62 32 71 84 23
56 73 21 62 34	17 39 59 61 31	10 12 39 16 22	85 49 65 75 60	81 60 41 88 80
65 13 85 68 06	87 60 88 52 61	34 31 36 58 61	45 87 52 10 69	85 64 44 72 77
38 00 10 21 76	81 71 91 17 11	71 60 29 29 37	74 21 96 40 49	65 58 44 96 98
37 40 29 63 97	01 30 47 75 86	56 27 11 00 86	47 32 46 26 05	40 03 03 74 38
97 12 54 03 48	87 08 33 14 17	21 81 53 92 50	75 23 76 20 47	15 50 12 95 78
21 82 64 11 34	47 14 33 40 72	64 63 88 59 02	49 13 90 64 41	03 85 65 45 52
73 13 54 27 42	95 71 90 90 35	85 79 47 42 96	08 78 98 81 56	64 69 11 92 02
07 63 87 79 29	03 06 11 80 72	96 20 74 41 56	23 82 19 95 38	04 71 36 69 94
60 52 88 34 41	07 95 41 98 14	59 17 52 06 95	05 53 35 21 39	61 21 20 64 55
83 59 63 56 55	06 95 89 29 83	05 12 80 97 19	77 43 35 37 83	92 30 15 04 98
10 85 06 27 46	99 59 91 05 07	13 49 90 63 19	53 07 57 18 39	06 41 01 93 62
39 82 09 89 52	43 62 26 31 47	64 42 18 08 14	43 80 00 93 51	31 02 47 31 67
59 58 00 64 78	75 56 97 88 00	88 83 55 44 86	23 76 80 61 56	04 11 10 84 08
38 50 80 73 41	23 79 34 87 63	90 82 29 70 22	17 71 90 42 07	95 95 44 99 53
30 69 27 06 68	94 68 81 61 27	56 19 68 00 91	82 06 76 34 00	05 46 26 92 00
65 44 39 56 59	18 28 82 74 37	49 63 22 40 41	08 33 76 56 76	96 29 99 08 36
27 26 75 02 64	13 19 27 22 94	07 47 74 46 06	17 98 54 89 11	97 34 13 03 58
91 30 70 69 91	19 07 22 42 10	36 69 95 37 28	28 82 53 57 93	28 97 66 62 52
68 43 49 46 88	84 47 31 36 22	62 12 69 84 08	12 84 38 25 90	09 81 59 31 46
48 90 81 58 77	54 74 52 45 91	35 70 00 47 54	83 82 45 26 92	54 13 05 51 60
06 91 34 51 97	42 67 27 86 01	11 88 30 95 28	63 01 19 89 01	14 97 44 03 44
10 45 51 60 19	14 21 03 37 12	91 34 23 78 21	88 32 58 08 51	43 66 77 08 83
12 88 39 73 43	65 02 76 11 84	04 28 50 13 92	17 97 41 50 77	90 71 22 67 69
21 77 83 09 76	38 80 73 69 61	31 64 94 20 96	63 28 10 20 23	08 81 64 74 49
19 52 35 95 15	65 12 25 96 59	86 28 36 82 58	69 57 21 37 98	16 43 59 15 29
67 24 55 26 70	35 58 31 65 63	79 24 68 66 86	76 46 33 42 22	26 65 59 08 02
60 58 44 73 77	07 50 03 79 92	45 13 42 65 29	26 76 08 36 37	41 32 64 43 44
53 85 34 13 77	36 06 69 48 50	58 83 87 38 59	49 36 47 33 31	96 24 04 36 42
24 63 73 97 36	74 38 48 93 42	52 62 30 79 92	12 36 91 86 01	03 74 28 38 73
83 08 01 24 51	38 99 22 28 15	07 75 95 17 77	97 37 72 75 85	51 97 23 78 67
16 44 42 43 34	36 15 19 90 73	27 49 37 09 39	85 13 03 25 52	54 84 65 47 59
60 79 01 81 57	57 17 86 57 62	11 16 17 85 76	45 81 95 29 79	65 13 00 48 60

De tablas de la RAND Corporation. Reproducidas del libro *Introduction to Statistical Analysis*, 3ª edición (Nueva York: McGraw-Hill, 1969), pp. 446-447, de Wilfred J. Dixon y Frank Massey, Jr. Reproducidas con autorización de la RAND Corporation.