

Ciclosporina A al 1% en el tratamiento del síndrome de ojo seco moderado y severo

Cyclosporine A 1% for the treatment of moderate and severe dry eye syndrome

ALEJANDRA MENDIVELSO*
MARTHA FABIOLA RODRÍGUEZ**
CARLOS MEDINA***

RESUMEN

La ciclosporina A es un inmunomodulador de uso tópico para el tratamiento del ojo seco; su uso tiene acción terapéutica antiinflamatoria y pocos efectos adversos. *Objetivo:* determinar cambios significativos en la sintomatología, la cantidad y la calidad de la película lagrimal y en el estado de la superficie ocular, después de tres meses de tratamiento con ciclosporina A al 1%, en pacientes con ojo seco moderado y severo. *Materiales y métodos:* se desarrolló un estudio de intervención, controlado, ciego y aleatorizado, en 34 pacientes diagnosticados con ojo seco moderado y severo; se administró, de manera aleatorizada, ciclosporina A al 1%, fórmula magistral, a 18 pacientes, y carboximetilcelulosa al 0,5% a 16 pacientes. Se realizaron las siguientes pruebas pretratamiento y posttratamiento: cuestionario OSDI, test de Schirmer II, Tear Break Up Test (TBUT), tinción con lisamina verde y citología de impresión conjuntival. *Resultados:* después del tratamiento con ciclosporina A al 1% se encontraron diferencias estadísticas ($p < 0,05$) en la sintomatología, el test de Schirmer, la tinción con lisamina verde y la citología de impresión. En el grupo tratado con carboximetilcelulosa al 0,5% solo se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) después del tratamiento, en la sintomatología y la citología de impresión conjuntival. *Conclusiones:* el tratamiento con ciclosporina A al 1% reduce los síntomas y signos clínicos en pacientes con ojo seco moderado y severo.

Palabras clave: ojo seco, ciclosporina A, lisamina verde, Schirmer, TBUT, citología de impresión, cuestionario OSDI.

* Optómetra, MSc. en Ciencias de la Visión. Docente investigador de la Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia.

** Bacterióloga, MSc. en Inmunología. Docente investigadora de la Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia.

*** Médico oftalmólogo, Sociedad de Cirugía Ocular.

ABSTRACT

Cyclosporine-A is an immunomodulator for topical use in the treatment of dry eye; its use has anti-inflammatory therapeutic action and few adverse effects. *Objective:* To determine significant changes in symptomatology, quantity and quality of tear film, and ocular surface status after three months of treatment with cyclosporine-A 1% in patients with moderate to severe dry eye. *Materials and methods:* A controlled, blind, randomized intervention study was developed with 34 patients diagnosed with moderate to severe dry eye; cyclosporine-A 1% was administered in a randomized manner to 18 patients (magistral formula); and carboxymethylcellulose 0.5% to 16 patients. The following pretreatment and post-treatment tests were performed: OSDI questionnaire, Schirmer II test, Tear Break-Up Test (TBUT), lissamine green staining, and conjunctival impression cytology. *Results:* After treatment with cyclosporine-A 1% statistical differences ($p < 0.05$) were found in symptomatology, the Schirmer test, lissamine green staining, and impression cytology. In the group treated with carboxymethylcellulose 0.5%, significant differences ($p < 0.05$) after treatment were only evidenced in symptomatology and conjunctival impression cytology. *Conclusions:* Cyclosporine-A 1% treatment reduces clinical signs and symptoms in patients with moderate to severe dry eye.

Keywords: dry eye, cyclosporine-A, green lissamine, Schirmer, TBUT, impression cytology, OSDI questionnaire.

INTRODUCCIÓN

El ojo seco es una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que involucra la inflamación de esta, como parte de la fisiopatología del síndrome (1-4), por lo que la terapia con antiinflamatorios se considera el primer manejo terapéutico para combatir las causas del ojo seco; los corticoides y la ciclosporina A son los fármacos más utilizados (5-7).

La ciclosporina A es un inmunomodulador derivado del hongo *Tolypocladium inflatum*, que se une a la ciclofilina citosólica e inhibe la desfosforilación del factor nuclear de las células T activadas (NFAT), un factor transcripcional necesario en la expresión de los genes que participan en la respuesta inmune; en consecuencia, inhibe la transcripción de las citoquinas, principalmente la IL-2 (8). En otras palabras, la ciclosporina A reduce la función de los linfocitos T efectores y los marcadores inflamatorios que participan en la patogénesis del ojo seco en la superficie ocular (9).

La ciclosporina A es hidrofóbica, es decir, presenta mayor solubilidad en agentes oleosos, como el aceite de castor, de oliva, de maní o de maíz. Esto contribuye a mejorar el tiempo de retención ocular, que puede llegar a ser aproximadamente

de dos horas, en comparación con soluciones salinas o viscosas que solo tienen retención por unos minutos; sin embargo, estos vehículos inducen la sensación de irritación en la conjuntiva (10).

La instilación de ciclosporina al 2% en la superficie ocular y la córnea alcanza concentraciones de 236 ng/g, suficiente para ejercer el efecto inmunomodulador sin efectos adversos. La farmacocinética de la ciclosporina oftálmica ha sido estudiada principalmente en animales; estos estudios han concluido que la ciclosporina tiene una alta biodisponibilidad en la película lagrimal, la córnea, la conjuntiva y la glándula lagrimal, con una pobre penetración en los tejidos intraoculares. La córnea constituye el mayor reservorio de este fármaco (11).

La Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso comercial de la ciclosporina A al 0,05% en 2002 (12), tras un estudio multicéntrico que demostró su efecto benéfico sobre la superficie ocular y un posible efecto lagrimogénico en pacientes con ojo seco (13). Al comparar diferentes controles, la ciclosporina al 0,05% disminuye la sintomatología, mejora la cantidad y la calidad de la película lagrimal, reduce la tinción corneal y aumenta la densidad de las células caliciformes (14). Se ha estudiado la seguridad de las distintas formas de preparación de este fármaco (emulsión

aniónica, emulsión catiónica y solución de aceite) y se encontró que tienen un nivel de toxicidad bajo y muy similar entre unas y otras (15).

Baiza y colaboradores (16) señalan que la mejoría de los signos y síntomas puede variar según la concentración de la ciclosporina. Así, en tratamientos al 0,1 % se puede apreciar una desaparición de los signos a los 42 días; mientras que el tratamiento al 0,05 %, en el mismo lapso de tiempo, no es tan efectivo. Por este motivo, los estudios sugieren que el tratamiento se haga por tiempo prolongado, debido a que su efecto se evidencia después de tres meses de uso (17,18).

En Europa se ha probado la eficacia de la ciclosporina A preparada magistralmente en concentraciones al 1 % y 2 %, mucho más altas que las estudiadas en Estados Unidos (0,05 %; 0,1 %; 0,2 % y 0,4 %). Los pacientes tratados con ciclosporina A, en ungüento al 1 %, tienen mejoría en la superficie ocular, sin presencia del medicamento en la sangre ni efectos adversos sistémicos; a nivel local, el enrojecimiento, ardor o prurito se resuelve rápidamente después de la aplicación (19). Al igual que la concentración al 1 %, la ciclosporina al 2 % suprime eficazmente la inmunidad celular en varios niveles: disminuye el procesamiento antigénico y la producción de citocinas por macrófagos y linfocitos T; en el tejido, reduce la activación de proteasas e incrementa la producción lagrimal, todo esto sin efectos tóxicos, incluso en la superficie ocular alterada (20). En tratamientos a largo plazo (siete años) las preparaciones magistrales al 1 % y 2 % son seguras y eficaces (21).

En Colombia, la ciclosporina, como medicamento tópico ocular para el tratamiento del ojo seco, tiene una disponibilidad limitada; las dosis que se manejan son al 0,05 % y al 0,1 %. Sin embargo, los estudios mencionados reportan que se puede presentar una mejoría de la enfermedad en menor tiempo al usar una concentración mayor (1 % y 2 %). En el país, estas concentraciones se obtienen mediante formulaciones magistrales, bajo la certificación en “Buenas prácticas de elaboración

para estériles” del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima).

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue determinar cambios significativos en la sintomatología, la cantidad y la calidad de la película lagrimal y el estado de la superficie ocular después de tres meses de tratamiento con ciclosporina A al 1 %, en pacientes con ojo seco moderado y severo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se desarrolló un estudio de intervención, controlado, ciego y aleatorizado, aprobado por el comité de investigaciones de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad de La Salle; así mismo, se contó con una evaluación ética aprobada por comité *ad hoc*.

PACIENTES

Esta investigación evaluó a 34 pacientes que asistieron a la consulta de oftalmología del Laboratorio de Diagnóstico de Superficie Ocular, en Bogotá, con edades entre 18 y 86 años; hombres y mujeres diagnosticados con ojo seco moderado y severo que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión (2). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de iniciar el estudio: se les explicó en qué consistía la investigación y los riesgos potenciales de los tratamientos y las pruebas clínicas.

FÁRMACOS, PREPARACIÓN DEL CIEGO Y ASIGNACIÓN DEL TRATAMIENTO

Ciclosporina A al 1 %. Fue elaborada mediante formulación magistral (con base en el PRUM-006: preparación de ciclosporina colirios) por el Laboratorio EVOLUCIA SAS, siguiendo las “Buenas prácticas de elaboración” establecidas por el Ministerio de la Protección Social y bajo la inspección del Invima.

Carboximetilcelulosa 0,5 %. Lágrimas artificiales en preparación comercial, donadas por el laboratorio Blaskov.

El laboratorio EVOLUCIA SAS codificó los dos fármacos con números discontinuos. Las dosis fueron iguales para los dos tratamientos: una gota dos veces al día. Adicionalmente, todos los pacientes recibieron el mismo suplemento lagrimal, carboximetilcelulosa al 0,5 %, una gota tres veces al día. La asignación del tratamiento se realizó dependiendo de la entrega de los fármacos por el laboratorio: se distribuyeron codificados, a través de un procedimiento ciego para el paciente y el investigador; al mismo tiempo, se entregó el suplemento lagrimal. Al finalizar el estudio, el laboratorio proporcionó una lista con los números de codificación y el nombre del fármaco respectivo.

PRUEBAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Antes de iniciar el tratamiento se realizó una evaluación basal a cada paciente en el siguiente orden: el Índice de la Enfermedad de la Superficie Ocular (OSDI, por su sigla en inglés), Test de Schirmer II, Tear Break Up Test (TBUT), evaluación de la superficie ocular mediante tinción con lisamina verde y citología de impresión conjuntival. Con estos datos se confirmó el grado de severidad del ojo seco (2). El seguimiento de los pacientes se realizó durante los tres meses de tratamiento, con controles cada mes (control 1, control 2 y control 3) de todas las pruebas basales.

OSDI. El examinador realizó las doce preguntas del cuestionario y diligenció la hoja de respuestas con lo indicado por cada paciente. Se sumaron los puntajes y se aplicó la fórmula para determinar el nivel de severidad del ojo seco. Valor de referencia: normal, hasta 7,5; leve, menor de 20; moderado, de 20 a 45, y severo, más de 45 (22).

Test de Schirmer I. Se utilizaron tiras de papel de filtro Whatman de 35 × 5 mm, colocadas en la parte lateral de los párpados inferiores durante 5 minutos. Punto de corte: mayor o igual a 5,5 mm/5 minutos (2).

Tear Break Up Test (TBTU). Se realizó una tinción de la superficie ocular con fluoresceína sódica

en tiras de papel y se contrastó con la lámpara de hendidura y el filtro azul cobalto; se contabilizó el tiempo hasta que se evidenció la ruptura de la película lagrimal. Punto de corte: menor o igual a 5 segundos (23).

Tinción con lisamina verde. Se instiló una gota del colorante al 1 % en el fondo del saco inferior de cada ojo y se contabilizaron las zonas teñidas en la lámpara de hendidura, con filtro de densidad neutra y magnificación de 10x. Por último, se graduó la tinción según la clasificación de Oxford (24). Valores de referencia: grado 0, de 0-9 puntos de verde lisamina en la conjuntiva bulbar temporal y nasal; grado 1, de 10 a 32 puntos; grado 2, de 33 a 100 puntos; grado 3, superior a 100 puntos; y grado 4, mayor al grado 3.

Citología de impresión conjuntival. Se utilizaron membranas de ésteres de acetato de celulosa HAWPO4700, poro 0,45 µm (corporación Millipore, Billerica). Se colocó una tira de papel en la conjuntiva bulbar temporal y nasal, con previa aplicación de anestesia tópica; las membranas se fijaron con fijador celular (fixcell®), y se procedió a realizar la coloración con PAS-hematoxilina (25). Las citologías se graduaron según la clasificación de Murube y Rivas (26). Valores de referencia: grado 0 y 1: normal; presencia de metaplasia escamosa a partir del grado 2.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas (OSDI, Schirmer y TBUT) se describieron con mediana y percentiles. Las variables categóricas (tinción y citología de impresión conjuntival) se describieron con el porcentaje de cada grado. Para el análisis multivariado se consideraron las medidas en los cuatro tiempos: basal, control 1, control 2 y control 3, bajo un enfoque longitudinal y otro transversal. En ambos enfoques las variables se dividieron de acuerdo con su tipología. Para el transversal, se compararon ambos tratamientos en el mismo control a través del test de Man-Whitney-Wilcoxon para las variables cuantitativas y el test de Wald, con corrección por

continuidad, para las categóricas. En el enfoque longitudinal se compararon los distintos tiempos de un mismo tratamiento. Tomando en cuenta que los datos a través del tiempo fueron correlacionados y no se distribuyeron normalmente, se realizó una prueba de permutaciones para las variables cuantitativas; para comparar las variables categóricas a través del tiempo, se prefirió la prueba exacta de Fisher. El análisis estadístico se realizó en el software R Development Core Team de 2013.

RESULTADOS

El estudio inició con 34 pacientes con edades entre 36 y 86 años, con un promedio de edad de 68,7 años; el 56% de los pacientes era de género femenino. Solo 16 pacientes terminaron los tres meses de tratamiento (tabla 1).

TABLA 1. Número de pacientes en cada control del tratamiento

CONTROLES	NÚMERO DE PACIENTES	GRUPO TRATADO CON CICLOSPORINA AL 1%	GRUPO TRATADO CON CARBOXIMETILCELULOSA AL 0,5%
Basal	34	18	16
Control 1	25	11	14
Control 2	19	10	9
Control 3	16	8	8

Fuente: elaboración propia.

Los análisis estadísticos de las pruebas clínicas y de laboratorio antes del tratamiento no mostraron

diferencias significativas en ninguno de los grupos ($p > 0,05$), lo que asegura la misma distribución del grado de severidad del ojo seco para ambos (tabla 2).

ÍNDICE DE LA ENFERMEDAD DE LA SUPERFICIE OCULAR

La mediana del puntaje de la sintomatología, en el grupo tratado con ciclosporina A, al iniciar el estudio se encontró en 40,7 (Q_{25} : 25,0; Q_{75} : 57,5) y al finalizar los tres meses de tratamiento disminuyó a 15,1 (Q_{25} : 2,4; Q_{75} : 24,7); respecto al grupo tratado con carboximetilcelulosa, antes de iniciar el tratamiento se obtuvo una mediana de 35,7 (Q_{25} : 22,2; Q_{75} : 45,45), que disminuyó a 18,0 (Q_{25} : 13,9; Q_{75} : 19,4) al terminar los tres meses de tratamiento. En los dos grupos, el análisis longitudinal de los síntomas evidenció diferencias significativas ($p < 0,05$) después del tratamiento, pero estas no se observaron en ninguno de los tres controles ($p > 0,05$) (figura 1).

Según el grado de severidad del OSDI, el análisis determinó que en el grupo moderado (antes: 26,1; control 3: 15,0) y severo (antes: 57,7; control 3: 22,2), tratados con ciclosporina A, hay mejoría significativa en los síntomas ($p < 0,05$). En el grupo tratado con carboximetilcelulosa, la sintomatología disminuyó significativamente ($p < 0,05$) solo en los pacientes con ojo seco moderado (antes: 34,0; control 3: 17,9).

TABLA 2. Valores de las pruebas clínicas y de laboratorio antes del tratamiento en cada grupo de estudio

PRUEBAS BASALES	GRUPO TRATADO CON CARBOXIMETILCELULOSA AL 0,5%			GRUPO TRATADO CON CICLOSPORINA AL 1%			p
	Q_{25}	MEDIANA	Q_{75}	Q_{25}	MEDIANA	Q_{75}	
OSDI	22,2	35,7	45,5	25,0	40,7	57,5	0,636
TBUT	2,0	2,0	2,0	1,0	2,0	3,0	0,621
Schirmer	4,0	10,0	12,0	1,0	7,0	12,0	0,314
OSDI: severo	45,5	58,3	58,3	52,5	57,5	62,5	0,951
OSDI: moderado	20,1	34,0	37,2	23,4	26,1	29,5	0,786

Fuente: elaboración propia.

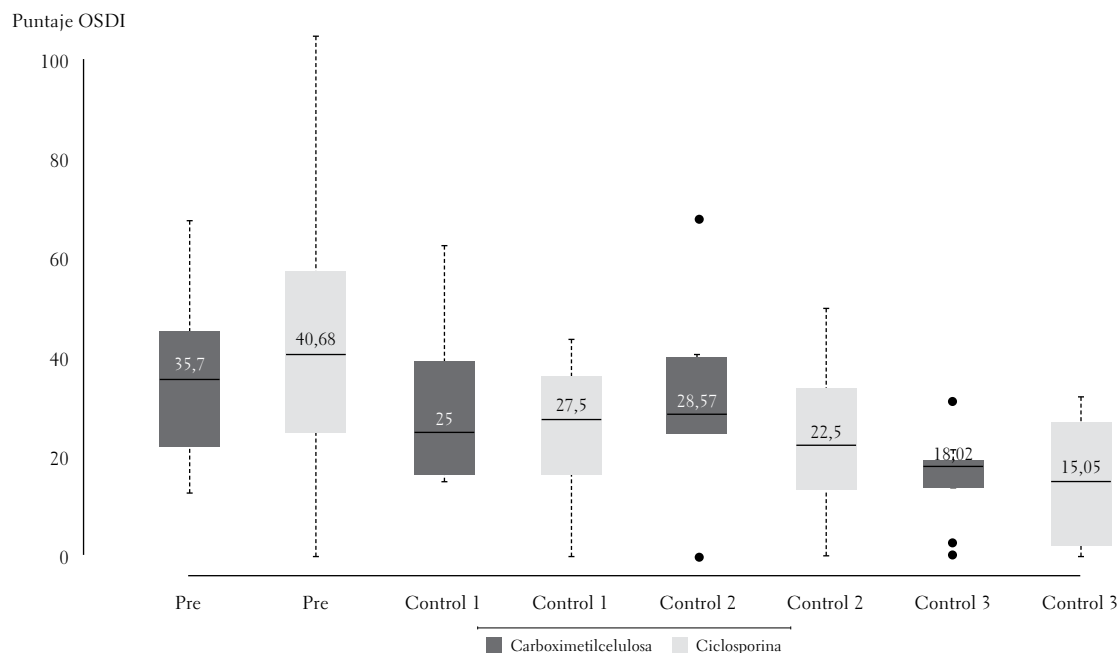


FIGURA 1. Puntaje de la sintomatología obtenida con el OSDI, antes y después del tratamiento con ciclosporina A al 1% o carboximetilcelulosa al 0,5%

OSDI: observaciones completas

Fuente: elaboración propia.

TEAR BREAK UP TEST (TBUT)

Antes de iniciar el tratamiento el total de los pacientes presentó un nivel severo en la prueba de tiempo de ruptura lagrimal. A través del análisis longitudinal se apreció que en ambos grupos de tratamiento no hubo diferencias significativas ($p > 0,05$). El análisis entre los grupos no presentó diferencias significativas en ningún control ($p > 0,05$) (tabla 3).

TEST DE SCHIRMER I

En el grupo tratado con ciclosporina A se evidenció que, al comparar la producción lagrimal antes y después del tratamiento, hubo un aumento significativo ($p < 0,05$) en la cantidad de la película lagrimal; mientras que en el grupo tratado con carboximetilcelulosa no hubo diferencias significativas a lo largo del tiempo (tabla 3). Sin embargo, cuando se compararon los dos grupos de

TABLA 3. Calidad (TBUT) y cantidad (Schirmer I) de la película lagrimal, antes y después del tratamiento con ciclosporina A 1% o carboximetilcelulosa 0,5%

	BASAL			CONTROL 1			CONTROL 2			CONTROL 3			VALOR P
	Q25	MEDIANA	Q75	Q25	MEDIANA	Q75	Q25	MEDIANA	Q75	Q25	MEDIANA	Q75	
Segundos													
TBUT													
Carboximetilcelulosa	2,0	2,0	2,0	2,0	3,0	3,0	1,3	1,5	1,8	2,5	4,0	4,0	1,0000
Ciclosporina A	1,0	2,0	3,0	2,0	3,0	5,0	1,0	2,8	4,8	2,0	4,0	6,0	0,3144
Milímetros/5 minutos													
T Schirmer I													
Carboximetilcelulosa	4,0	10,0	12,0	7,0	13,0	15,0	9,5	11,0	17,5	6,3	10,0	16,5	0,6107
Ciclosporina A	1,0	7,0	12,0	3,0	6,0	11,0	3,8	6,5	12,0	6,0	10,0	13,3	0,0146*

* $p < 0,05$: diferencias estadísticamente significativas.

Fuente: elaboración propia.

tratamiento, no hubo diferencias significativas entre ellos ($p > 0,05$).

TINCIÓN CON LISAMINA VERDE

De los pacientes tratados con ciclosporina A, antes del tratamiento, el 85,7% presentó una tinción grado 3 y el 14,3% restante, grado 2. Durante el tratamiento se evidenció una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en el grado de tinción de la superficie ocular; al finalizar los tres meses de tratamiento, el 68,8% presentó grado 3 y el 25%, grado 1. En el grupo tratado con carboximetilcelulosa, antes de iniciar el tratamiento, el 61,9% de los casos presentó tinción grado 3; el 14,3%, grado 2, y el 23,8%, grado 1. Al finalizar los tres meses de tratamiento, el 42,9% presentó grado 3; el 14,3%, grado 2, y el 21,4%, grado 1, sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (figura 2). Así mismo, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p > 0,05$).

CITOLOGÍA DE IMPRESIÓN CONJUNTIVAL

En el grupo de los pacientes tratados con ciclosporina A, el 77,8% presentó metaplasia escamosa, a diferencia del 22,2% restante. Después de los tres meses de tratamiento el 77,8% no tenía metaplasia y el 22,2% sí, en el grado 2, valor estadísticamente significativo ($p < 0,05$). En el grupo tratado con carboximetilcelulosa, antes del tratamiento, solo el 64% de los pacientes presentó metaplasia escamosa; al finalizar el estudio, el 100% de los pacientes fue clasificado sin esta alteración histológica, lo que revela diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (figura 3). No se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento ($p > 0,05$).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El presente estudio inició con 34 pacientes, de los cuales solo 16 terminaron el tratamiento de tres

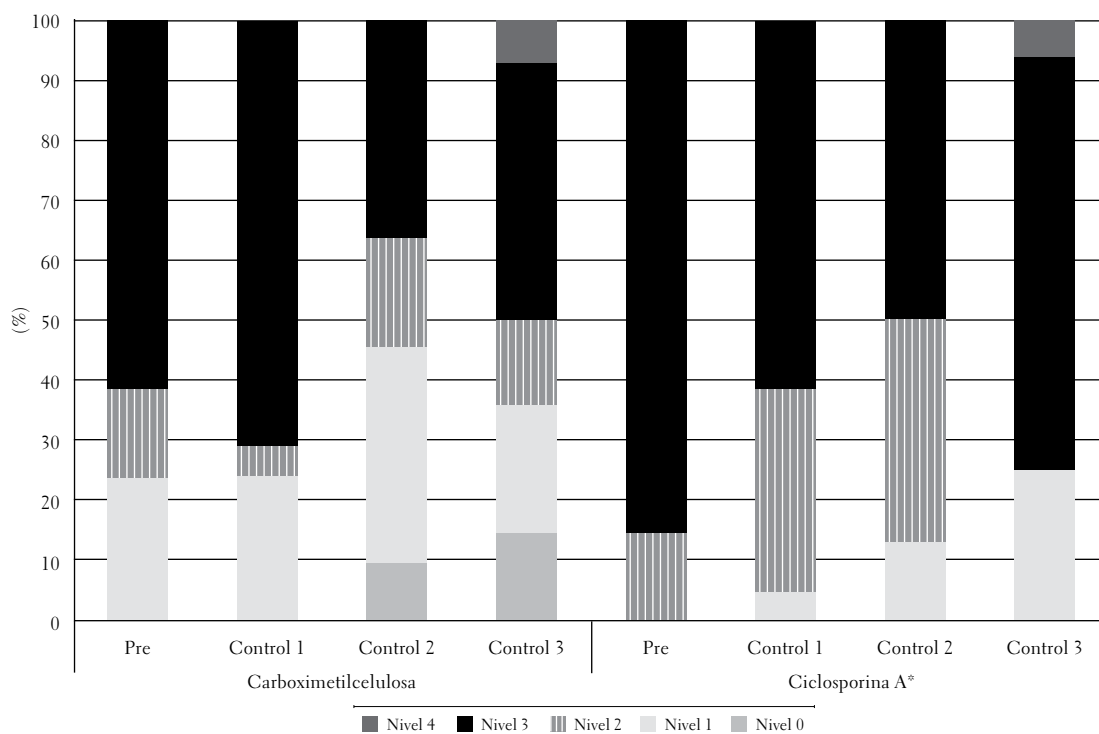


FIGURA 2. Porcentaje de pacientes según el grado de tinción conjuntival con lisamina verde, antes y después del tratamiento con ciclosporina A al 1% o carboximetilcelulosa al 0,5%

* $p < 0,05$ diferencias estadísticamente significativas.

Fuente: elaboración propia.

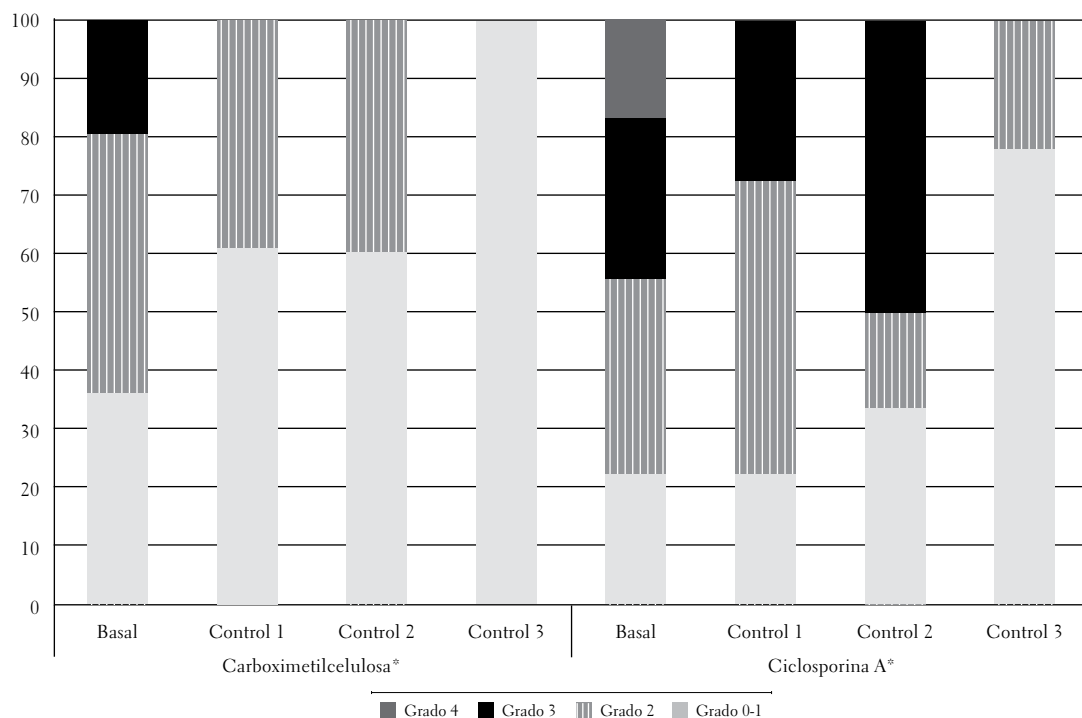


FIGURA 3. Porcentaje de pacientes según el grado de metaplasia escamosa, antes y después del tratamiento con ciclosporina A al 1% o carboximetilcelulosa al 0,5%

* $p < 0,05$: diferencias estadísticamente significativas.

Fuente: elaboración propia.

meses; estos presentaron ardor y dolor posterior a la instilación de uno de los tratamientos (ciclosporina A), por lo que el ciego para el investigador se interrumpió. El uso de los vehículos oleosos, al preparar la ciclosporina tópica ocular (fórmula magistral utilizada en esta investigación), puede causar sensación de quemazón e irritación en la conjuntiva (10). En otros estudios se encontró que el uso de ciclosporina A al 2%, en dosis bajas (una o dos veces al día), no ocasiona daño ocular (27). De igual forma, en el presente trabajo, el tratamiento con ciclosporina A en una concentración menor (1%) no evidenció ningún tipo de daño en la superficie ocular; por el contrario, los pacientes presentaron mejoría en la tinción con lisamina verde y en el grado de metaplasia escamosa (figuras 2 y 3).

Los resultados en la sintomatología, en ambos grupos de tratamiento, evidenciaron la reducción de los síntomas desde el primer mes de uso del fármaco; sin embargo, en el grupo tratado con car-

boximetilcelulosa, los pacientes que presentaban sintomatología severa, según el OSDI, no obtuvieron una mejoría significativa. Este fenómeno también se presenta en estudios en los que se utiliza lubricantes oculares y se demuestra su efectividad en la resolución de síntomas en casos leves o moderados, mientras que en los casos severos no son tan efectivos (28). Esto sucede, en parte, porque los tratamientos no tienen acción en la etiología de la enfermedad; no obstante, cuando se emplea una terapia concomitante entre lubricante y antiinflamatorio (ciclosporina A), se aprecia mejoría en síntomas como enrojecimiento, ardor y prurito, en comparación con los pacientes que únicamente usan el lubricante (carboximetilcelulosa) (29).

Los pacientes con ojo seco exhiben una inflamación crónica en la superficie ocular y la glándula lagrimal, con infiltrado de linfocitos-T CD4 positivos (30). La ciclosporina oftálmica reduce el infiltrado linfocítico en la glándula lagrimal, lo que mejora la producción de lágrimas en pacien-

tes con ojo seco, con o sin síndrome de Sjögren (11). La ciclosporina A también aumenta la secreción de la glándula lagrimal, lo que activa los neurotransmisores de las terminales de los nervios sensitivos, que interactúan con los nervios parasimpaticomiméticos (31). En estudios con conejos se evidencia el aumento de la producción lagrimal desde el segundo mes de tratamiento con ciclosporina A, en concentraciones al 0,05% (32). En esta investigación, la ciclosporina A al 1% aumentó la producción lagrimal de manera clínica —incremento estadísticamente significativo— durante el tratamiento, a diferencia del grupo tratado con carboximetilcelulosa.

En estudios desarrollados con ciclosporina A al 2%, preparada en aceite de oliva, los pacientes mostraron mejoría en el tiempo de rompimiento lagrimal (33). Otros estudios en conejos evidencian que, al compararse el grupo tratado con el no tratado, no hay cambios estadísticamente significativos en el TBUT después del tratamiento con ciclosporina al 0,05% (32). En esta investigación tampoco se percibieron cambios significativos en el TBUT en ninguno de los tratamientos a través del tiempo. Es importante considerar que todos los pacientes entraron al estudio con un tiempo muy bajo de la ruptura de la película lagrimal (mediana: 2 segundos), por lo que es posible que para evidenciar una mejoría clínica y estadísticamente significativa sea necesario un mayor tiempo de observación, ya que la cinética a través del tiempo muestra una tendencia a mejorar en ambos tratamientos. Además, la evidencia demuestra que se obtienen mejores resultados al tratar la enfermedad con ciclosporina al 0,05%, cuando se usa en estados iniciales o leves (34).

La tinción de la superficie ocular con lisamina verde muestra el daño en las células epiteliales de la conjuntiva. La carboximetilcelulosa se une y se retiene en las células epiteliales, por lo que se espera que mejore el grado de tinción; sin embargo, los ensayos clínicos con este lubricante en pacientes con ojo seco no muestran cambios después de su uso (29,35). En este estudio, antes de iniciar los

tratamientos, la mayoría de los pacientes presentaron una tinción grado 3; los pacientes tratados con carboximetilcelulosa no presentaron cambios estadísticamente significativos durante los tres meses de tratamiento. La ciclosporina A, al tener efecto antiinflamatorio, mejora la producción de lágrimas y la densidad de células caliciformes, lo que hace que la tinción disminuya (36). Esta hipótesis se confirmó en esta investigación: en el grupo tratado con ciclosporina A se evidenció mejoría en la tinción conjuntival.

Los resultados en la citología conjuntival, después del tratamiento con carboximetilcelulosa, muestran que esta es efectiva en la regeneración celular; atribuible a la protección que brinda su propiedad viscosante (37). Los resultados de este estudio concuerdan con los aportados por otros autores, en los que se evidencia una mejoría de la superficie ocular a través de la citología (38); así mismo, en los análisis de la biopsia conjuntivales, dichos estudios comprobaron que la ciclosporina A tiene la capacidad de aumentar el número de células caliciformes de la conjuntiva. Esto se ha encontrado en estudios que evalúan la efectividad de la ciclosporina A frente a tratamientos con lubricantes: a pesar que en otras pruebas clínicas (Schirmer, TBUT) no se encuentran diferencias relevantes entre los tratamientos, sí se evidencian diferencias estadísticamente significativas, principalmente en la mejoría del grado de metaplasia en los grupos que se trataron con ciclosporina (39) y la disminución de mediadores inmunes en el proceso inflamatorio de la enfermedad (40).

Se pudo observar que la ciclosporina A al 1% mejora clínica y estadísticamente la condición de la superficie ocular; los parámetros de tinción conjuntival y citología de impresión son los más recomendados para asumir el daño y la disfunción de la superficie ocular, en el diagnóstico y monitoreo del ojo seco severo. Una de las mayores falencias del estudio es que no todos los pacientes terminaron los tres meses de tratamiento, por lo que se recomienda la inclusión de más pacientes en futuros estudios, con el fin de mejorar el tamaño

de la muestra a través del tiempo y, de esta forma, valorar con mayor robustez estadística los efectos de la ciclosporina A frente al grupo de control.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Williamson J, Gibson AA, Wilson T, Forrester JV, Whaley K, Dick WC. Histology of the lacrimal gland in keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol*. 1973;57(11):852-8.
- Dry Eye Workshop International (DEWS). Report of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf*. 2007;5(2):67-204.
- Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint JM, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(6):1356-63.
- Hessen M, Karamursel E. Dry eye: an inflammatory ocular disease. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(2):240-50.
- Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol*. 2004;136(4):593-602.
- Gumus K, Cavanagh M. The role of inflammation and antiinflammation therapies in keratoconjunctivitis sicca. *Clin Ophthalmol*. 2009;3:57-67.
- Coursey T, Paiva C. Managing Sjögren's Syndrome and non-Sjögren Syndrome dry eye with anti-inflammatory therapy. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1447-58.
- Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Inmunopharmacology*. 2004;47(2-3):119-25.
- Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(11):1489-96.
- Yavuz B, Bozdog S, Ünlü N. An overview on dry eye treatment: approaches for cyclosporin a delivery. *Scientific World Journal*. 2012:1-11.
- Tang-Liu D, Acheampong A. Ocular pharmacokinetics and safety of cyclosporin, a novel topical treatment for dry eye. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(3):247-61.
- Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1790-4.
- Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The cyclosporin A phase 2 study group. *Ophthalmology*. 2000;107(5):967-74.
- Wan KH, Chen LJ, Young AL. Efficacy and safety of topical 0.05% cyclosporine eye drops in the treatment of dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf*. 2015;13(3):213-25.
- Liang H, Baudouin C, Garrique J, Brignole-Baudouin F. Ocular safety of cationic emulsion of cyclosporine in an in vitro corneal wound-healing model and an acute in vivo rabbit model. *Mol Vis*. 2012;18:2195-204.
- Baiza L, Medrano J, Hernández E, Lozano J, Alaníz J. A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(10):1312-5.
- Kymionis G, Bouzoukis D, Diakonis V, Siganos C. Treatment of chronic dry eye: focus on cyclosporine. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(4):826-36.
- Roberts C, Carniglia P, Brazzo B. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2007;26(7):805-9.
- Laibovitz R, Solch S, Andriano K, O'Connell M, Silverman M. Pilot trial of cyclosporine 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea*. 1993;12(4):277-368.
- Mendicutte J, Lamsfus J, Eder F, Ostolaza J, Salaverría M. Ciclosporina tópica en la regeneración de la superficie ocular: queratoconjunctivitis vernal y sicca. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1994;67(3):347-54.
- Pucci N, Caputo R, Mori F, De Libero C, Di Grande L, Massai C, Bernardini R, Novembre E. Long-term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children

- with vernal keratoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23(3):865-71.
22. Schiffman R, Christianson M, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(5):615-21.
 23. Abelson M, Ousler G 3rd, Nally L, Welch D, Krenzer K. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506(Part B):1121-5.
 24. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea.* 2003;22(7):640-50.
 25. Rodríguez MF, Rojas A, Jugo A. Descripción de la metaplasia escamosa por citología de impresión en pacientes con ojo seco. *Cienc Tecnol Salud Vis Ocul.* 2007;8:51-62.
 26. Murube J, Rivas I. Ojo seco: clasificación clínica y por citología de impresión. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2002;13:5-11.
 27. Solch S, Nadler PI, Silverman MH. Safety and tolerability of two percent cyclosporine (Sandimmune) ophthalmic ointment in normal volunteers. *J Ocul Pharmacol.* 1991;7(4):301-12.
 28. Bruix A, Adán A, Casaroli-Marano RP. [Efficacy of the sodium carboxymethylcellulose in the treatment in the dry eye syndrome]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006;81(2):85-92.
 29. Salib G, McDonald M, Smolek M. Safety and efficacy of cyclosporine 0,05% drops versus unpreserved artificial tears in dry-eye patients having laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(5):772-8.
 30. Matsumoto I, Tsubota K, Satake Y, Kita Y, Matsumura R, Murata H, et al. Common T cell receptor clonotype in lacrimal glands and labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest.* 1996;15;97(8):1969-77.
 31. Yoshida A, Fujihara T, Nakata K. Cyclosporine increase tear fluid secretion via release of sensory neurotransmitters and muscarinic pathway in mice. *Exp Eye Res.* 1999;68(5):541-6.
 32. Thomas P, Samant D, Zhu Z, Selvam S, Stevenson D, Wang Y, et al. Long-term topical cyclosporine treatment improves tear production and reduce keratoconjunctivitis in rabbits with induce autoimmune dacryadenitis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25(3):285-91.
 33. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol.* 1994;72(4):438-42.
 34. Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, Perry AR, Wittmann JR, Greenman H, et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(8):1046-50.
 35. Cohen S, Martin A, Sall K. Evaluation of clinical outcomes in patients with dry eye disease using lubricant eye drops containing polyethylene glycol or carboxymethylcellulose. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:157-64.
 36. Demiryay E, Yaylali V, Cetin EN, Yildirim C. Effects of topical cyclosporine a plus artificial tears versus artificial tears treatment on conjunctival goblet cell density in dysfunctional tear syndrome. *Eye Contact Lens.* 2011;37(5):312-5.
 37. Murube J. Ojo seco. Madrid: Sociedad española de oftalmología; 1997.
 38. Brignole F, Pisella P, Dupas B, Baeyens V, Baudouin C. Efficacy and safety of 0,18% sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(6):531-8.
 39. Moon JW, Lee HJ, Shin KC, Wee WR, Lee JH, Kim MK. Short term effects of topical cyclosporine and viscoelastic on the ocular surfaces in patients with dry eye. *Korean J Ophthalmol.* 2007;21(4):189-94.
 40. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, Feuer WJ, Stern M, Reis BL. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea.* 2000;(4):492-6.

Recibido: 8 de agosto de 2015

Aprobado: 3 de octubre de 2015

CORRESPONDENCIA:

Alejandra Mendivelso
alejaam10@hotmail.com

Martha Fabiola Rodríguez
mafaroedrodriguez@unisalle.edu.co

Carlos Medina
camedinas@gmail.com

