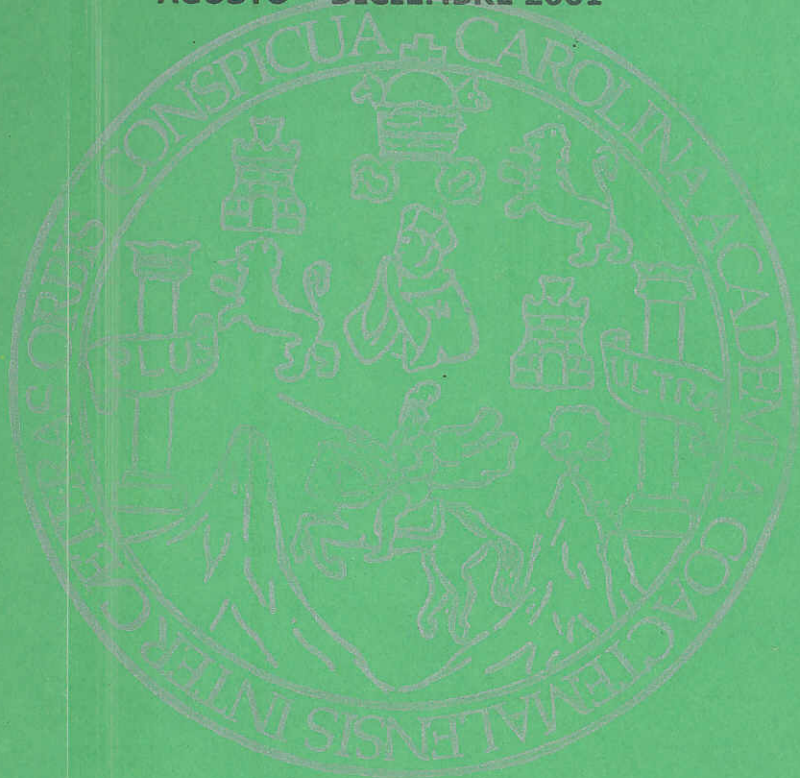


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
POST- GRADO DE OFTALMOLOGÍA**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DEL OJO
SECO SEVERO CON Y SIN CICLOSPORINA TÓPICA
EN EL DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA
DEL HOSPITAL ROOSEVELT
AGOSTO - DICIEMBRE 2001**



DR. ROMMEL IZAGUIRRE PEREIRA ✓

MAESTRIA EN OFTALMOLOGÍA



CENTRO UNIVERSITARIO METROPOLITANO (CUM)
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

S-189/02-06

12 de julio de 2,004

Doctor

RICARDO WALTER GARCÍA MANZO

Coordinador General a.i.

Programa de Especialidades Médicas, Fase IV

Su Oficina

Doctor García:

En atención a su requerimiento en oficio FCM/OF.FIV.PEMA/230/2004, le solicito se sirva programar para el día MIÉRCOLES 28 DE JULIO DE 2,004, A LAS 15:30 HORAS, la graduación del Dr. Rommel Alberto Izaguirre Pereira, así como los trámites administrativos correspondiente.

Cordialmente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"




Dr. Carlos Augusto Chua López
Secretario

Adjunto: Un -1-informe final original que consta de sesenta y tres folios.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
PROGRAMA ESPECIALIDADES MEDICAS FASE IV
FECHA 12-07-04



CENTRO UNIVERSITARIO METROPOLITANO (CUM)
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

FCM/ESP.FIV.HR.042/2004

Guatemala 1 de julio del 2,004

Doctor
Luis Alfredo Ruíz
Coordinador General
Programa de Especialidades Médicas

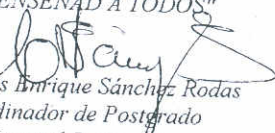
Estimado Dr. Ruíz:

Por este medio le solicito fecha de graduación para el Dr. Rommel Alberto Izaguirre Pereira, el cual culminó su especialidad de Maestría en Oftalmología en el Hospital Roosevelt.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas
Coordinador de Postgrado
Hospital Roosevelt



Guatemala 07 de mayo del 2004

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
Ciudad Universitaria, Zona 12
Guatemala, Centroamérica

**DOCTOR
CARLOS MANUEL PORTOCARRERO
COORDINADOR DE POST- GRADO DE OFTAMOLOGIA
UNIDAD NACIONAL DE OFTAMOLOGIA
HOSPITAL ROOSEVELT
EDIFICIO**

Estimado Dr. Portocarrero:

Luego de saludarlo muy atentamente, envié tesis del los Doctores

DR. ZLATKO PISKULICH CRESPO:

Su trabajo esta aprobado, por lo que no tengo ningún inconveniente a la impresión de la misma.

DR. SIMON ISIDRO RIVERA LOPEZ:

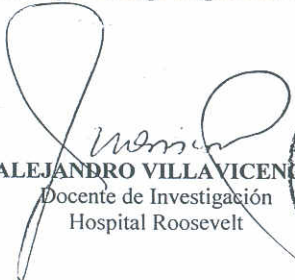
Su trabajo esta aprobado, por lo que no tengo ningún inconveniente a la impresión de la misma.

DR. EDWIN AMILCAR ARIAS MENDOZA:

Las graficas no tienen fuente.

DR. ROMMEL ALBERTO IZAGUIRRE PEREIRA:

Su trabajo esta aprobado por lo que no tengo ningún inconveniente a la impresión de la misma.


DR. JORGE ALEJANDRO VILLAVICENCIO ALVAREZ

Docente de Investigación
Hospital Roosevelt



c.c Dr. Carlos Sánchez
Coordinador general de Post-grado
Hospital Roosevelt fase IV
Facultad de Ciencias Médicas

envío
4 tesis de oftalmología

Guatemala, 12 de Abril de 2,004

Doctor
Jorge Alejandro Villavicencio A.
Coordinador de Investigación
Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Hospital Roosevelt
Presente



Estimado Dr. Villavicencio:

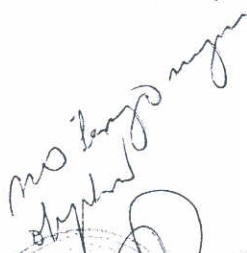
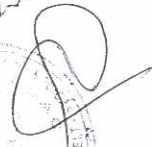
Por medio de la presente me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Dr. Rommel Alberto Izaguirre Pereira terminó su tesis la cual ya fue revisada, corregida y aprobada.

Atentamente,


Dr. Carlos Manuel Portocarrero
Coordinador del Post-Grado de Oftalmología
Unidad Nacional de Oftalmología



P/all
le

no largo mejor



Guatemala, 04 de Marzo de 2,004

Doctor:
Carlos Sánchez
Coordinador General de Post-Grado
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Respetable Dr. Sánchez:

Atentamente me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que Doctor Rommel Alberto Izaguirre Pereira terminó su tesis la cual ya fue revisada, corregida y aprobada.

Atentamente,


Dr. Carlos Manuel Portocarrero
Coordinador del Post-Grado de Oftalmología
Unidad Nacional de Oftalmología



El Infrascrito Coordinador del Post Grado de Oftalmología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, CERTIFICA: que el Doctor **Rommel Alberto Izaguirre Pereira**, completo satisfactoriamente su año en la Especialidad en Oftalmopediatría y Estrabismo durante el periodo comprendido del 01 de Enero del 2,003 al 31 de Diciembre de 2,003, habiendo completado los requisitos académicos.

PARA LOS USOS LEGALES QUE A LA PARTE CONVENGAN SE EXTIENDE LA PRESENTE CERTIFICACIÓN EN LA CIUDAD DE GUATEMALA A LOS CUATRO DÍAS DEL MES DE MARZO DEL DOS MIL CUATRO.



Dr. Carlos Manuel Portocarrero
Coordinador del Post – Grado de Oftalmología
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt



INFRASCRITO COORDINADOR DEL POST – GRADO DE OFTALMOLOGÍA DE
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, HOSPITAL ROOSEVELT,
CERTIFICA QUE:-----

Doctor Rommel Alberto Izaguirre Pereira, realizó su cuarto año de residencia
durante el periodo comprendido del primero de enero del año dos mil tres al treinta y
ocho de diciembre del año dos mil tres habiendo adquirido la Especialización en
Oftalmopediatria y Estrabismo.
CON UNA NOTA TOTAL:

DOCENCIA	SERVICIO	INVESTIGACION	APROBADO O NO APROBADO
75.79	79.91	91.91	APROBADO

RA LOS USOS LEGALES QUE A LA PARTE INTERESADA CONVENGAN SE
DICTA LA PRESENTE EN LA CIUDAD DE GUATEMALA A LOS CUATRO DIAS
DEL MES DE MARZO DEL AÑO DOS MIL CUATRO.



DR. CARLOS M. PORTOCARRERO
COORDINADOR DEL POST – GRADO
DE OFTALMOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
HOSPITAL ROOSEVELT



INFRASCRITO COORDINADOR DEL POST-GRADO DE OFTALMOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, HOSPITAL ROOSEVELT CERTIFICA QUE:-----

Doctor Rommel Alberto Izaguirre Pereira, efectuó satisfactoriamente su Tercer Año de Residencia en la Especialidad de Oftalmología, durante el año 2,002. Por lo que se le da a su Cuarto Año.
del 1 de enero a diciembre.

DOCENCIA	SERVICIO	INVESTIGACION	APROBADO O NO APROBADO
86.28	83.41	83.37	APROBADO

DE ACUERDO A LOS USOS LEGALES QUE A LA PARTE INTERESADA CONVENGAN EXTIENDO, FIRMO Y SELLO PRESENTE EN LA CIUDAD DE GUATEMALA, A LOS CUATRO DIAS DEL MES DE MARZO DEL AÑO 2002 MIL CUATRO.



Dr. Carlos Manuel Portocarrero
Coordinador del Post-Grado de Oftalmología
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt



SOLICITUD PARA AUTORIZACION
DE
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE POSTGRADO



INVESTIGADORES:

NOMBRE DEL RESIDENTE: Rommel Izaguirre Pereira
DIRECCIÓN Domicilio: Colonia Roosevelt, Zona 11, 10av- 5-20.
Teléfono: 4716626.
Correo electrónico: _____

NOMBRE DEL TUTOR: Dr. Nicolas Yee Melgar.
DIRECCIÓN Domicilio: 14 calle, 9-30 Zona 10.
Oficina o clínica: 7av 14-44 Zona 9, Edificio la Galeria, PB local 27.
Teléfonos: 3603343.
Fax: 3320593.
Correo electrónico: yee@hotmail.com

DEPARTAMENTO DONDE REALIZARÁ EL ESTUDIO: OF TALMOLOGIA.

Teléfonos: 4405263. Fax: _____ Correo electrónico: _____

TEMA DE INVESTIGACION:

Eficacia y seguridad del tratamiento del ojo seco severo con y sin ciclosporina topica-
en el Departamento de Oftalmologia del Hospital Roosevelt de Agosto a Diciembre del año 2001.

PERIODO DE DURACIÓN: Agosto a Diciembre del 2001 (5 meses).

FIRMAS DE INVESTIGADORES:

DR. ROMMEL IZAGUIRRE PEREIRA
RESIDENTE DE OFTALMOLOGIA

Residente

Tutor

Dr. Nicolas Yee Melgar
Médico y Cirujano
Colegiado No. 9134

NOTA:

Al finalizar todo el trámite de autorización, favor sacar una fotocopia en duplex y

FIRMAS DE AUTORIZACION

COORDINADOR DEL POSTGRADO:

NOMBRE: Carlos Manuel Portocarrero.

Fecha: 17/8/2001

Carlos Manuel Portocarrero
(Firma)

Sello: 2718



JEFE DEL DEPARTAMENTO:

NOMBRE: Gildardo Giron.

Fecha:

G. GIRON
(Firma)

Dr. Gildardo Giron



COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN:

NOMBRE: Jose A. Villavicencio.

4/09/01

J. Villavicencio
(Firma)



JEFE DEL DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN:

Acta No. 358/2001 Punto No. 3ro.

Fecha: 2/10/2001

NOMBRE: Dr. José Luis Chacón Montiel

J. L. Chacón Montiel
(Firma)

Sello:

COMITÉ DE ETICA:

Acta No. _____ Punto No. _____

Fecha:

NOMBRE:

(Firma)

DIRECCIÓN MEDICA:

NOMBRE: Dr. Oscar García Santizo



(Firma)

Sello:

INDICE

1. Resumen.	1
2. Introducción	3
3. Objetivos	5
4. Hipótesis	7
5. Revisión Bibliográfica	9
6. Material y Métodos	23
7. Resultados	31
8. Análisis y Discusión de Resultados	35
9. Conclusiones	37
10. Recomendaciones	39
11. Referencias Bibliográficas	41
12. Anexos s Bibliográficas	49

Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo general; Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento del ojo seco severo con y sin ciclosporina tópica 1% en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt. Y como objetivos específicos; 1.- Evaluar la cantidad de lágrimas en pacientes con ojo seco severo con y sin ciclosporina tópica. 2.- Determinar la calidad de la lágrima en pacientes con ojo seco severo con y sin ciclosporina tópica. 3.- Describir la cantidad de células caliciformes. 4.- Describir los efectos adversos de los pacientes.

El alcance del problema fue que se demostró que la ciclosporina tópica como tratamiento alternativo eficaz y seguro para el ojo seco severo.

Se realizó un ensayo clínico auto controlado doble ciego.

Resumen de resultados: 1.- Los 36 ojos que recibieron placebo no mejoraron el test de Schirmer tipo 1. 2.- 31 de 36 ojos que recibieron ciclosporina tópica mejoraron el test de Schirmer tipo 1, con un intervalo de confianza del 95% de riesgo relativo (3.60 – 18.64) 3.- Los 36 ojos que recibieron placebo no mejoraron el tiempo de rompimiento de la película lagrimal (BUT). 4.- 33 de 36 ojos que recibieron ciclosporina tópica si mejoraron el BUT, con un intervalo de confianza del 95% de riesgo relativo (4.38 – 38.55). 5.- 33 de los 36 ojos que recibieron ciclosporina mejoraron las células caliciformes, con un intervalo de confianza del 95% de riesgo relativo (0.02 – 0.22). 6.- 9 de 36 ojos que recibieron ciclosporina (25%) presentaron efectos adversos (ardor, ojo rojo y visión borrosa en las primeras 2 semanas de tratamiento). Se demostró que la ciclosporina tópica 1% fue eficaz como tratamiento alternativo al ojo seco severo al mejorar en 33 de los 36 ojos (91.6%) al menos 2 de los 3 parámetros de eficacia (test de schirmer tipo 1, test de rompimiento de la película lagrimal (But) y la cantidad de células caliciformes de la conjuntiva), en 31 mejoraron los 3 parámetros y en otros 2 ojos no mejoraron el test de schirmer tipo 1, pero mejoraron los otros 2 parámetros. Fue segura a pesar de 25% de reacciones adversas, estas fueron en las primeras 2 semanas y no impidió que abandonaran el tratamiento (ver operacionalización de variables).

Introducción.

El presente estudio utilizó un agente inmunosupresor (ciclosporina en preparación tópica) como tratamiento alternativo coadyuvante del ojo seco severo, donde cada paciente que ingresó al estudio voluntariamente y previo consentimiento informado se evaluó los siguientes parámetros; el test de Schirmer tipo 1, tiempo de rompimiento de la película lagrimal (BUT) cada 2 semanas por 8 semanas (total 4 visitas o consultas), y se les tomó citología de impresión de conjuntiva a nivel nasal inferior a ambos ojos tanto al inicio como a las 8 semanas de concluido el estudio.

De los primeros 7 pacientes que ingresaron al estudio utilizando ciclosporina tópica 2%, 5 de ellos se quejaron de ardor y ojo rojo intenso al aplicarse la gota en el ojo de la ciclosporina, durante las primeras dosis, y en menos de 48 horas de haber suspendido el tratamiento desapareció el ardor y el ojo rojo sin dejar secuelas oculares. Por lo tanto tuvieron que ser retirados del estudio estos 7 pacientes. Se captaron 36 pacientes, a los cuales se les preparó ciclosporina tópica 1% y terminaron el estudio, dicha concentración ha demostrado ser eficaz y segura en el manejo del ojo seco severo (125).

El ojo seco es una de las causas mas frecuentes en consulta oftalmológica (representó el 27% de todas las primeras consultas durante el primer trimestre del año 2001 en la Unidad Nacional de Oftalmología), sumado a que la mayoría de los tratamientos son paliativos. En el presente estudio se utilizó ciclosporina tópica como tratamiento coadyuvante como alternativa no solamente paliativa sino curativa al ojo seco severo (32, 33), al ser las pocas alternativas que mejora la estabilidad de la película lagrimal y disminuye el componente inflamatorio del ojo seco (75, 21, 115), con pocos efectos adversos. Pasando un ojo con alto riesgo de pérdida visual (ojo seco severo) a un estado de ojo seco leve

La preparación del medicamento estuvo a cargo por el Departamento de Química y Farmacia del Hospital Roosevelt.

Al realizar la citología de impresión se utilizó un papel filtro (Millipore), con un poro de 0.45 micras de diámetro, se tiñó en ácido periódico de Schiff f (PAS).

Se realizó un ensayo clínico auto controlado doble ciego.

Los resultados fueron analizados por programas estadísticos de EpiInfo y SPSS.

Se han realizado varios estudios donde se ha demostrado que la ciclosporina tópica (en gotas, emulsión o ungüento) ha sido eficaz y seguro para el tratamiento del ojo seco severo (22, 59, 82, 125), disminuyendo la cantidad de linfocitos activados y aumentando la densidad de células caliciformes de la conjuntiva (8, 21).

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento del ojo seco severo con y sin ciclosporina tópica en el Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt de Agosto a Diciembre del año 2,001.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Evaluar la cantidad de lágrimas en pacientes con ojo seco severo con y sin ciclosporina tópica.
2. Determinar la calidad de la lágrima en pacientes con ojo seco severo con y sin ciclosporina tópica.
3. Describir la cantidad de células caliciformes.
4. Describir los efectos adversos presentes en los pacientes.

HIPÓTESIS NULA.

No existe diferencia entre eficacia y seguridad en el tratamiento del ojo seco severo con o sin ciclosporina tópica.

HIPÓTESIS ALTERNA.

El tratamiento del ojo seco severo es mas efectivo y seguro con ciclosporina tópica que sin ciclosporina tópica.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA (9).

La ciclosporina (Neoral o Sandimmun) es un polipéptido compuesto por 11 aminoácidos. Es un potente agente inmunosupresor selectivo, es decir no ataca el sistema hematopoyético por lo tanto no lo deprime (121).

Se ha utilizado como tratamiento coadyuvante en casos de pacientes sometidos a transplante de riñón, indicaciones dermatológicas como la Dermatitis atópica, Psoriasis, también en enfermedades Reumatológicas como la Artritis Reumatoide y en el Síndrome Nefrótico (121, 38).

A nivel ocular se ha empleado para tratar la Uveítis de Behçet, para evitar el rechazo del transplante corneal y también se ha utilizado para tratar el ojo seco cuyo mecanismo de acción se cree que actúa estimulando la formación de células caliciformes de la conjuntiva (mejorando la capa mucinosa de la película lagrimal, estabilizando así la misma), también como agente anti-inflamatorio reduce los componentes pro-inflamatorios, linfocitos y los marcadores inmunológicos de la conjuntiva que en el ojo seco están aumentados. Un estudio realizado por Palmer y asociados investigaron el flujo de lágrimas antes y después de administrar ciclosporina oral como terapia inmunosupresor para evitar el rechazo del transplante renal y demostró que después de administrada la ciclosporina el flujo de lágrimas aumentó (29).

Ojo seco; Se define como una alteración en la película lagrimal que motivaría el daño en la superficie inter palpebral ocular suficiente para producir molestias y discomfort ocular (10).

La película lagrimal está compuesta por 3 capas, la mas interna es la mucosa producida por las células caliciformes, la capa intermedia es la acuosa propiamente dicha, que secreta la glándula lagrimal principal y accesorias, y la capa mas externa oleosa producida por las glándulas de meibomio. Esta última impide la evaporación de la lágrima, manteniendo la humedad necesaria en la superficie ocular. Además la lágrima presenta un contenido en proteínas, enzimas e inmunoglobulinas, sustancias fundamentales ante determinadas enfermedades e infecciones que sufren los ojos cuando disminuyen estos componentes en la lágrima.

Hoy en día el ojo seco se clasifica en 2 grandes grupos (16) ;

- 1.- Síndrome de ojo seco por deficiencia en la producción acuosa;

- Síndrome de Sjögren tanto primario como secundario.
- Sin enfermedad auto inmune asociada.

2.- *Síndrome de ojo seco debido a pérdidas por evaporación (ojo tantálico)*, las causas mas frecuentes son;

- Enfermedad de las glándulas de Meibomio ejemplo; Psoriasis, rosácea, dermatitis seborreica.
- Alteraciones en el parpadeo (parálisis del 7mo par, proptosis por enfermedad de Graves.

Según Mishima et al (45), la producción de lágrimas en circunstancias normales es de 1,2ul / min y según Scherz et al (46) puede estar entre 0,6 - 1,1ul / min. Por lo tanto en el ojo normal que produce 1,2ul / min de lágrimas se evapora; 0.094ul / min (7.8%), y en el ojo seco es aproximadamente el 47.5% y el 78% de la lágrima se evapora.

Por la importancia del Síndrome de Sjögren primario, describiremos a continuación el síndrome (116).

Se caracteriza por enfermedad sistémica caracterizada por destrucción auto inmune de las glándulas exocrinas que produce un déficit secretor externo que puede afectar a todo el cuerpo (ocular, digestivo, respiratorio, piel y genito urinario) (74).

Debe de presentar 2 de los 3 signos descritos a continuación:

1. Querato conjuntivitis sicca (KCS).
2. Xerostomía.
3. Conectivopatía u otra enfermedad de carácter auto inmune.

Síndrome de Sjögren primario los 2 primeros criterios.

Existe una clasificación o criterios de San Diego para el Síndrome de Sjögren (116).

1- Síndrome de Sjögren primario (SS).

A- Síntomas y signos objetivos de sequedad ocular;

- 1.a- Prueba de Schirmer menor de 8mm.
- 2.a- tinción positiva de rosa de bengala o de fluoresceína en córnea o conjuntiva.

B- Síntomas o signos objetivos de boca seca.

- 1.b- Intensidad de flujo parotídeo disminuida cuando se usan las copas de Lashley u otro método.
- 2.b- Biopsia anormal de la glándula salival menor.

C- Evidencia de un desorden auto inmune sistémico.

- 1.c- Factor reumatoide elevado igual o mayor a 1 : 320.
- 2.c- Anticuerpos antinucleares elevados igual ó mayor a 1 : 320.
- 3.c- Presencia de anticuerpos anti -SS-A (Ro) o anti SS-B (La).

2. Síndrome de Sjögren secundario; Signos y síntomas característicos de SS (descritos en 1), más rasgos clínicos suficientes para permitir un diagnóstico de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), polimiositis, esclerodermia.

3. Exclusiones; Sarcoidosis, linfoma pre- existente, enfermedad por inmunodeficiencia adquirida (74).

EXPLORACIÓN CLÍNICA (62).

No oculares: Se examina la piel de la cara en busca de signos de acné rosácea, erupción malar del Lupus Eritematoso Sistémico (LES), cuero cabelludo en busca de dermatitis seborreica . Se palpan las glándulas parótidas, sub mandibulares y submaxilares . En algunos pacientes con síndrome de Sjögren las glándulas salivales aumentan de tamaño (síndrome de Mikulicz) (118).

Exploraciones oculares; Grado de dermatocalasia, presencia o no de ptosis de párpado o ceja, fenómeno de Bell, función del elevador, lagofthalmos con cierre suave de los párpados o cierre forzado (62).

Pruebas clínicas.

Medidas de la secreción lagrimal;

Test de Schirmer y de Jones (119, 112) :

El test de Schirmer se realiza colocando un papel filtro tipo Whatman No 41 de 35 por 5mm doblados en los últimos 5mm hacia el fornix inferior ya sea nasal o temporal. El paciente debe de permanecer con los ojos abiertos durante los 5 minutos que dura el examen. El test de secreción basal se utiliza anestesia tópica , se espera 2 minutos para colocar el papel filtro, hay una fase inicial de humectación rápida que dura de 1 a 2 minutos, por lo general es debido al remanente de lágrima que quedó en el lago lagrimal y una fase mas lenta en los siguientes 3 minutos. Por lo tanto no se debe de multiplicar por 2 los resultados obtenidos en los primeros 2 minutos del examen (119).

Para determinar la cantidad máxima de secreción lagrimal se debe utilizar el test de Schirmer sin anestesia (tipo 1) se debe de utilizar en caso de ojo seco moderado a severo para determinar si la glándula lagrimal es funcional.

Los valores normales son 5mm de humectación con anestesia y 10mm de humectación sin anestesia ambos después de 5 minutos (111).

Fluorofotometría; Permite evaluar el flujo y el volumen de lágrima midiendo la desaparición de la fluoresceína sódica en la película lagrimal después de su aplicación tópica. Con este método el flujo normal de la lágrima está comprendido entre 0.5ul y 2,2ul / minuto y el volumen normal es de 4 a 13 ul. Esta técnica también permite medir la permeabilidad corneal, se ha demostrado que el epitelio es 2,8 veces mayor en los pacientes con ojo seco que en los que no padecen de este trastorno (117).

Determinación de la estabilidad lagrimal; (tiempo de ruptura de la película lagrimal con fluoresceína o método invasivo) (120).

El tiempo en segundos transcurrido entre el último parpadeo hasta la aparición de la primera mancha de sequedad (pérdida de la uniformidad de la fluoresceína) tras instalar fluoresceína tópica sobre la superficie ocular, se denomina tiempo de ruptura de la película lagrimal. Es una medida de la estabilidad de la interfase película lagrimal-superficie ocular. Por lo general se registra el promedio de 3 mediciones. Son normales las cifras de 10 o mas segundos. Disminuye en caso de fase estrogénica del ciclo menstrual, uso de anestésicos tópicos, ungüentos oculares.

Método no invasivo para medir el tiempo de ruptura de la película lagrimal;

Se utiliza un instrumento llamado xeroscopio que proyecta anillos de luz sobre la superficie corneal anterior. Se mide el tiempo desde el parpadeo hasta que se deforman los anillos (113).

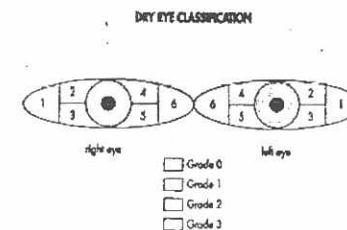
Determinación de la integridad de la película lagrimal (111) ;

El test de rosa de bengala es la prueba clínica mas útil y debe de formar parte de toda exploración de ojo seco.

Siempre se ha dicho que la rosa de bengala tiñe áreas de células muertas (desvitalizadas), pero se ha demostrado que tiñe áreas en las que la película lagrimal es discontinua. Es mejor utilizarlo en solución 1% que en tiras impregnadas (55).

Se instilan 5ul de rosa de bengala en la conjuntiva bulbar superior, se le pide al paciente que parpadee varias veces y mueva los ojos. Se espera 1 minuto. Se coloca el filtro anerito en la lámpara de hendidura y se examina la conjuntiva y cornea. Las áreas teñidas se puntúan de acuerdo a una escala de 0 a 3, para la conjuntiva nasal y temporal y la para la cornea, con un máximo posible de 9 puntos para cada ojo. Las puntuaciones igual o superior a 3.5 son compatibles con ojo seco (54).

Típicamente la conjuntiva tiñe una extensión mas grande que la córnea, y a su vez la conjuntiva nasal es mas sensible que la conjuntiva temporal. Lemp y el Instituto Nacional de ojos, sugirieron que a su vez la conjuntiva se clasifique en 6 áreas (3 cuadrantes nasales y 3 para la conjuntiva temporal), por cada cuadrante teñido se coloca un punto, es decir si sólo tiñó un cuadrante nasal y otro temporal del mismo ojo decimos que tiene 2+ de tinción de rosa de bengala, como detallaremos a continuación (34) ;



Pruebas de laboratorio;

Osmolalidad de la película lagrimal:

Es alta en pacientes con secreción lagrimal insuficiente, mayor evaporación y mayor exposición de la superficie ocular. Dado que el lagrimeo refleja reduce la osmolalidad de la película lagrimal es conveniente recoger las lágrimas no estimuladas.

Cifras superiores a 312 mOsm / lt son compatibles con ojo seco (112).

PH de la película lagrimal:

Hay una variación cíclica con desviación alcalina en las horas de vigilia y acidez durante el sueño.. el PH en pacientes con ojo seco no difiere de las personas normales (113).

También existe la cristalización en forma de hojas de helecho y la evaporación de la película lagrimal, esta se evapora 2 veces mas rápido que en personas normales.

Composición química de la película lagrimal;

La lisozima lagrimal es una enzima bacteriolítica que representa el 20 al 40% de la proteína contenida en la lágrima, disminuye con la edad y en pacientes con ojo seco.

Esta enzima se mide en electro inmunodifusión, ELISA. Cifras inferiores 1mg / ml son compatibles con ojo seco (54).

Lactoferrina constituye $\frac{1}{4}$ del contenido proteico de la lágrima, y es 2 veces mas abundante en personas normales que en pacientes con ojo seco.

Pruebas Citológicas;

Impresión citológica; Es útil para determinar la integridad del epitelio corneal y la densidad de las células caliciformes (123).

Las células caliciformes son mas numerosas en el fornix nasal inferior, luego el fornix medio, son escasas en la conjuntiva bulbar temporal inferior y cerca en la córnea, y son ausentes en la cornea. La densidad de las células caliciformes varía de acuerdo a la edad del paciente. En adultos mayores de 37 años el número de células caliciformes permanece estable, pero puede variar por factores externos. En la etapa adulta se encuentran de 30 a 70 células por 0.1mm^2 de superficie de mucosa y en la conjuntiva del fornix nasal inferior también se dice que existe 10.17 células caliciformes por cada 100 células epiteliales (en el joven), y 5.27 por cada 100 células epiteliales en los pacientes mayores o iguales a 62 años (117, 35).

Para la toma de muestra se procede a realizar un raspado conjuntival con hisopo estéril y se procede a dispersarlo en una laminilla, se procede a fijar en alcohol, se seca a temperatura ambiente y luego se tiñe con papanicolaou, tinción de ácido periódico de Schiff (PAS) o hematoxilina y eosina (H & E) y se observa en el microscopio de luz las células caliciformes realizando dicho conteo. Las células caliciformes están presentes en las capas medias y superficiales del epitelio y constituyen aproximadamente el 15% de células de superficie epitelial (17).

La impresión citológica usando acetato de celulosa también se ha empleado para en varios desordenes de la superficie ocular como un test simple no invasivo, se ha usado para diferenciar tumores melanocíticos de la conjuntiva. Se hizo impresión citológica en un estudio comparándolo con diagnóstico histológico en 23 ojos con lesión conjuntival y en el 73 % de los casos el diagnóstico por citología de impresión coincidió con el diagnóstico histológico de lesión melanocítica atípica superficial, por lo tanto la citología de Impresión usando acetato de celulosa es muy útil para diferenciar tumores pigmentados de la superficie ocular (35).

En cuanto a la gravedad, el ojo puede clasificarse en 3 grados (Murube 1988), que a continuación ampliamos (62);

GRADO 1; ojo seco leve.

El paciente se queja de manera ocasional en la oficina de sequedad, el test de Schirmer 14mm, lisozima ligeramente disminuida y osmolaridad aumentada.

GRADO 2; ojo seco medio.

Lo característico son lesiones de superficie reversible. Tinción conjuntival o corneal con fluoresceína o rosa de bengala positiva, filamentos corneales, tiempo de rompimiento de la lágrima disminuido (12 segundos).

Dificultad de abrir los ojos al despertar por las mañanas, sensación de arena en los ojos, quemazón, hormigueo, fotofobia, crisis de visión borrosa. Esta crisis de visión borrosa se puede confundir con amaurosis fugax.

GRADO 3; ojo seco severo.

Lo característico es la presencia de lesiones corneales y conjuntivales persistentes que empeoran a leucoma, neovascularización corneal, simbléfaros etc.

Si afecta la agudeza visual hablamos de un grado 3 plus (123).

El ojo seco severo era el único que se conocía hasta mediados del siglo pasado, el grado 2 se empezó a conocer hace poco mas de un siglo con el uso de la lámpara de hendidura (iluminación oblicua), tinciones vitales, test de Schirmer. El grado 1 hace mas o menos medio siglo, era confundido con conjuntivitis infecciosas y alérgicas crónicas.

Existe una clasificación de ojo seco de acuerdo a la severidad en 3 grados de acuerdo a la tinción con rosa de bengala, test de Schirmer, tiempo de rotura del film lagrimal y osmolaridad de la lágrima (115).

Clasificación clínica. (BUT). Test de Schirmer. Lisozima. Osmolaridad. Rosa de bengala.

Severo 3+	3 seg	4mm	ausente	>345mOsm/lt
Moderado 2+	4 seg	7mm	reducido	315-345
Leve 1+	7 seg	9mm	bajo o normal	300-315

De acuerdo a esta clasificación así se indica el manejo del ojo seco, en el grado 3 se recomienda oclusión de puntos lagrimales.

DIAGNOSTICO DEL OJO SECO.

Historia clínica (65).

Para determinar si un paciente padece de ojo seco debe realizarse una anamnesis y una exploración clínica en profundidad y completar el estudio con pruebas clínicas y de laboratorio, biopsias tisulares y ensayos terapéuticos.

Los pacientes con ojo seco tienen síntomas particulares y definibles, los mas frecuentes son: sensación de cuerpo extraño, quemazón y fotofobia. Los pacientes utilizan a menudo el termino sequedad para describir su situación, pero les resulta difícil definir con exactitud que significa. Algunos refieren la sensación de que los párpados rozan o arañan el ojo (120).

Es preciso clasificar o puntuar los síntomas de alguna manera. Resulta útil una escala sencilla: Ausente (0), leve (1+), moderado (2+) y grave (3+). Se permite al paciente puntuar la intensidad de sus diversos síntomas y se utiliza esta puntuación en ulteriores visitas para evaluar la mejoría o el empeoramiento (118).

Se definirá como AUSENTE; Desaparición total de sintomatología de ojo seco.

LEVE; Sí refiere síntomas ocasionales durante el día, pero no le impide realizar sus actividades normales durante el día.

MODERADO; Le dificulta realizar sus actividades normales en condiciones de stress ocular (viento, ambiente seco.), y al menos el 50% del día se queja de síntomas

SEVERO; No puede realizar sus actividades normales y se queja de síntomas mas de la mitad del día

Definición de los síntomas del paciente en la queratoconjuntivitis sicca (118);

Síntomas referidos.

Descripción

- | | |
|---------------------------------|---|
| 1. Sensación de cuerpo extraño. | Sensación de arena o tierra en los ojos. |
| 2. Quemazón . | sensación de jabón o champú en los ojos. |
| 3. Fotofobia | la luz resulta molesta. |
| 4. Escozor o picazón | sensación de comezón o picazón. |
| 5. Punzada o picadura | sensación similar a la picadura de un Mosquito. |
| 6. Visión borrosa. | |

Es preciso preguntar si ha utilizado medicamento (lubricantes artificiales) si ha notado mejoría. Preguntar si le han colocado tapones temporales de colágeno. En caso afirmativo registrar si los síntomas mejoraron y si se produjo epifora

También preguntar tratamiento sistémico asociado. Ya que muchos de ellos afecta la producción de lagrimas (antihistamínico, antidepresivo, anticolinérgico, diuréticos).

TRATAMIENTO DEL OJO SECO (6,32,77,117,) .

El tratamiento del ojo seco conlleva las dificultades y frustraciones que entraña tratar una enfermedad crónica. Para que el tratamiento de un proceso crónico como el ojo seco tenga éxito es necesario que el paciente y el médico establezcan una relación de confianza y explicarle claramente la naturaleza de la enfermedad al paciente y explicarle las alternativas del mismo.

Lubricantes artificiales; Son la base del tratamiento del ojo seco. Se empezó a utilizar componente no isotónicos y se dieron cuenta que causaban molestia, después suero fisiológico normal causaba alivio pero este era muy breve. Componente mas espesos como el éter de celulosa permanecía mas tiempo en el ojo pero causaban visión borrosa. Después apareció el alcohol polivinílico, un polímero formador de película, se pensaba que era atraído por la superficie ocular. En la actualidad se cuenta con polímeros adsorbtivos para la superficie ocular entre ellos el Tear Natural e Hypotears, algunos de estos polímeros son viscosos y otros menos viscosos (17, 62). Productos nuevos de lágrimas artificiales (Bion Tear) emplea una fórmula exclusiva de electrolitos que según estudios realizados en animales es beneficioso para la superficie ocular. Otro producto nuevo es Aqua Site, emplea una gota viscosa que se instila en el fondo de saco inferior y actúa como una reserva duradera. En Europa se ha empleado un producto similar (Tear Gel) (117) .

Tratamiento inmuno modulador del ojo seco:

CICLOCPORINA.

La cyclosporina (CsA) (Sandimmune, Neoral) es un producto que se aisló de hongo en 1970. La principal función es suprimir la activación de células T, a su vez previene la síntesis de varias citokinas principalmente InterLeukina-2 (21, 115) . Inhibiendo la expansión de linfocitos T ayudadores y citotóxicos, también inhibe la quimiotaxis de células inflamatorias especialmente los eosinófilos. La función hematopoyética y fagocítica no está afectada. Es decir es una droga inmuno supresora selectiva (121) .

Farmacocinética de la Ciclosporina.

Es un polipéptido lipofílico cíclico, es virtualmente insoluble en agua (< 0.004 %), teniendo solubilidad limitada en otros solventes; aceite de olivo 4% y etanol 10%.

Se absorbe bien por el tracto gastrointestinal superior, la forma NEORAL se ha preparado especialmente para mejorar la absorción ya que forma micro emulsiones al ponerse en contacto con el agua.

Se distribuye en todos los tejidos extra-vascular, se distribuye en el plasma en un 75%.

Se metaboliza en el hígado (enzimas P-450), también se metaboliza en el riñón.

La principal vía de eliminación es la biliar, se excreta sin cambios en la orina en un 6%.

A nivel ocular la ciclosporina tópica ya sea en emulsión al 0.05 % y 0.1% (**33**) ó solución tópica al 1% o 2%, modula la función de células caliciformes que son la responsable de la producción del componente mas interno (en contacto con la córnea) que es la capa mucosa, además de darle estabilidad al film lagrimal, le da a la lagrime un medio para adherirse a la superficie ocular, a su vez los componentes de inmunoglobulinas y lisozimas están en mayor contacto con la córnea dándole protección .

Por lo tanto la densidad de células caliciformes es el mejor indicador de la integridad de la superficie ocular, especialmente cuando estamos en frente de una queratoconjuntivitis sicca. Otra función de la Ciclosporina es la de inhibir ciertos marcadores linfocíticos de la conjuntiva tales como; CD1, CD3, CD8, HLA-DR, que forman parte del componente inflamatorio del ojo seco (**6, 77, 34, 35, 51, 52**).

La Ciclosporina es inmunosupresor no citotóxico que inhibe (en forma reversible) la actividad celular T asistente y desvía la regulación de la respuesta inmune hacia la inmunotolerancia. Tendría un efecto neuroendocrino local sobre la glándula lagrimal. Su empleo incrementa la secreción lagrimal fisiológica restaurando las proteínas fundamentales para el mantenimiento corneal normal. Los efectos advertidos con la administración de ciclosporina en la mayoría de los casos son el mayor lagrimeo, ardor, ojo rojo, prurito ocular. La utilidad de la droga también se comprobó en casos no inmunológicos (Querato Conjuntivitis Sicca inducida por sulfanomida). En los casos neurológicos la respuesta es menos predecible. La respuesta ha sido buena en los casos de escisión de la glándula del tercer párpado. Para determinar la sensibilidad a la ciclosporina, la PLS debería efectuarse 3 horas pos dosis. En 2-3 semanas suelen mejorar la hiperplasia conjuntival leucoplaquia, granulación corneal y oftalmorrea mucopurulenta; también suele resolver la vascularización / pigmentación corneal

durante un lapso de 3 a 12 meses o más. La frecuencia de aplicación (cada 12 horas) podría reducirse después de varios meses, pero rara vez se la puede suspender por completo sin recaídas. Se considera que la ciclosporina fracasa como terapia si a las 6 semanas el animal no muestra aumento del lagrimeo o disminución de la inflamación ocular superficial. La mayor ventaja de la ciclosporina, sería su capacidad para detener el deterioro progresivo del tejido lagrimal. La ciclosporina se contraindica en presencia de queratitis viral o micótica. En presencia de infecciones oportunistas los cuidados son comparables a los conocidos para los corticoides, pero a diferencia de éstos la ciclosporina no estimula la actividad colagenasa causal de la ulceración fundente (**121**).

En un estudio multicéntrico (**33**) reveló que la ciclosporina probablemente modulaba la función y mejoraba la densidad de células caliciformes por lo tanto mejoraba la capa mucinosa de la película lagrimal y así estabilizaba el film lagrimal.

A nivel sistémico se indica en casos de trasplante renal como coadyuvante a la prednisona o con la azatiopine, también se indica en trasplante de hígado y de córnea, uvetis refractaria (**68, 114**).

La dosis inicial oral se recomienda 5mg / kg / día, dosis mas alta puede dar toxicidad renal (**6**).

Los efectos indeseables en pacientes que toman ciclosporina incluyen; toxicidad renal, hipertensión, disturbios gastrointestinales, gingivitis, hiperplasia gingival y úlcera orales (**6**). Una gran variedad de drogas alteran los niveles sanguíneos de la ciclosporina entre ellas; ketoconazol, anticonceptivos orales, doxiciclina, eritromicina. Por otro lado hay drogas que disminuyen su concentración plasmática como los barbitúricos, rifampicina y fenitoína, por lo tanto estas drogas disminuye la eficacia de la ciclosporina.

Está contraindicada ante la presencia de un cáncer o lesión pre- maligna existente ya que lo progresa, también en pacientes con disfunción renal y durante el embarazo usarla con precaución (categoría C).

A nivel tópico se puede usar preparada con lagrimas naturales (Tears plus) quedando una concentración al 1%, se disuelve 1cc (50mg) de ciclosporina en 4cc de Tears plus, pasando por un sistema de congelamiento y descongelamiento y se ha comprobado que es estable por un mes en refrigeración y por 1 semana a temperatura ambiente (**24**).

También se puede preparar en aceite de olivo estéril, extrayendo 4ml del aceite y 1ml (100mgs) de ciclosporina, quedando un frasco de 5 ml de ciclosporina al 2% (**22**).

Tratamiento ambiental del ojo seco.

La evaporación de la lágrima depende de la humedad ambiental; es máxima cuando la humedad es del 0 % y se reduce a 0 cuando esta alcanza el 100%.

Existe un tratamiento ambiental del ojo seco; evitar corrientes de aire (ventilador eléctrico), evitar polución ambiental, se han utilizado gafas herméticas con humidificador interior, estas tienen unos paneles laterales en los que se colocan unas esponjas humedecidas para aumentar la humedad en torno a los ojos (47).

Oclusión de puntos lagrimales (10, 84, 91, 87, 62):

Se ha utilizado en casos de ojo seco severo.

Fue descrito por primera vez por William Beetham, aconsejaba electro cauterizar los puntos en 1935. Dos años después MacMillan y Cone también describieron el mismo procedimiento.

Existen 2 formas una permanente la electro cauterización; es la técnica mas usada.

También está la cauterización con láser (57).

Oclusiones temporales: Con adhesivo tisular de cianocrilato (108), implante intra canicular con gelatina, implante de colágeno, tapones de silicone y con parche de conjuntiva autóloga (93).

Efectos positivos del taponamiento;

- aumenta el volumen de lágrima sobre la superficie ocular.
- Aumenta el tiempo de permanencia de las lágrimas.
- Permite un contacto adecuado (calidad y cantidad) de los factores movidos por lágrimas, con los epitelios de la superficie ocular.

Efectos negativos (107):

- Disminuye el cambio de lágrimas.
- Lágrimas tóxicas.
- Osmolaridad.
- Agentes inflamatorios.

Objetivo de la oclusión de puntos.

- tratamiento temporal de la superficie ocular en el ojo seco.
- Probar el efecto de la nueva condición (epifora o mejoría)antes de la oclusión permanente.
- Mejorar la absorción local de los medicamentos tópicos.

- Evitar la absorción sistémica de los medicamentos.

Complicaciones;

- Sensación de cuerpo extraño en el ángulo interno del ojo.
- Abrasión de la córnea y conjuntiva.
- Extrusión parcial.
- Intrusión.

Ventajas;

- Reversible.
- Fácil inserción.
- Deja cierto flujo

Los tapones de colágeno Desarrollados por Robert Herrick, son implantes pequeños (3mm longitud) para la oclusión canalicular. Estos ocluyen de manera reversible por 2 semanas el sistema lagrimal. Se venden en paquetes de 6 unidades y se introducen en el canaliculo con pinzas de joyero. Estos tapones son biodegradables y en caso de ser tolerados por el paciente después se le puede colocar tapones de silicone.

Los tapones de silicone Herrick : También desarrolló un tapón canalicular. Tiene la forma de un embudo muy delgado, pero sin abertura en el extremo estrecho. Se introduce dentro del punto con una varilla metálica de inserción, se empuja hacia abajo hacia el interior del canaliculo. De esta forma el silicone no descansa sobre el punto y no toca el ojo en ningún momento. Si es necesario retirarlo se empuja hacia el saco mediante irrigación (107, 78).

El método mas utilizado de oclusión temporal es el tapón de punto lagrimal de Freeman (70, 78). La técnica es anestesia tópica (varias gotas), el punto lagrimal se dilata con suavidad. Se retrae el párpado con una mano y con la otra se retira con rapidez el dilatador y casi simultáneo se introduce el tapón hasta el borde de la cabeza, en caso que provoque demasiada epifora se retira el tapón con una pinza de joyero. Ahora vienen tapones mas pequeños de forma que no sea necesario la dilatación del punto.

Técnica de colocación de parche autólogo de conjuntiva (78):

Para ocluir los puntos lagrimales la técnica dice que se realiza 4 incisiones superficiales alrededor del punto lagrimal de 2 por 3 mm de longitud, el epitelio y la menor cantidad de corion subyacente es removido, luego se toma un fragmento de conjuntiva bulbar

de fornix inferior del mismo ojo un poco mas grande de la pieza del epitelio quitada y se colocan sobre el punto lagrimal y se realiza 4 puntos , 1 en cada esquina.

Se espera 7 días para que el auto transplante empiece a realizar su efecto oclusivo.

Consideraciones terapéuticas especiales en el enfermo con ojo seco (117).

Anestesia y Cirugía: Los enfermos con ojo seco tienen en riesgo creciente de desarrollar abrasiones corneales intra operatoriamente y en el período pos-operatorio. La baja humedad de la sala de operaciones y el reflejo de parpadeo disminuido contribuye a este problema. En casos de pacientes (con ojo seco) que van a hacer sometidos a transplante de córnea hay que tener cuidado, ya que estos pacientes por lo general la re-epitelización va a tardar mas de 7 días (lo normal entre 4-6 días) (112), teniendo como posibles complicaciones úlceras corneales, defecto epitelial persistente, por lo tanto algunos Cirujanos prefieren no remover todo el epitelio del donador en el intra operatorio y evitar irrigación excesiva del tejido donador esto lo hace al administrar lubricantes oculares en el trans-operatorio (viscoelásticos) (124).

En el período pre-operatorio y pos-operatorio el enfermo con Síndrome de Sjögren está privado de líquidos orales, lo que aumenta el riesgo de sequedad de vías superiores y producción de tapón mucoso durante la anestesia general aumentando el riesgo de neumonías obstructivas. El uso de oxígeno humidificado, sprays de saliva artificial y evitar pre-medicación que seque las vías respiratorias evitaría estos problemas (117).

Materiales y Métodos.

Se realizó un ensayo clínico auto controlado doble ciego.

Los pacientes que ingresaron al estudio continuaron con su tratamiento médico habitual para el ojo seco severo, se les agregó ciclosporina tópica al 1%, preparado en aceite de olivo estéril en un ojo y solamente aceite de olivo estéril (placebo), en el otro ojo. Ni el paciente ni el Médico encargado de examinar, se dieron cuenta en que ojo estaba la ciclosporina durante las 8 semanas que duró el estudio.

Una Licenciada en Química y Farmacia del Departamento de Farmacia del Hospital Roosevelt fue la encargada en la preparación de los medicamentos y también se encargó en asignar al azar cual frasco de los 2 que se le daban al paciente estaba la ciclosporina. Ambos frascos eran de igual tamaño y tenían la misma cantidad de ml (3.3ml), uno de ellos decía ojo derecho escrito con marcador rojo y el otro decía ojo izquierdo escrito con marcador azul, se le explicó verbal y por escrito dosis (1 gota cada 6 horas), posibles efectos adversos, números telefónicos del Doctor y tutor encargados de la Investigación. Y se les explicaba que tenían que guardarlos en refrigeración y regresar en 2 semanas a retirar 2 frascos nuevos con las mismas especificaciones, encontrándose la ciclosporina en el mismo frasco que se le indicó en la primera cita.

POBLACIÓN;

Se estudiaron todos los pacientes masculinos y femeninos mayores de 21 años que asistieron a la clínica de Segmento Anterior, Oculoplástica y Clínica General durante los meses de agosto y Diciembre del año 2001 con diagnóstico de ojo seco severo.

Para el cálculo de la muestra se realizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{(z\alpha + z\beta)^2 \times \sigma^2}{d^2}$$

σ^2 = desviación estándar de las diferencias.

$z\alpha$ = error tipo I, asociado con μ_0 (hipótesis nula).

$z\beta$ = error tipo II, error asociado a μ_1 (hipótesis alterna).

d = magnitud de la diferencia promedio a detectar.

Si $d = 15$ y $\sigma^2 = 25$

$$n = \frac{(1.96 \times 1.65)^2 \times (25)^2}{(15)^2}$$

$$n = \frac{13.0321 \times 625}{225}$$

$$n = 0.05792 \times 625$$

$n = 36$ Pacientes ó 72 ojos. (36 ojos para cada grupo).

El mismo paciente fue utilizado como grupo de estudio y grupo control (ensayo clínico auto controlado doble ciego), al primer paciente del estudio la Licenciada en preparar los medicamentos decidió al azar en que frasco le iba a indicar la ciclosporina, si por ejemplo decidió que iba a hacer en el ojo derecho, entonces el paciente número 2 recibió la ciclosporina en el frasco rotulado ojo izquierdo, así sucesivamente hasta completar los 36 pacientes, de ese modo se garantizó que los 36 pacientes recibieran en un ojo ciclosporina y en el otro ojo el placebo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Masculino y femenino mayor de 21 años.
- Test de Schirmer tipo 1 menor de 4mm en 5 minutos, mas Test de ruptura de la película lagrimal igual o menor de 3 segundos en ambos ojos.
- Cualquier terapia médica tópica que estaba usando para el ojo seco previo al estudio.
- Pacientes que ya estaban tomando esteroides o inmuno reguladores previo a iniciar el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN ;

- Pacientes con mal posición o mal formación de los párpados o vías lagrimales.
- Cirugía ocular previa.
- Uso de algún medicamento tópico que no fuesen lagrimas artificiales o ungüentos lubricantes.
- Pacientes que durante el estudio se le cambió o inició terapia esteroide o inmuno reguladora.
- Incumplimiento de sus citas (2 o mas).
- Efectos adversos que hace imposible seguir con el estudio.

Operacionalización de Variables (1, 3).

Variables.	Definición teórica	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida
Dependientes.				
*EFICACIA.	Cantidad de lágrimas	Es el volumen de lágrimas que cubre la superficie ocular y que se encuentra en el lago lagrimal en un momento determinado.	Test de Schirmer; tipo I. Es la colocación de un papel filtro tipo Whatman N.º 41 de 35 por 5mm doblados en los últimos 5mm hacia el fornix inferior ya sea nasal o temporal sin anestesia tópica. El paciente debe permanecer con los ojos abiertos durante los 5 minutos que dura el examen. Eficacia será si el test de Schirmer tipo I alcanza 7mm en 5 minutos al final de las 8 semanas de tratamiento.	Numérica Milímetro
	Calidad de lágrimas	Conjunto de cualidades que tiene la lágrima para lubricar, proteger y alimentar la superficie ocular.	Test de rompimiento de la película lagrimal: Es la aplicación de fluoresceína sin anestesia sobre la superficie ocular, se observará en la lámpara de hendidura con la luz de cobalto el tiempo en segundos transcurrido entre el último parpadeo hasta la aparición de la primera mancha de sequedad en la córnea (pérdida de la uniformidad de la fluoresceína). Eficacia será si el test de ruptura de la película lagrimal alcanza al menos 7 segundos al final de las 8 semanas del tratamiento.	Numérica Segundos.
	Cantidad de células caliciformes	Número de células caliciformes por 100 células epiteliales de conjuntivas	Células caliciformes tomadas del fornix conjuntival nasal inferior con papel de acetato de celulosa y teñidas en un porta objeto con ácido periódico de Schiff (PAS), y cuantificadas por mm ² al ser vistas en un microscopio de luz con un aumento de 200x a 400x. Eficacia será si al final de las 8 semanas de tratamiento la cantidad de células caliciformes aumentó el doble con respecto al número de células caliciformes del ingreso.	Aumentó. Nominal. No aumentó.
SEGURIDAD	Efectos adversos	Reacción adversa medicamentosa que aparezca con dosis terapéutica.	Ardor, ojo rojo, prurito ocular o dolor que aparezcan inmediatamente o en cualquier momento del tiempo que dure el estudio pero que no le impida realizar sus actividades diarias. Se considerará como seguro si tolera las reacciones adversas	Nominal. Presente. Ausente.

			durante todo el estudio o que el Médico no se lo contraindique. Por las mismas razones		
Independientes					
Tratamiento médico	Con ciclosporina	Aplicación de ciclosporina tópica en base oleosa	Aplicación tópica de ciclosporina preparado en aceite de olivo por un (a) Lic (da). Químico Farmacéutico del Departamento de Farmacia del Hospital Roosevelt en una concentración al 2%, donde habrá 3.5ml en un recipiente de plástico, el paciente se aplicará 1 gota cada 6 horas en un ojo, dicho frasco podrá ser utilizado por no mas de 15 días y ser guardado a temperatura de 28°, dicho tratamiento será adicional a las lágrimas artificiales, gel o ungüentos lubricantes que el paciente ya usaba previo a ingresar al estudio.	Nominal.	Si. No.
	Sin ciclosporina	Aplicación tópica de aceite de olivo estéril.	Aplicación tópica de aceite de olivo estéril, preparado por un (a) Lic (da). Químico-Farmacéutico del Departamento de Farmacia del Hospital Roosevelt, donde habrá 3.5ml en un recipiente de plástico, el paciente se aplicará 1 gota cada 6 horas en un ojo, dicho frasco podrá ser utilizado por no mas de 15 días y ser guardado a temperatura de 28°, dicho tratamiento será adicional a las lágrimas artificiales, gel o ungüentos lubricantes que el paciente ya usaba previo a ingresar al estudio.	Nominal.	Si, No.

* Con al menos 2 de 3 parámetros que cumplan los criterios de eficacia se considera que el tratamiento fue eficaz.

RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN:

El paciente fue evaluado en la consulta externa de los servicios de Oculoplástica, Segmento Anterior y clínica General por el Dr. Rommel Izaguirre (Investigador y Residente de Oftalmología), se seleccionaron solo los pacientes que cumplieron con los requisitos de ojo seco severo y con los criterios de ingreso, previa autorización verbal y por escrito del paciente y acompañante se examinó y se apuntó los datos obtenidos siguiendo la ficha oftalmológica sugerida por el Investigador (ver anexo 2), una copia de dicha ficha fue anexada al expediente de cada paciente respectivamente.

Una vez seleccionados los pacientes que iniciaron el estudio el cual fue un ensayo clínico auto controlado doble ciego (ni el médico examinador ni el paciente se dieron cuenta en que ojo estuvieron recibiendo la ciclosporina tópica). Pudieron seguir usando el mismo tratamiento para ojo seco previo a iniciar el estudio mas los 2 frascos (uno para cada ojo) que se le brindó de manera gratuita.

La preparación de la ciclosporina en aceite de olivo estuvo a cargo de una Licenciada Químico-Farmacéutico del Departamento de Farmacia del Hospital Roosevelt, la cual se hizo de la siguiente manera (ver anexo 4)

El mismo encargado de preparar ambas soluciones fue la única persona en saber y anotó en un cuaderno especial (donde nadie mas tuvo acceso a el) en que frasco se encontraba la ciclosporina

La primera consulta fue el propio día de inicio al estudio, se le hizo los siguientes exámenes:

- **Impresión citológica de la conjuntiva (77, 79, 95)**, la cual consistió en (ver anexo 4.).

Los estudios cuantitativos del número de células caliciformes por 100 células epiteliales fueron interpretados por el Médico Residente de Patología de 3 año con el visto bueno de un Patólogo graduado del Hospital Roosevelt.

Los valores normales de células caliciformes por cada 100 células epiteliales es de 5.25 ± 3.38 .

Este test se repitió al finalizar el estudio (8^{va} semana), que es lo recomendado para demostrar mejoría de células caliciformes al usar ciclosporina tópica en el ojo seco severo (22).

- **Test de Schirmer tipo 1**, el cual se hizo de la siguiente manera (34, 62, 117):

El test de Schirmer se realizó colocando un papel filtro tipo Whatman No. 41 de 35 por 5mm doblados en los últimos 5mm hacia el fornix inferior ya sea nasal o temporal sin anestesia tópica. El paciente debió de permanecer con los ojos abiertos durante los 5 minutos que duró el examen. El valor normal es 10mm de humectación en 5 minutos. Este test se hizo cada vez que el paciente asistió a consulta cada 15 días hasta que completó las 8 semanas del estudio.

- **Test de rompimiento de la película lagrimal ó determinación de la estabilidad lagrimal (34, 62, 75):**

Tras instalar fluoresceína tópica sin anestesia sobre la superficie ocular, se observó en la lámpara de hendidura con la luz de cobalto el tiempo en segundos transcurrido entre el último parpadeo hasta la aparición de la primera mancha de sequedad en la córnea (pérdida de la uniformidad de la fluoresceína). Se registró el promedio de 3 mediciones. Este test se hizo cada vez que el paciente asistió a consulta (cada 15 días hasta completar las 8 semanas del estudio).

MÉTODOS UTILIZADOS EN LA RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN:

Durante la fase de recolección de la información, se utilizó el cuestionario de recolección de datos (ver anexo 2), el cual consistió en datos generales del paciente, se medía y se apuntaba los resultados del test de Schirmer tipo 1, tiempo de rompimiento de la película lagrimal (BUT) en cada visita (en total fueron 4), se le tomó citología de impresión de conjuntiva a nivel nasal inferior, y se le preguntó y se le examinó en busca de posibles efectos adversos a la ciclosporina o al placebo.

Una vez finalizado el estudio todos los datos fueron introducidos en hojas electrónicas y analizados por programas estadísticos de SPSS.

Dificultades encontradas:

Durante la primera etapa del estudio el uso de ciclosporina tópica al 2% no fue tolerada por los pacientes (5 de los primeros 7 pacientes).

Importancia de las consideraciones éticas:

Le da mas nivel científico a la investigación.

Se le explica claramente y paso a paso todo el procedimiento de la investigación al paciente, involucrándolo de lleno en la investigación.

Todo esto es tanto en la primera etapa como en la etapa de análisis de resultado.

En la etapa del informe final un estudio experimental tipo ensayo clínico auto controlado doble ciego nos permite no tener sesgos tanto en el paciente como en el Investigador ya que no se manipulan resultados y le da mas confiabilidad al estudio.

Responsabilidades éticas del Investigador:

El investigador no debe de dar falsas expectativas a los pacientes y familiares acerca de los posibles resultados del tratamiento a utilizar, le debe de hablar claramente acerca de posibles complicaciones que se puedan presentar.

Siempre debe de hacer firmar el consentimiento informado al paciente junto con un familiar, explicándole detalladamente todo acerca de la investigación.

RESULTADOS.

Tabla 1.

Resultado del test de Schirmer tipo 1 al utilizar ciclosporina tópica como tratamiento al ojo seco severo, en el Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt de Agosto a Diciembre del 2001.

	SHIRMER TIPO 1	SHIRMER TIPO 1	
CICLOSPORINA.	SI	NO	TOTAL.
SI	31	5	36
NO	0	36	36
TOTAL.	31	41	72

Fuente: ficha de recolección de datos.

31 de los 36 ojos que recibieron ciclosporina tópica como tratamiento para el ojo seco severo mejoraron el test de Schirmer tipo I.

TABLA 2

Resultado del BUT al utilizar ciclosporina tópica como tratamiento al ojo seco severo, en el Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt de Agosto a Diciembre del 2001.

	BUT	BUT	TOTAL.
CICLOSPORINA	SI	NO	
SI	33	3	36
NO	0	36	0
TOTAL.	33	39	72

Fuente: ficha de recolección de datos.

33 de los 36 ojos que recibieron ciclosporina tópica mejoraron el BUT (tiempo de rompimiento de la película lagrimal).

TABLA 3

Resultado de la citología de impresión de conjuntiva en pacientes con ojo seco severo con y sin ciclosporina tópica, en el Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt de Agosto a Diciembre del 2001.

	MEJORÓ	NO MEJORÓ	TOTAL
Con ciclosporina	33	3	36
Sin ciclosporina	0	36	36
Total	33	39	72

Fuente: ficha de recolección de datos.

33 de los 36 ojos que recibieron ciclosporina tópica aumentaron el doble o mas la cantidad de células caliciformes de la conjuntiva a través de la citología de impresión.

TABLA 4.

Efectos adversos de pacientes con ojo seco severo que recibieron tratamiento con y sin ciclosporina tópica en el Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt de Agosto a Diciembre del 2001.

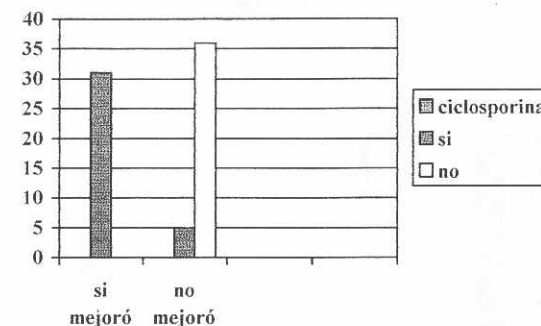
Efectos adversos.	Con ciclosporina tópica	Sin ciclosporina tópica.	Total de pacientes.
Ojo rojo	2	0	
Ardor	5	0	
dolor	0	0	
Visión borrosa	2	3	
Total.	9 (25%)	2 (8.3%)	

Fuente: ficha de recolección de datos.

9 de los 36 ojos que recibieron ciclosporina tópica presentaron efectos adversos locales reversibles que no impidieron que abandonaran el tratamiento.

GRAFICO 1.

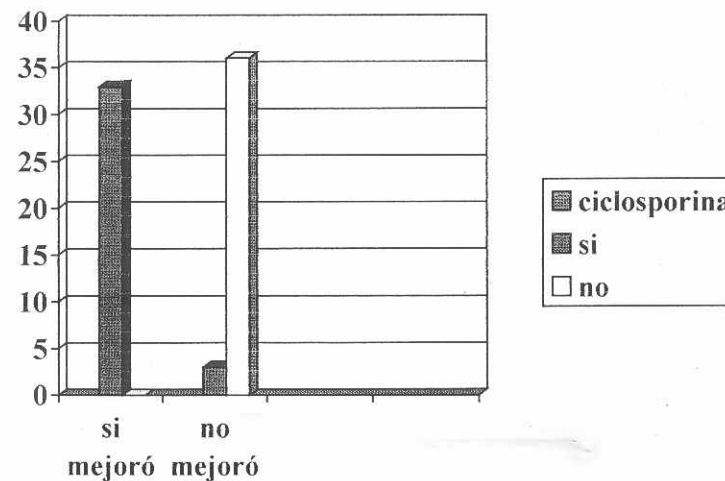
Resultado del test de Schirmer tipo I al utilizar ciclosporina tópica, como tratamiento al ojo seco severo en el Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt de Agosto a Diciembre del 2001.



fuelle: Tabla 1

GRAFICO 2

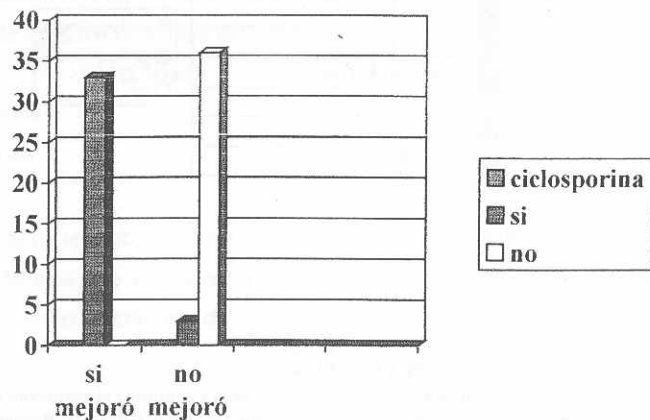
Resultado del BUT (tiempo de rompimiento de la película lagrimal) al utilizar ciclosporina tópica como tratamiento al ojo seco severo en el Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt de Agosto a Diciembre del 2001.



Fuente: Tabla 2.

GRAFICO 3

Resultado de la citología de impresión de conjuntiva en pacientes con ojo seco severo con y sin ciclosporina tópica, en el Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt de Agosto a Diciembre del 2001.



Fuente: Tabla 3.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

El presente estudio evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento del ojo seco severo con y sin ciclosporina tópica 1% a través de 3 parámetros de eficacia (test de schirmer tipo 1, * BUT y cantidad de células caliciformes) y el parámetro de seguridad fue reacción adversa, teniendo los siguientes análisis:

El test de schirmer tipo 1 tuvo un intervalo de confianza al 95% de riesgo relativo (3.60 – 18.64), si el IC (intervalo de confianza) $\neq 1$, equivale a una $P < 0.05$. A diferencia de un estudio donde evaluó ciclosporina tópica 2% en pacientes con ojo seco severo con síndrome de Sjogren (22), donde se demostró que el test de schirmer tipo 1 no mejoró a los 2 meses de tratamiento con una $P > 0.05$. En este estudio la mejoría del test de schirmer tipo 1 probablemente se deba a un efecto indirecto de la ciclosporina al mejorar la adherencia de la lágrima en la cornea (al mejorar la capa de mucina), por lo tanto aumenta el tiempo de permanencia de la lágrima en la superficie ocular. También un estudio de transplante renal (127), donde se le administró ciclosporina sistémica para evitar rechazo, se demostró que estimulaba la producción de lágrimas en dichos pacientes.

El * BUT tuvo un intervalo de confianza al 95% de riesgo relativo (4.38 – 38.55) que equivale a una $P < 0.05$, y las células caliciformes un intervalo de confianza al 95% (.02 - 0.22). Igualmente un estudio multicéntrico (33), donde evaluó la eficacia y seguridad de la ciclosporina en emulsión a diferentes concentraciones demostró amplias mejorías en el test de *BUT con una $P < 0.05$, demostrando el efecto directo de la ciclosporina al mejorar la cantidad de células caliciformes y por lo tanto mejorando la capa de mucina de la película lagrimal que es la responsable de prolongar el *BUT, demostrando que la densidad de células caliciformes es el mejor indicador de la integridad de la superficie ocular, especialmente en determinar la severidad de la queratoconjuntivitis sicca. Además las células caliciformes no solamente estabilizan la película lagrimal sino que también le provee inmunidad local al ojo al permitir que se adhieran

inmunoglobulinas y enzimas lisosomales, por lo tanto la ciclosporina además de tener un efecto sobre el ojo seco le da protección.

25% de los ojos que recibieron ciclosporina (9 de 36) presentaron ardor, ojo rojo y visión borrosa en las primeras 2 semanas del estudio, sin dejar secuelas al final de este. 3 ojos no mejoraron ninguno de los 3 parámetros de eficacia anteriormente descritos, probablemente debido a que la paciente no se aplicaba bien los medicamentos por vivir sola. Otros 2 ojos no mejoraron el test de schirmer tipo 1, pero si mejoró el *BUT y las células caliciformes. Por lo tanto 33 de los 36 ojos que recibieron ciclosporina tópica 1% el tratamiento fue eficaz al mejorar al menos 2 de los 3 parámetros de eficacia, pero fue seguro en los 36 pacientes ya que ninguno abandonó el tratamiento durante el estudio a pesar que 9 de ellos si presentaron reacción adversa. Existe otros estudio donde se utilizó ciclosporina en ungüento por 6 semanas (23), donde publicaron que tuvieron reacciones adversas (ojo rojo y picazón) solo en las primeras 2 semanas del estudio, pero no dicen cuantos pacientes lo presentaron.

Existen múltiples terapias para tratar el ojo seco, pero en el caso de ser catalogado como severo el riesgo de daño ocular tanto funcional como anatómico es muy alto, por lo tanto hay que actuar rápido y con eficacia.

La ciclosporina tópica 1% demostró ser eficaz (mejoró el test de schirmer tipo 1, *BUT y aumentó el número de células caliciformes de la conjuntiva en al menos 2 de estos 3 parámetros descritos), y seguro (a pesar del 25% de efectos adversos en las primeras 2 semanas), como tratamiento no solo sintomático sino que parcialmente curativo, ya que modificó tanto la integridad anatómica (células caliciformes), como funcional (*BUT y test de schirmer tipo 1) de la superficie ocular.

También se ha demostrado que el ojo seco tiene un componente inflamatorio, donde también la ciclosporina actúa como agente inmunoregulador de estos componentes.

* BUT = tiempo en segundos de rompimiento de la película lagrimal.

Conclusiones

El uso tópico de ciclosporina 1% como tratamiento coadyuvante al ojo seco severo demostró ser eficaz con un intervalo de confianza del 95% de riesgo relativo (3.60 – 18.64) para el test de schirmer tipo 1, y un intervalo de confianza del 95% de riesgo relativo (4.38 – 38.55) para el BUT y para las células caliciformes un intervalo de confianza al 95% (0.02 - 0.22), también demostró ser seguro debido a que solo 9 de los 36 ojos que recibieron ciclosporina (25%) presentaron ardor, ojo rojo y visión borrosa solo durante las primeras 2 semanas de tratamiento y completaron el estudio sin secuelas oculares ni sistémicas.

Por lo tanto, prueba de comprobación de Hipótesis:

$H_0 : RR = 1.$

$H_a : RR \neq 1.$

Los pacientes que usaron ciclosporina tópica 1% tuvieron la probabilidad de curarse del ojo seco severo entre 3 hasta 18 veces mas que los que no usaron ciclosporina, por lo tanto se rechaza la hipótesis nula.

Si IC (intervalo de confianza del 95%) $\neq 1$, es igual a decir: **P < 0.05.**

RECOMENDACIONES

- Se recomienda utilizar ciclosporina tópica al 1% como tratamiento alternativo al ojo seco severo, ya que demostró ser eficaz y seguro.
- Se recomienda dar continuidad al estudio por 6 meses ó 1 año evaluando los mismos parámetros: test de Schirmer tipo 1, BUT y la citología de células caliciformes, ya sin el tratamiento de la ciclosporina.
- Se recomienda realizar ensayos clínicos controlados comparando ciclosporina tópica a concentraciones mas bajas de la utilizada en este estudio, y evaluar si se logra obtener iguales o mejores resultados.
- No se recomienda ciclosporina 2% como tratamiento al ojo seco severo debido a efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Sampieri Roberto H, Collado Carlos F, Baptista Pilar. Metodología de la investigación, 1991. Editorial Mc Graw Gil.
2. Arffa Robert C. Grayson's Diseases of the Cornea, Chapter 14 and 19. Mosby Year Book 1997.
3. Canales Francisca H, de Alvarado Eva Luz. Metodología de la Investigación. Manual para el desarrollo de personal de salud, 1994. Limosa Noriega Editores.
4. Planes de estudio en Investigación Médica. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Programa de Especialidades clínicas 1998, área de Investigación.
5. Kanski J.J. Cap3. Clinical Ophthalmology. 3 edición. Butterworth Heinemann Ltd. 18 edición. 1994. Pp 59-68.
6. Yocum David E, MD. CYCLOSPORINE. Clinical application in autoimmune diseases, March 2000.
7. Ortiz Carvajal Reinaldo. Estadística para el análisis epidemiológico.
8. Kunert KS, Tisadale AS, Stern ME. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome : effect on conjunctival lymphocytes. Arch Ophthalmol 2000 Nov; 118(11): 1489-96.
9. III Taller Latinoamericano de Investigación aplicada en salud. Centro Internacional de Investigaciones para el desarrollo (CIID), Universidad de San Carlos de Guatemala. Antigua Guatemala 8 al 28 de Octubre 1989.
10. Montero Iruzubieta, Cap 5: J. Ojo seco-Dry eye. Murube J. Tecnimedia editorial 1997. Pp. 55-58.
11. Guía para elaborar proyectos de Investigación, Revisión 2000. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Programa de Especialidades Médicas, componente de Investigación.
12. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. Br J Ophthalmol 1999 oct; 83(10): 1125-30.
13. Nelson JD, Farris RL. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tears preparations. A comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. Arch ophthalmol 1988 Apr; 106(4): 484-7.
14. Tsuba K, Goto E, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren syndrome. Br J ophthalmol 1999 Apr 83(4): 390-5.
15. Wenkel H, Rummelt V, Naumann GO. Long term results after autologous nasal mucosal transplantation in severe mucus deficiency syndromes. Br J ophthalmol 2000 Mar;84(3):279-84.
16. Pflugfelders SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. Cornea 2000 Sep; 19(5): 644-9.
17. Lemp MA. New Strategies in the treatment of dry eye states. The 1998 Castroviejo lecture. Cornea 1999 Nov;18(6): 625-32.
18. Toda I, Shinozaki N, Tsubota K. Hidroxypropyl methyl cellulose for the treatment of severe dry eye associate with Sjögren's syndrome. Cornea 1996 Mar;15(2):120-8.
19. Foets B, Missotten L, Vanderveeren P, Goossens W. Prolongued survival of allogeneic corneal grafts in rabbits treated with topically

- applied cyclosporin A: Systemic absorption and local immunosuppressive effect. *Br J Ophthalmol* 69:600, 1985.
20. Selek H, Unlu N, Orhan M, Irkec M. Evaluation of retinoic acid ophthalmic emulsion in dry eye. *Eur J Ophthalmol* Apr-Jun; 10(2): 121-7.
 21. Turner K, Pflugfelder SC, et al. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000 Jul;19(4): 492-6.
 22. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjögren's syndrome. *Acta ophthalmol* 1994 Aug;72(4): 438-42.
 23. Laibovitz RA, Solch S, Andriano K, et al. Pilot trial of cyclosporine 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1993 Jul;12(4): 315-23.
 24. Fiscella RG, Le H, Lam TT, Labib S. Stability of cyclosporine 1% in artificial tears. *J Ocul Pharmacol Ther* 1996 spring;12(1): 1-4.
 25. Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J ophthalmol* 1997 Dec;124(6): 723-8.
 26. Slusser TG, Lowther GE. Effects of lacrimal drainage occlusion with nondissolvable intracanalicular plugs on hydrogel contact lens wear. *Optom vis Sci* 1998 May ;75(5) : 330-8.
 27. LaMotte J, Grossman E, Hersch J. The efficacy of cellulosic ophthalmic inserts for treatment of dry eye. *J Am Optom Assoc* 1985 Apr;56(4): 298-30.
 28. Grene RB, Lankston P, Mordaunt J, et al. Unpreserved carboxymethylcellulose artificial tears evaluated in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1992 Jul;11(4): 294-301.
 29. Palmer SL, Bowen PA. Tear flow in cyclosporine recipients. *Ophthalmology* 1995 Jan;102(1): 118-21.
 30. Stephen B Kaye, Guillian Sims, Colin Willoughby, Anne E Field, Lesley loongman. Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Br J ophthalmol* 2001 Feb;85:193-199.
 31. Albert & Jakobiec . Principles and practice of ophthalmology. Vol 2, 2da Edic pag 984-999.
 32. 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. *Ophthalmology* 2000 May;107(5): 967-74.
 33. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK. Two multicenter , randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000 Apr;107(4): 631-9.
 34. Yannof Myron, Duker Jay S. Dry eye 4, 14.1. Editorial Mosby. 1999.
 35. Paridaens AD, Mc Cartney AC, Curling OM, et al. Impression cytology of conjunctival melanosis and melanoma. *Br Ophthalmol* 1992;76: 198-201.
 36. Jaffé GJ, Yang CS, Wang XC: Intravitreal sustained release cyclosporine in the treatment of experimental uveitis. *Ophthalmology* 105:46-56, 1998.

37. Whitcup SM, Salvo EC Jr, Nussenblatt RB: Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 118:39, 1994.
38. Cogan DG: Immunosuppression and eye disease. *Am J Ophthalmol* 83:777, 1977.
39. de Smet MD, Rubin BI, Whitcup SM et al: Combined use of cyclosporine and ketoconazole in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol* 113:687, 1992.
40. Towler HM, Whiting PH, Forrester JV: Combination low dose cyclosporin A and steroid therapy in chronic intraocular inflammation. *Eye* 4 (pt 3):514, 1990.
41. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* . 1999;397:530-534.
42. Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD, . Tacrolimus (FK-506) in failed cyclosporin A therapy in endogenous posterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 1998;6: 101-109.
43. Larkin G, Ligthman S. Mycophenolate Mofetil: A useful immunosuppressive in inflammatory disease. *Ophthalmology*. 1999;106: 370-374.
44. Pflugfelder S, Huang A, Feuer W, et al. Conjunctival cytologic features of primary Sjögren's syndrome. *Ophthalmology* 1990;97:985-993.
45. Mishima S, Gasset A, Klyce SD, Baum JL. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol* 1966;5:264-276.
46. el-Asrar AM, Tabbara KF, et al : An Immuno histochemical study of topical cyclosporine in vernal keratoconjunctivitis . *Am J Ophthalmol* 121:156-161, 1996.
47. Tsubota K. The effect of wearing spectacles on the humidity of the eye. *Am J Ophthalmology* 1989;108:92-93.
48. Wieczorek R, Jakobiec FA, Sacks EH, Knowles M, The immunoarchitecture of the normal human lacrimal gland. *Ophthalmology* 1988;95: 100-109.
49. Fox RI, Robinson C, Curd J, et al. First International symposium on Sjögren's syndrome: suggested criteria for classification. *Scand J Rheumatol* 1986;suppl 61: 28-30.
50. Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subject and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1975;14: 299-302.
51. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. Dry eye states. *Arch Ophthalmol* 1983;101: 1869-1872.
52. Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cells densities in ocular surface disease. *Arch Ophthalmol* 1984;102: 1049-1051.
53. Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988;7:71-81.
54. Eliason JA, Maurice DM. Staining of conjunctiva and conjunctival tear film. *Br J Ophthalmol* 1990;74:519-522.
55. Feenstra RPG, Tseng SCG. What is actually stained by rose Bengal ?. *Arch Ophthalmol* 1992;110: 984-993.
56. Feenstra RPG, Tseng SCG. Comparison of fluorescein and rose Bengal staining. *Ophthalmology* 1992;99:605-617.

57. Benson DR, Hemmady PB, Snyder RW. Efficacy of laser punctal occlusion. *Ophthalmol* 1992;99: 618-621.
58. Friend J, Kiorpes T, Thoft RA. Conjunctival goblet cell frequency after alkali injury is not accurately reflected by aqueous tear mucin content. *Invest Ophthalmol* 1983;24:612-618.
59. Rapoza PA, Ruddat MS. Pyogenic granuloma as a complication of silicone punctal plugs. *Am J Ophthalmol* 1992;113:454.
60. Maguirre LJ, Bartley GB. Complications associated with the new smaller size Freemann.
61. Moses RA, Hart WM, Adler. *Fisiología del Ojo* (8 edición). Editorial Panamericana. 1988; 28-50.
62. Murube J. Cap. 4: Ojo seco- Dry eye. Murube J. Tecnimedia editorial. 1997. Pp 45-53.
63. Seeley ,Rod R., Stephens Trent D., Tate Philip *Anatomy and Physiology*, Editorial Mosby segunda edición , Missouri, E.E. U.U. 1992. pg.468-469
64. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. *Oftalmología Clínica* (2 edición),Editorial Mosby / Doyma Libros. 1995; 5.13-5.16
65. Stewart, W.B. *Surgery of the eyelid, orbit, and lacrimal system*, *Ophthalmology* Volume 3, 1995. American Academy of Ophthalmology , California E.E. U.U pg. 270-275
66. Serrano Horacio. *Diccionario de términos Oftalmológicos*, Primera Edición, CIBA Vision.
67. Mauger Thomas F. *MOSBY's Ocular drug Handbook*, 1996.
68. Nussenblatt RB, Palestine AG et al: Randomized, doubled-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol* 15: 138-146, 1991.
69. Knapp ME, Frueh BR, Nelson CC, Mush DC. A comparison of two method of punctal occlusion. *Am J Ophthalmol* 1989; 108:315.
70. Nelson CC. Complication of Freeman plugs. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 923.
71. Raphael M, Bellefqih S, Piette JC, Le Hoang P, Deber P, Chomette G. Conjunctival biopsy in Sjögren's syndrome: correlations between histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 1988; 13: 191-202.
72. Prabhasawat P, Tseng SCG. Frequent association of delayed Tear clearance in ocular irritation. *Br J Ophthalmol* 1998;82:666-675.
73. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome. *Ophthalmology* 1999; 106: 811-816.
74. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-347.
75. Sainz de la Maza M. Etiopatogenia del síndrome de ojo seco: factores hormonales, neurohumorales, e inmunológicos. En: Murube J, ed. *Ojo Seco - Dry Eye*. Madrid: Tecnimedia Editorial S.L.; 1997; 67-68.
76. Lamberts DW, Langston DP, Chu W. A clinical study of slow-releasing artificial tears. *Ophthalmology* 1978;85:974-800.
77. Shalaby O, Sanz AI, Oroza MA, Rivas I, Murube J. Cambios en la superficie ocular en pacientes con queratoconjunctivitis sicca antes y después del parche punctal. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. No 10. 1998.
78. Murube J. Treatment of dry eye by punctal patch. *Orbit* 1995; 14: 1-7.
79. Rivas L, Rodríguez JJ, Alvarez MI et al. Correlation between impression cytology and tear function parameters in Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol* 1993; 71: 353-359.
80. Murube J. Oclusión del punctum lacrimale con parche mucoso. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1993; 65: 481-490.
81. Glatt HJ. Acute dacryocystitis after punctal occlusion for keratoconjunctivitis sicca. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 769-770.
82. Marx JL, Hillman DS, Hinshaw KD et al. Bilateral dacryocystitis after punctal occlusion with thermal cautery. *Ophthalmic Surg* 1992; 23: 560-561.
83. Álvarez MI, Rivas L, Rodríguez JJ et al. Tratamiento con edoisisina en pacientes con queratoconjunctivitis seca. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1996; 70: 245-252.
84. Murube J, Murube E. Treatment of dry eye by blocking the lacrimal canaliculi. *Surv Ophthalmol* 1996; 40: 463-480.
85. Willis RM, Folberg R, Krachmer JH et al. The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs. A clinical and impression cytologic study. *Ophthalmology* 1987; 94: 514-418.
86. Tuberville AW, Frederick WR, Wood TO. Punctal occlusion in tear deficiency syndromes. *Ophthalmology* 1982; 89: 1.170-1.172.
87. Hamano T, Ohashi Y, Cho Y et al. A new punctum plug. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 619-620.
88. Soparker CNS, Patrinely JR, Hunts J et al. The perils of permanent punctal plugs. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 20-21.
89. Sainz De la Maza Serra M, Simón Castelli C, Kabbani O. Esteroides tópicos sin conservantes y oclusión de los puntos lagrimales para la queratoconjunctivitis sicca grave. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. No 11. Nov 2000.
90. Saito EH, Ariga H, Sullivan DA. Impact of androgen therapy in Sjögren syndrome: hormonal influence on Lymphocyte populations and IA expression in lacrimal glands of MRL/Mp1 pr/1 pr mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2.537-2.545.
91. Adams AD (1988). Punctal occlusion for the dry eye. *Am J Ophthalmol*, *Ophthalmology* 95 Instruments and Boock Suppl- 73.
92. Adams GGW, Dilly PN(1989). Differential staining of ocular goblet cells. *Eye*, 3: 840-844.
93. Adams AD (1992). American Academy of Ophthalmology. Punctal occlusion for the dry eye. *Ophthalmology* 99: 639-640.
94. Álvarez MI, Rivas L, Toledano A, Rodríguez JJ, Oroza MA, Murube J (1996a). Estudio ultraestructural de la conjuntiva en pacientes con queratoconjunctivitis sicca. *Arch Soc Española Oftalmol* 70:431-436.

95. Álvarez MI, Rivas L, Rodríguez JJ, Carrillo MA, Murube J (1996). Citología de impresión aplicada al diagnóstico de la conjuntivitis. Arch Soc Españ Oftalmol 71: 437-444.
96. Argüeso González P (1997). Desarrollo de un fármaco mucoso mimético como sustituto de la capa mucosa de la película lagrimal. Tesis Doctoral. Facultad Medicina. Univ. Valladolid.
97. Arenas Archila E, Mieth Alviar A, Chalem F, García CF, Amaya F (1996). Biopsia conjuntival en el síndrome de Sjögren. Arch Soc Españ Oftalmol 71:1-4.
98. Bron AJ, Mengher LS (1989). The ocular surface in keratoconjunctivitis sicca. Eye 3: 428-437.
99. Heigle T, Pflugfelder SC (1996). Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. Cornea 15: 135-138.
100. Rolando M, Macri A (1997b). Low-tech detection of tear film related eye surface pathology. In: Murube J (1997). Ojo seco-Dry Eye. Soc Españ oftalmol. Madrid.
101. Espejo F, Montero J, Salguero M, Díaz MJ, Moro R, Ruiz J (1993). Modificaciones de la superficie conjuntival en la inflamación crónica del borde palpebral. Arch Soc Españ Oftalmol 65:339-346.
102. Espejo F, Montero J, Salguero M, Díaz MJ, Moro R, Ruiz J (1994). Alergia y alteraciones de la superficie ocular. Arch Soc Españ Oftalmol 66:175-182.
103. Gilbard JP, Rossi SR (1992). An electrolyte-based solution that increases corneal glycogen and conjunctival goblet-cell density in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. Ophthalmology 99: 600-604.
104. Heigle T, Pflugfelder SC (1996). Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. Cornea 15: 135-138.
105. Girard LJ, Barnett L, Rao R. A simple inexpensive technique for punctal occlusion. Am J Ophthalmology 1992; 113:340.
106. Homano T, Ohashi Y, Cho Y, et al. A new punctum plug. Am J Ophthalmology 1985; 100:619.
107. Levenson JE, Hofbaver J. Problems with punctal plug. Arch Ophthalmol 1989; 107:493.
108. Patten J. Punctal occlusion with N-butyl cyanoacrylate tissue adhesive. Ophthalmic surg 1976; 7:24.
109. Ogawa Y, Kamoshita I, Yoshino K, et al. Dry eye in diabetics. J Eye 1992; 9:1867-1870.
110. Tsubota K, Chiba K, Shimazaki J. Corneal epithelium in diabetics patients. Cornea 1991; 10:156-160.
111. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course. Sec 7 1995-96:270.
112. Barron Bruce A. Penetrating Keratoplasty. The CORNEA. Second Edition.

113. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Increased tear evaporation in eyes with queratoconjunctivitis sicca. Arch Ophthalmology 1983;101:557-558.
114. Walton RC, Nussenblatt RB, and Whitcup SM: Cyclosporine therapy for severe sight-threatening uveitis in children and adolescents. Ophthalmology 105:2028-2034, 1998.
115. Power WJ, Mullaney P, Farell M et al : Effect of topical cyclosporin A on conjunctival T cells in patients with secondary Sjögren's syndrome. Cornea 12:507-511, 1993.
116. Fox RI, Robinson CA, Curd JC, et al. Sjögren's syndrome: proposed criteria for classification. Arthritis Rheum 1986; 29: 577-585.
117. Dodick Jack., Donnenfeld Erik D. International Ophthalmology Clinics. Ojo Seco - Cirugía de catarata. CIBAVision. 1995. pp102-104.
118. Murube J. Cap. 4: Ojo seco- Dry eye. Murube J. Tecnimedia editorial. 1997.Pp 40-44.
119. Clinch TE, Benedetto DA, Feldberg NT, et al. Schirmer's test: a closer look. Arch Ophthalmol 1983; 101:1383-1386.
120. Lemp MA: Recent developments in dry eye management. Ophthalmology 94: 1299, 1987.
121. Tessler Howard H, Goldstein Debra A. Update on systemic immunosuppressive agents. Focal Points, December 2000, pp 6-9.
122. Vanley GT, Leopold IH, Gregg TH. Interpretation of tear film breakup. Arch Ophthalmol 1977;95:445-448.
123. Brinser John H, Avery Weiss. Laboratory diagnosis in ocular disease. Duane's Ophthalmology CD- ROM. 1999.
124. Tsubota K, Mashima Y, Murata H, et al: Corneal epithelium following penetrating keratoplasty. Br J Ophthalmol 79:257, 1995.
125. Laibovitz RA, Solch S, Andriano K. Pilot trial of cyclosporine 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. Cornea 1993 Jul, 12 (4) ; 315-23.
126. Hillenkamp J, Reinhard T, Ross RS, Bohringer D. Topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis with 0.2% cidofovir and 1% cyclosporine: a controlled clinical pilot study. Arch Ophthalmol 2001 Oct; 119(10): 148-91.
127. Palmer SL, Bowen PA II, and Green K; Longitudinal tear study after cyclosporine in Kidney transplant recipients, Ophthalmology 103:670-673, 1996.

ANEXO I

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PACIENTE.

Se le está invitando a participar en un estudio experimental del tratamiento de ojo seco, el cual es la entidad que usted padece. Dicho estudio se hará en la Unidad Nacional de oftalmología del Hospital Roosevelt.

El ojo seco es un conjunto de signos y síntomas que se caracteriza por ardor ocular, ojo rojo, sensación de cuerpo extraño, sensación de resequeidad ocular que se aumenta cuando hay poca humedad, también hay poca producción de lágrima y puede haber mala calidad de lágrima. El ojo seco no es una enfermedad sino que es causado por un sinnúmero de enfermedades como la artritis reumatoide, Síndrome de Sjögren entre otros. Por lo general existe un tratamiento convencional que va en dependencia de la gravedad del ojo seco (leve, moderado y severo). En su caso (ojo seco severo) por lo general el tratamiento convencional consiste en gotas de lágrimas artificiales, gel o ungüentos lubricantes continuos (es el que actualmente está utilizando) y a veces con oclusión de puntos lagrimales entre otros.

El objetivo de nuestro estudio consiste en administrar ciclosporina tópica como tratamiento coadyuvante al que usted se ha estado administrando. La ciclosporina no es un medicamento nuevo, este ya se ha comprobado en estudios de otros países (Estados Unidos) que es útil para tratar varias enfermedades, entre ellas el ojo seco, pero en estos estudios se ha utilizado en ungüento, nosotros queremos realizar un estudio donde se preparará en gotas (en ungüento no hay en el país).

Si usted acepta ingresar al estudio tendrá las siguientes responsabilidades:

- Asistir a consulta cada 15 días con puntualidad a partir de iniciado el estudio por un período de 8 semanas (7 citas) o las veces que el médico considere necesario.
- En cada cita se le hará los siguientes exámenes: citología de impresión, la cual consistirá en: previa colocación de anestesia tópica se le colocará una tira de papel especial (acetato de celulosa) en el fondo de saco conjuntival nasal inferior, esto se hará evertiendo el párpado inferior de cada ojo y se colocará la tira de papel especial por 30 segundos, este test es con el objetivo de retirar células de su conjuntiva para luego ser leídas en un microscopio. Este test se hará al iniciar el estudio y a las 8 semanas. También se le hará un test llamado tiempo de rompimiento de lágrima consistirá en; aplicación de fluoresceína tópica (1 gota), este es un colorante que no provoca molestias ni dará complicaciones al ojo, la fluoresceína va a cubrir toda la superficie ocular. Luego se examinará en la lámpara de hendidura con luz de cobalto (luz azul), y se medirá el tiempo en segundos desde el último parpadeo hasta la aparición de pérdida de uniformidad de la lágrima (se verá como parches de color verde), también se medirá la producción de lágrima de la glándula lagrimal principal con el test de Schirmer tipo I, el cual consistirá en colocar una tira papel especial

doblados 5mm en el fondo de saco conjuntival temporal inferior sin anestesia, usted estará con los ojos abiertos durante los 5 minutos que dure el examen, durante ese tiempo sentirá molestias de sensación de cuerpo extraño y empezará a salir lágrimas de su ojo sin esto significar daño para su ojo. Estos test se repetirá igual en el otro ojo.

- Además del tratamiento que ya se ha estado aplicando para el ojo seco se le dará 2 frascos de igual tamaño con igual cantidad de líquido (mililitro) y de igual consistencia (aceitoso), la única diferencia será: un frasco estará forrado de amarillo y dirá ojo derecho (se aplicará 1 gota cada 6 horas de este frasco en el ojo derecho) y el otro frasco estará forrado de rojo y dirá ojo izquierdo (usted se aplicará una gota cada 6 horas de este frasco en el ojo izquierdo). En un frasco estará la ciclosporina tópica preparada en aceite de olivo estéril y en el otro frasco estará una sustancia de iguales características (aceite de olivo estéril) pero sin ciclosporina, este último frasco no le va ocasionar molestias. La única persona que sabrá en qué frasco estará la ciclosporina será un (a) Lic (da) en Química y Farmacia del Hospital Roosevelt, el cual será la misma persona en preparar los 2 frascos. Esto es con el fin de evitar que Usted y el Médico se sugestionen a la hora de evaluar el resultado de tratamiento en cada visita.

También tendrá los siguientes beneficios:

- El tratamiento de los 2 frascos no tendrá costo alguno durante el tiempo que dure el estudio (8 semanas).
- Cada 15 días podrá ir al Departamento de Farmacia del Hospital Roosevelt a retirar 2 nuevos frascos etiquetados de la misma forma que los 2 anteriores y se los aplicará de igual manera.
- Se le dará por escrito las posibles complicaciones de este tratamiento (picazón, ardor ocular, visión borrosa) a pesar que aparecen en una minoría de los pacientes, en caso de suceder usted podrá llamar a cualquier hora del día al Dr. Rommel Izaguirre Pereira (Investigador del estudio) al teléfono # 4409026 o al Dr. Nicolás Yee Melgar (asesor del estudio) al teléfono # 3603343 / 3320593, dichos Médicos estarán en la obligación de resolver cualquier complicación que aparezca.
- Usted podrá retirarse del estudio en el momento que lo desee, sin afectar la relación Médico-Paciente con el Dr. Izaguirre o con el Dr. Yee o cualquier otro Médico de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt.
- Todos los datos del interrogatorio médico y examen físico ocular serán archivados en un folder especial el cual tendrá el mismo número de expediente hospitalario. Se guardará su anonimato hasta donde la ley lo permita, por lo tanto no será absoluto ya que el expediente podrá ser revisado por personal de auditoría médica del hospital en caso de ser necesario, también por personal Médico o ser revisado para futuras investigaciones. Pero en caso de que este trabajo sea publicado su nombre no aparecerá en ningún momento.

- Al participar en este estudio usted podría tener la oportunidad de experimentar mejoría del ojo seco severo respecto a los parámetros que se estudiarán en este estudio, tales como: calidad, cantidad de lágrima y densidad de células caliciformes (células que se encuentran en la conjuntiva y ayudan a formar la película lagrimal), como lo demostraron estudios en otros países utilizando la ciclosporina y todos ellos indican que es una buena alternativa de tratamiento del ojo seco severo en seres humanos. A pesar de esto ya comprobado no se le garantizará mejoría absoluta ya que este es un estudio experimental, siendo la primera vez que se realiza en Guatemala. En caso de resultar exitoso no solo mejoraría usted sino que ayudaría a muchos pacientes que sufren este mal). En caso de no mejorar usted tendrá la oportunidad de regresar a su tratamiento anterior, o uno ya comprobado en la literatura médica.

El Médico podrá retirar al paciente del estudio una vez ya iniciado si y solo si:

- Si su Reumatólogo decide iniciar tratamiento de esteroides o inmunosupresores en cualquiera de las 8 semanas del estudio para controlar su enfermedad de base (Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, entre otros). Esto es para evitar que en caso que mejore no sabremos si fue por la ciclosporina tópica o por el tratamiento sistémico agregado.
- Si usted estaba bajo tratamiento de esteroides o inmunosupresores sistémico previo a iniciar el estudio pero su Reumatólogo decidió cambiar su tratamiento durante cualquier momento de las 8 semanas del estudio.
- Si no cumple con las citas establecidas.

Habiéndome respondido todas las interrogantes acerca de este estudio y sabiendo que recibiré una copia de este consentimiento, autorizo y solicito ser ingresado a la investigación por mi libre y espontánea voluntad, por lo tanto escribo mi nombre y firmo a continuación:

Nombre y apellidos del paciente.

Firma o huella digital del paciente.

Nombre y apellidos del testigo.

Firma del testigo.

Nombre completo del que obtiene el consentimiento.

Responsable de la investigación.

Dado en la Ciudad de Guatemala a los _____ del mes de _____ del año 200 ().

ANEXO 2

CUESTIONARIO DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre;

Edad; Sexo; raza; consulta # :

Fecha; expediente #; teléfono;

Examen en la lámpara de hendidura,

SCHIRMER tipo 1 (*) BUT

Visita # 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4

Ojo derecho;

Ojo izquierdo;

Esteroides sistémico al inicio del estudio; SI: NO:

Inmunosupresor sistémico al inicio del estudio; SI: NO:

Cantidad de células caliciformes. Marque con una x

inicio del estudio

8 semanas pos- tx.

# de células caliciformes por 100 células epiteliales.	OD	OS	OD	OS

Efectos adversos. Marque con una x

Presente Ausente.

Presente Ausente.

Ojo rojo:

Úlcera corneal:

Ardor:

Perforación escleral:

Dolor:

Perforación corneal

Visión borrosa:

Queratitis:

Otros:

- *BUT: Tiempo de rompimiento de la película lagrimal

Anexo 3

Presupuesto del proyecto (9,11):

- (**) 96 cápsulas de ciclosporina de 100mgs. Q.50.00 cada una. Q. 4,800.00 .
- 6 frascos de aceite de olivo. Q. 300.00.
- (*) 100 cintas de papel de acetato de celulosa. Q. 500.00.
- (*) Reactivos para tinciones especiales. Q. 1,200.00.
- Fotocopias, transporte, impresión de documento. Q. 1,000.00
- Frascos vacíos de plásticos # 300. Q. 450.00

(**) 50 de ellos fueron gratuitos a través de Laboratorios NOVARTIS.

(*) No tuvieron costo alguno, fueron proporcionados por la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt.

ANEXO 4

La ciclosporina al 1% se preparó de la siguiente manera;

Una cápsula de ciclosporina de 100mg / 1ml se preparó en 9 ml de aceite de olivo, quedando un total de 10ml de ciclosporina tópica al 1%. Se vertieron 3.3ml de ciclosporina al 1% en un frasco y 3.3ml de aceite de olivo en otro frasco de igual tamaño y forma, un frasco estaba rotulado ojo derecho con marcador rojo y el otro ojo izquierdo con marcador azul. La dosis fue 1 gota cada 6 horas diario por 2 semanas, luego se le brindó nuevamente otros 2 frascos hasta completar las 8 semanas del tratamiento.

El mismo encargado de preparar ambas soluciones fue la única persona en saber y anotó en un cuaderno especial (donde nadie mas tuvo acceso a el) en que frasco se encontraba la ciclosporina, por ejemplo ; si para el primer paciente del estudio decidió asignar la ciclosporina en el frasco rotulado ojo derecho, para el próximo paciente la ciclosporina estuvo en el frasco rotulado ojo izquierdo y así sucesivamente hasta que se completó la muestra, al darle los 2 frascos al paciente se le dio por escrito dosis, posibles efectos adversos y tuvo que descartarlo en 2 semanas, donde nuevamente se le dio 2 frascos nuevos que fueron recogidos en el Departamento de Farmacia del Hospital Roosevelt, y la asignación de la ciclosporina fue en el mismo ojo que la primera vez.

se anestesió el ojo tópicamente con propacaína.

luego se aplicó tira de papel filtro de acetato de celulosa (Milipore) en el fornix conjuntival inferior nasal (es el sitio donde se encuentra la mayor cantidad de células caliciformes) (34).

fijación en etanol al 96% por 20 minutos.

agua destilada por 5 minutos.

Reactivo de Schiff por 3 minutos.

Agua corriente por 5 minutos.

Hematoxilina de Harris por 2 minutos.

Agua corriente por 5 minutos.

Etanol 70% por 5 minutos.

Etanol 96% por 2 minutos.

Etanol 100% por 2 minutos.

Xilol por 2 minutos.

Xilol por 5 minutos.

Montaje permanente con Entellan.