



**BUAP**

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

UMAE Hospital de Especialidades de Puebla  
Centro Médico Nacional Gral. De Div. "Manuel Ávila Camacho"

Instituto Mexicano del Seguro Social

"Seguridad del uso de ciclosporina en pacientes con diagnóstico de ojo seco  
atendidos en Hospital de Especialidades Puebla Centro Médico Nacional Manuel  
Ávila Camacho"

Tesis para obtener el Diploma de  
Especialidad en Oftalmología

Presenta:

Zita Karen Ramírez Gómez



Directores de tesis:

Dr. Jorge Gutiérrez Ponce

Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban

Registro Nacional R-2023-2101-010

CVU: 202400

H. Puebla de Z. Enero, 2024

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **2101**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Lunes, 13 de febrero de 2023**

**M.C. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Seguridad del uso de ciclosporina en pacientes con diagnóstico de ojo seco atendidos en Hospital de Especialidades Puebla Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2023-2101-010

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Impreso

IMSS  
SEGURIDAD Y SALUD MEXICANA





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité de Ética en Investigación **21018**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Lunes, 13 de febrero de 2023**

**M.C. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Seguridad del uso de ciclosporina en pacientes con diagnóstico de ojo seco atendidos en Hospital de Especialidades Puebla Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**M.C. Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 25 de octubre de 20 23.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Zita Karen Ramírez Gómez, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en Oftalmología de fecha octubre 2023 manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado \_\_\_\_\_

"Seguridad del uso de ciclosporina en pacientes con diagnóstico de ojo seco atendidos en Hospital de Especialidades Puebla Centro Médico Nacional Manuel A'vila Camacho"

el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) Dr. Maña del Rayo Juárez Santiesteban y Dr. Jorge Gutiérrez Ponce. en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Zita Karen Ramírez Gómez

Nombre y firma



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE  
ALTA ESPECIALIDAD



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

CENTRO MÉDICO NACIONAL  
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A 25 de octubre de 2023

**AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD**

LOS ASESORES:

*Dr. Jorge Gutiérrez Ponce*

*Dra. Mañuel Rayo Juarez Santiesteban*

DE LA TESIS TITULADA:

*Seguridad del uso de ciclosporina en pacientes con diagnóstico de ojo seco atendidos en el Hospital de Especialidades, Puebla Centro Médico Manuel Ávila Camacho.*

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE:

*Zitakaren Ramírez Gómez*

DE LA ESPECIALIDAD:

*Oftalmología.*

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS  
CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2023-2101-010

**AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN**

*Dr. Jorge Gutiérrez Ponce*  
OFTALMOLOGÍA  
C.O.P. PROF. 2807503  
C.O.E. LSP. 3816845  
IMSS (MAT. 99220490)  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

*Dra. Mañuel Rayo Juarez Santiesteban*  
Oftalmología  
Mat. 784612  
IMSS C.P. 1670264 C.E. 3022841  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

\_\_\_\_\_  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

\_\_\_\_\_  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

## **CONTENIDO**

RESUMEN .....	8
1. ANTECEDENTES. ....	10
1.1 ANTECEDENTES GENERALES.....	10
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	19
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....	23
3. JUSTIFICACIÓN .....	24
4. MATERIAL Y METODOS:.....	25
5. RESULTADOS .....	29
6. DISCUSIÓN. ....	44
7. CONCLUSIÓN. ....	49
8. PROPUESTAS.....	50
9. BIBLIOGRAFIA .....	51
10. ANEXOS .....	54
10.1 Consentimiento informado.....	54
10.2 Hoja de recolección de datos.....	57
10.3 Cuadro de variables y escala de medición, definición de variables .....	59
10.4 cronograma de actividades.....	64
10.5 Diagrama de flujo.....	65

## **Agradecimientos**

A mis padres, hermanos, y a todos mis maestros de la especialidad.

## RESUMEN

**TÍTULO:** “Seguridad del uso de ciclosporina en pacientes con diagnóstico de ojo seco atendidos en Hospital de Especialidades Puebla” Centro Médico Manuel Ávila Camacho”

Dra. Ramírez Gómez Zita Karen<sup>1</sup>, Dra. Juárez Santiesteban María del Rayo<sup>2</sup>, Dr. Gutiérrez Ponce Jorge<sup>3</sup>.

1. Médico residente de 2do año de oftalmología del Hospital de Especialidades Puebla.
2. Médico adscrito doctorado en excelencia docente, maestría en ciencias
3. Médico adscrito del servicio oftalmología, alta especialidad en oftalmología pediátrica.

**INTRODUCCION.** El diagnóstico del ojo seco es muy común en nuestro medio y tiene un alta prevalencia 5% al 50%, e incidencia en los pacientes que además presentan otra patología como padecimientos de origen autoinmune o alteraciones afectando la calidad de vida del paciente por las molestias oculares persistentes: baja visual, lagrimeo, visión borrosa, ardor cular, prurito ocular, hiperemia conjuntival, y en casos de una afectación más avanzada: sensación de cuerpo extraño o aparición de úlceras corneales y llegar a perforación corneal. Uno de los tratamientos usados es la ciclosporina A, está indicada para aumentar la secreción lagrimal en pacientes con inflamación ocular asociada a conjuntivitis seca, aunque se ha visto que presenta ardor a la colocación del colirio, lo que es importante conocer las reacciones adversas del mismo, dosis correcta y reacciones colaterales.

**OBJETIVO.** Identificar la seguridad del uso de ciclosporina en pacientes con diagnóstico con ojo seco severo en el Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizó un estudio descriptivo, transversal, donde se recolectaron pacientes con diagnóstico de ojo seco severo y en tratamiento con ciclosporina en un periodo comprendido del 01 de marzo de 2023 al 31 de septiembre de 2023. La recolección de información se hizo a través del expediente electrónico institucional. Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico

de ojo seco enviados a la consulta, mayores de 18 años cumplidos al momento de iniciar el estudio, cualquier género, síntomas de ojo seco de más de 3 meses. Pacientes con síntomas de moderado a severo. Se les realizaron pruebas diagnósticas con diferentes herramientas como tinción con fluoresceína, prueba de Schirmer y cuestionario de OSDI y se investigó de las reacciones adversas o complicaciones presentadas durante el uso de ciclosporina A. para el análisis de los resultados se usaron medidas de varianza y tendencia central en las variables cuantitativas, y porcentajes para las cualitativas.

**RESULTADOS.** Se estudiaron 15 pacientes en total, con predominio por el género femenino del 93.3% (14 pacientes), con respecto al masculino 6.7% (1 paciente). En relación a la edad de los pacientes del estudio se encontró una media de 47.8 con desviación estándar de 13.826, y reacciones adversas presentes en los pacientes, se encontró como igualdad en aparición la presencia de hiperemia conjuntival con 6.7% (1 paciente), pacientes con visión borrosa 6.7% (1 paciente). Sin complicaciones.

**CONCLUSIONES.** Se encontró un porcentaje de 13% de reacciones adversas medicamentosas de la ciclosporina en pacientes con ojo seco severo con respecto a otros estudios similares a nivel mundial. El uso de ciclosporina en pacientes con diagnóstico de ojo seco severo es seguro. La ciclosporina no produce efectos adversos de incapacidad visual ni complicaciones a corto plazo en los pacientes con ojo seco severo. Por lo que es un fármaco que se puede emplear inmediatamente al realizar el diagnóstico de ojo seco severo junto con los lubricantes oculares.

## **1. ANTECEDENTES.**

### **1.1 ANTECEDENTES GENERALES.**

#### **Definición de ojo seco.**

El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, caracterizada por alteraciones en la homeostasis de la película lagrimal y síntomas oculares asociados, causados por inestabilidad e intensidad, palidez de la superficie ocular, inflamación y daño de la superficie ocular y alteraciones neurosensoriales (1).

#### **Epidemiología**

En el año 2000, en Wisconsin, EE. UU., se realizó un estudio con 3.722 pacientes en el que el 8,4 % de las personas menores de 60 años y hasta el 19 % de las personas mayores de 80 años presentaban síntomas de ojo seco, con una incidencia media de 14.4(2). La prevalencia es del 5% al 50%, principalmente de la raza asiática. Al estratificar por edad y sexo, las diferencias fueron mayores en las mujeres mayores de 40 años, y en los hombres fue más evidente la disfunción de las glándulas de Meibomio (3).

#### **Factores de riesgo.**

Los factores de riesgo asociados son la rosácea, las principales enfermedades autoinmunes y el síndrome de Sjögren (3). El síndrome del ojo seco puede desarrollarse debido a una enfermedad inflamatoria (p. ej., enfermedad vascular, enfermedad alérgica), condiciones ambientales (p. ej.: alérgenos, humo de tabaco, clima seco), desequilibrios hormonales (p. ej., en mujeres premenopáusicas y pacientes en terapia de reemplazo hormonal) y uso de lentes de contacto (4).

Muchos medicamentos sistémicos, como diuréticos, antihistamínicos, antidepresivos, fármacos psicotrópicos, fármacos para reducir el colesterol, bloqueadores beta y anticonceptivos orales, también pueden estar asociados con el síndrome del ojo seco. Las mujeres posmenopáusicas pueden ser el grupo de mayor riesgo; esto se debe a una caída en los niveles hormonales que conduce a una pérdida de la capa protectora antiinflamatoria y a una producción reducida de

lágrimas (5). La edad y el sexo femenino se consideran los mayores factores de riesgo para el Síndrome del Ojo Seco. Esto está confirmado por datos clínicos sobre la reducción del lagrimeo en mujeres hasta la sexta década de la vida. La superficie corneal irregular en el ojo seco deteriora la función visual, reduce la sensibilidad al contraste y la visión funcional (6).

### **Etiología y patogenia.**

El mecanismo central del síndrome del ojo seco es una disminución de la capa acuosa de las lágrimas, aumentando la permeabilidad y causando daño e inflamación en los tejidos (epitelio corneal, epitelio conjuntival y células caliciformes). El estrés superficial en el ojo (factores ambientales, infecciones, estrés endógeno, antígenos, factores genéticos) se considera el agente causal de la enfermedad. Las citoquinas antiinflamatorias, las quimioquinas y las metaloproteinasas de fondo conducen a la expansión de las células T auxiliares auto activadas que se infiltran en la superficie ocular y la glándula lagrimal. La pérdida de humedad en la superficie ocular potencia el círculo vicioso y los mediadores de la inflamación, especialmente en el órgano sensorial interno más grande, la neuritis, dando lugar a síntomas y signos característicos. En condiciones normales, el sistema tiende a restaurar la homeostasis mediante la activación de mediadores protectores y nutricionales, pero en otras ocasiones el sistema se desequilibra y se producen cambios en electrolitos, osmolaridad y mediadores inflamatorios como citocinas inflamatorias y derivados de membrana, patología de la superficie ocular y, en particular, el síndrome del ojo seco (7)(3).

### **Clasificación.**

Se puede clasificar en deficiencia de capa acuosa y evaporativo, como se puede prestar atención en la tabla 1.

**Tabla 1.** Clasificación de ojo seco:

Deficiencia capa acuosa		Evaporativo	
Ojo seco con	Primario	Intrínseco	Deficiencia de

síndrome de Sjögren			secreción de la glándula de Meibomio
	Secundario		Desórdenes de la apertura palpebral
Ojo seco sin síndrome de Sjögren	Deficiencia de lágrima		Baja frecuencia del parpadeo
	Obstrucción de conducto lagrimal	Extrínseco	Deficiencia de vitamina A
	Bloqueo de reflejo		Conservadores de soluciones oftálmicas
	Uso de fármacos sistémicos		Uso de lentes de contacto
	Enfermedad de la superficie ocular (alergias)		

Zemanová Markéta. DRY EYES DISEASE. A REVIEW. CZECH AND SLOVAK OPHTHALMOLOGY. 2021 dic 30;1–13

O de acuerdo al grado de severidad de los síntomas, como se puede distinguir en la tabla 2:

**Tabla 2.** Clasificación por grado de severidad.

Grado de severidad	1- Leve	2- moderado	3- severa no incapacitante	4- severa incapacitante
Síntomas visuales	Ninguno, cansancio visual	Molestia leve	Ardor constante que interrumpe las actividades	Constante que no desaparece y discapacita
Inyección	0-Leve	0-Leve	+/-	+ /++

conjuntival				
Tinción corneal	0-Leve	Variable	Marcada, central	Total
Película lagrimal	Ninguna alteración	Disminución del menisco lagrimal	Queratitis filamentosa	Mucosidad, ulceración
Glándulas Meibomio / borde palpebral	Disfunción de las glándulas de Meibomio	Disfunción de las glándulas de Meibomio variable	Disfunción frecuente de las glándulas de Meibomio	Triquiasis, queratinización, simblefaron
Tiempo de ruptura de película lagrimal (segundos)	≤10	≤10	≤5	Inmediato
Puntuación de Schirmer (mm/5min)	≤10	≤10	≤5	≤2

Messmer EM. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2015 ene 30; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2015.0071>

### **Diagnóstico.**

Las pruebas de diagnóstico permiten dividir a los pacientes en uno de dos subgrupos según el tratamiento: "deficiencia acuosa" o "hiper evaporativos"(8).

Una secuencia de prueba sugerida para el síndrome del ojo seco sería la siguiente:

- Historial del paciente (p.ej. cuestionario de síntomas)
- Tiempo de ruptura de la película lagrimal con tinción de fluoresceína
- Tinción de la superficie ocular con fluoresceína/verde de lisamina
- Prueba de Schirmer con/sin anestesia

- Evaluación clínica de los bordes de los párpados y orificios de las glándulas de Meibomio que producen secreciones.

Se requiere un historial clínico que incluya (8):

- Hora, lugar y variación diaria de los síntomas, estrés en el lugar de trabajo (p. ej.: trabajo con pantalla, aire seco y polvoriento, aire acondicionado)
- Enfermedades sistémicas (especialmente enfermedad vascular del colágeno, enfermedad de Graves, diabetes, infecciones como la hepatitis C o VIH)
- Historial de ingesta de fármacos.

Como parte de un cuestionario disponible para recopilar entrevistas estándar en casos de sospecha de síndrome de ojo seco (p. Ejemplo: El índice de enfermedad de la superficie ocular [OSDI] es una prueba aprobada para diagnosticar el síndrome del ojo seco y nos proporciona información acerca la gravedad de la enfermedad y la discapacidad visual; tiene buenas propiedades psicométricas, fue diseñado para evaluar los síntomas subjetivos de la enfermedad del ojo seco y el efecto del ojo seco en las actividades visuales diarias durante la semana anterior(9); o el impacto de la enfermedad del ojo seco en el Cuestionario de la Vida Diaria). Prueba de Schirmer: Se mide la longitud de una tira de papel humedecido colocada en la parte inferior de la conjuntiva palpebral. Cuando se realiza sin anestesia (Schirmer I), se mide el reflejo lagrimal y se toma en cuenta como diagnóstico un valor por debajo de 5.5 mm a los 5 min. Las pruebas de tiempo de rotura lagrimal se pueden realizar con la tinción con fluoresceína, verde lisamina o rosa de bengala directamente sobre la superficie del ojo, son pruebas habituales en las clínicas oftalmológicas para determinar la calidad de las lágrimas y el estado del epitelio corneal y el epitelio y su glicocálix relacionado (3)(7)

Ohashi et al. La hipótesis de que la combinación de síntomas de ojo seco, resultados sugestivos de la prueba de Schirmer (humedad <5 mm después de 5 min) y prueba de eliminación de fluorescencia y tinción fluorescente y rosa de bengala (> 3) confirmará la forma clínica de la enfermedad del ojo seco. Otros

autores han desarrollado diferentes criterios diagnósticos y no hay consenso al respecto. El problema se complica aún más por el hecho de que, en muchos pacientes, los síntomas y signos no siempre se correlacionan bien (4).

### **Manifestaciones clínicas.**

La irritación ocular, como los síntomas del ojo seco, es una de las quejas más comunes entre los pacientes que visitan a un oftalmólogo(10). Debido a que el síndrome del ojo seco puede afectar la función de la visión, los médicos deben realizar una evaluación adecuada de los síntomas del ojo seco y las alteraciones visuales. Debido a que las mediciones simples de la visión no pueden detectar el deterioro de la visión asociado con el síndrome del ojo seco, los médicos pueden subestimar el alcance del deterioro de la visión. Se pueden usar evaluaciones como la agudeza funcional para evaluar la función visual asociada con una película lagrimal inestable. Se pueden usar medidas simples, como reducir la luz azul emitida por los dispositivos, para mejorar la función visual en personas con una película lagrimal inestable (11).

*-Dolor e incomodidad:* los pacientes con síndrome del ojo seco a menudo se quejan de diversas formas de dolor e incomodidad en los ojos, que incluyen ardor, bultos, ardor, opresión, palpitaciones, sensación de cuerpo extraño, mucosidad arenosa, granulosa, roja, acuosa y fibrosa, vista cansada, pesadez de párpados, intolerancia a las lentes de contacto y sensibilidad a la luz.

*-Visión borrosa:* La producción insuficiente de lágrimas y/o la baja calidad de las lágrimas son características del Síndrome del Ojo Seco que puede causar visión borrosa intermitente o variable. Además, pueden aparecer deslumbramientos o halos alrededor de las fuentes de luz durante la noche debido a la mala calidad de la película lagrimal(12).

### **Tratamiento.**

El tratamiento para el síndrome del ojo seco depende de la causa y la gravedad de la afección. Las lágrimas artificiales se utilizan para reponer la deficiencia de la

capa acuosa de la película lagrimal y diluir las citocinas inflamatorias. Las lágrimas artificiales vienen en muchas formas y viscosidades diferentes, con o sin conservantes. Si la deficiencia de líquido lagrimal es grave, se pueden usar sustancias más viscosas, como geles o ungüentos, para una protección más prolongada (4).

Eliminar los factores que agravan la enfermedad del ojo seco para prevenir la patología de la superficie, evite todos los factores que aumentan la evaporación, como la exposición al viento sin gafas de sol o en habitaciones con poca humedad debido al aire acondicionado, síntomas oculares. Se debe prestar atención a la prevención de la inflamación ocular y las alergias, la penetración de alérgenos y agentes tóxicos en la superficie del epitelio, ya que no se estiran por falta de lágrimas (3). Además, ayude el evitar el uso de medicamentos sistémicos con efectos secundarios anticolinérgicos (p. ej., el uso de antihistamínico), determinar si no existe obstrucción del conducto lagrimal (desde el punto lagrimal), estimulación de la producción de lágrimas (p. ej. pilocarpina) y exposición mínima de la córnea (tarsorrafia, lentes de contacto permeable a gas). Aunque estas opciones de tratamiento son muy beneficiosas, todas se consideran enfoques de tratamiento sintomático y no patogénicos (13).

Las lágrimas artificiales mejoran temporalmente los síntomas de irritación ocular y visión borrosa, la sensibilidad al contraste visual, el tiempo de desintegración de las lágrimas y la tinción de la superficie ocular (13).

La terapia de ojo seco se ve orientada al tipo de defecto de la película lagrimal que se presente, el objetivo de terapia para un defecto de la capa lipídica: compresas calientes y limpieza del borde de los párpados, y dicuafosol sódico. Para defecto de la capa acuosa y mucosa: lágrimas artificiales, hialuronato de sodio, dicuafosol sódico, tapón en el punto lagrimal. Para defecto del epitelio: dicuafosol sódico, rebamipida, suero autólogo. Cuando ya se diagnostica o se sospecha de inflamación de la superficie ocular se recomienda la prescripción de ciclosporina, esteroides (14).

Un enfoque no farmacológico para mejorar el síndrome del ojo seco es el uso de suplementos dietéticos. Los ácidos grasos poliinsaturados como el omega-6 (ácido linolénico) y el omega-3 (ácido  $\alpha$ -linolénico) han ganado popularidad como complementos orales para el síndrome del ojo seco porque reducen los mediadores que provocan el síndrome del ojo seco, la inflamación y la activación de las células dendríticas (6).

Para mantener las lágrimas y la humedad en la superficie del ojo: las lágrimas y la humedad en la superficie del ojo se pueden proteger con gafas especiales que actúan como una cámara de hidratación (similar a las gafas de natación) o realizar la oclusión de un punto (por anudado o cirugía temporal o permanente). Si se requiere un tratamiento local permanente (como en pacientes con glaucoma), no está indicada la oclusión permanente (3).

La ciclosporina es un fármaco inmunosupresor que prolonga la vida de trasplantes de piel, corazón, riñón, páncreas, médula ósea, intestino delgado o pulmón; inhibe el desarrollo de reacciones celulares, incluida la respuesta inmunitaria al aloinjerto. En las células, inhibe la producción y liberación de linfocinas, incluida la interleucina 2. Las preparaciones oftálmicas inducen altas concentraciones de fármaco en la córnea, la esclerótica y las glándulas lagrimales, lo que prolonga la supervivencia general del trasplante de córnea y reduce la enfermedad ocular inflamatoria (13).

### **Ciclosporina**

La ciclosporina A es un inmunosupresor que inhibe la vía de la fosfata calcineurina por complejos de formación con ciclofilina y reduce la transcripción de activación de citocinas T como la interleucina 2 (IL-2) su uso tópico aumenta la producción de lágrimas, posiblemente por la liberación de neurotransmisores parasimpáticos.

En estudios controlados, aleatorizados se usó el tratamiento con 0.05% 2 gotas al día para mejorar cuadros de queratopatías, se evaluó con pruebas de Schirmer y

los síntomas mejoraron (visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, epífora) y disminución del uso de lágrimas artificiales. Estos cambios clínicos se asociaron a una disminución en células inflamatorias y marcadores de superficie ocular. Los colirios de presentación 0.05% están disponibles en Estados Unidos, sin embargo, en Alemania, solo son indicados como extemporáneo (7).

Hoy en día, la ciclosporina A parece representar un tratamiento muy prometedor contra el síndrome del ojo seco, ya que es el primer agente enfocado en la patogenia de esta enfermedad. Puede ser utilizado a largo plazo sin presentar los efectos adversos que caracterizan a los demás agentes antiinflamatorios (13).

Ciclosporina tópica: disponible en EE. UU. al 0.05 % está indicada para aumentar la secreción lagrimal en pacientes con inflamación ocular asociada a conjuntivitis seca. Se usa dos veces al día. En España y la Unión Europea, la ciclosporina se utiliza como preparación primaria en concentraciones del 0.05% al 2% como emulsión oftálmica en aceite de oliva o de ricino (15). La ciclosporina al 0.1 % ha sido aprobada en varios países para el tratamiento de la queratitis grave en adultos con síndrome del ojo seco severo (16).

La eficacia de la ciclosporina al 0,1 % en el tratamiento del síndrome del ojo seco grave se confirmó en dos estudios de fase III, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, en adultos durante 6 meses y con control del vehículo. El estudio principal SANSIKA incluyó pacientes con síndrome de ojo seco grave, así como un estudio adicional de seguimiento abierto de 6 meses. El estudio complementario SICANOVE incluyó pacientes con lesiones de moderadas a graves (15).

El análisis en profundidad del estudio SICANOVE se centró en subgrupos de pacientes con síndrome de ojo seco de leve a grave (es decir, en ambos extremos del espectro de la enfermedad). La eficacia clínica de la emulsión de ciclosporina A catiónica en comparación con la formulación tópica es más pronunciada en los pacientes con daños más graves (17).

## 1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

Brito y colaboradores, en 2019, evaluaron la evidencia actual sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos tópicos y sistémicos en pacientes con síndrome de Sjögren primario (SjS) para informar las recomendaciones de tratamiento de la Liga Europea contra el Reumatismo con pie en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Cochrane buscaron estudios de casos y controles/cohortes prospectivas, ensayos controlados aleatorios (ECA) y revisiones sistemáticas. PB-Z y SR llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura en MEDLINE utilizando el término "síndrome de Sjögren" de *Medical Subject Headings* combinado con cada intervención terapéutica propuesta por el grupo de trabajo (ver la sección "Intervención" de la Población, Intervención, Comparación, Resultados y estrategia de diseño del estudio) con las siguientes restricciones: fecha (1 de enero de 1986 a 31 de diciembre de 2017), estudios (humanos) y edad (adultos). Resultados: encontraron que la ciclosporina A ocular fue segura y eficaz en dos ECA que incluyeron 1039 pacientes con síndrome de ojo seco. Dos revisiones sistemáticas de literatura acerca de gotas y tapones de lágrimas de suero mostraron inconsistencia en los posibles beneficios, tanto para los síntomas como para las medidas objetivas. Conclusión. Respaldando las opciones terapéuticas tópicas del síndrome de Sjögren primario es sólida (18).

Stonecipher y colaboradores, en 2016, evaluaron los efectos de la solución oftálmica de ciclosporina al 0.05 % sobre la tinción de la superficie ocular y la calidad visual en pacientes con ojo seco. Mediante un estudio de Fase IV, de 6 meses. Incluyeron pacientes con enfermedad de ojo seco bilateral y síntomas de  $\geq 2$  en el Cuestionario de Molestias Oculares (OSDI) y 4 Síntomas, en el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular, al menos un ojo con una puntuación de Schirmer  $< 10$  mm/5 minutos y tinción corneal central con una calificación de  $\geq 2$  en la escala de tinción de la córnea y la conjuntiva Ora Calibra™. Aplicaron una solución oftálmica de ciclosporina al 0.05% (Restasis®) dos veces al día en cada ojo. Los criterios de valoración principales de eficacia fueron la tinción de la superficie ocular y la función visual a los 6 meses. Las medidas de resultado

secundarias incluyeron la prueba de Schirmer, el tiempo de ruptura de la película lagrimal, los síntomas y los eventos adversos. Se reclutaron un total de 40 pacientes con una edad media de 59.4 años. A los 6 meses, la tinción con fluoresceína mejoró significativamente desde el inicio en ambos ojos. Las respuestas de los pacientes en el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular mostraron una mejora significativa en la visión borrosa y la función visual relacionada con la lectura, conducir de noche, trabajar con una computadora o un cajero automático y mirar televisión. Ningún paciente interrumpió el tratamiento por escozor o cualquier otro evento adverso ocular. El análisis estadístico que comparó los signos y síntomas después de 6 meses de tratamiento con ciclosporina con los del inicio del estudio utilizó la prueba t pareada o la prueba de rango con signo de Wilcoxon y un nivel alfa de 0.05. Concluyendo: Los pacientes con ojo seco y dificultades en la agudeza visual diaria demostraron una mejoría tanto en signos y síntomas del ojo seco y obtuvieron una mejoría en la misma después de 6 meses de tratamiento con ciclosporina en solución oftálmica al 0.05 % (19).

Labetoulle y colaboradores, en 2018, buscaron en un estudio doble ciego de 6 meses y un estudio abierto de 6 meses (SANSIKA) establecer la eficacia y seguridad de la emulsión catiónica de ciclosporina A al 0.1 % una vez al día en la queratitis grave debido a la enfermedad del ojo seco. Este artículo presenta los resultados del estudio Post-SANSIKA, una extensión de 24 meses de SANSIKA que evalúa la eficacia sostenida de la emulsión catiónica de ciclosporina A después de la interrupción del tratamiento. Métodos: Se evaluó el tiempo hasta la recaída (puntuación de tinción con fluoresceína corneal  $\geq 4$  [escala de Oxford modificada]) después de la interrupción del tratamiento en pacientes del estudio SANSIKA que tuvieron una mejora de la tinción con fluoresceína corneal de una puntuación de 4 a 2 después de 6 o 12 meses. del tratamiento con ciclosporina A emulsión catiónica. Hallazgos: De 62 pacientes que lograron una fluoresceína corneal una puntuación de tinción de 2 al final del estudio SANSIKA, 38 no recayeron y 24 (39%) recayeron durante el período de 24 meses después de la

suspensión de la emulsión catiónica de ciclosporina A; el último grupo (recaída) comprendía el 35 % de los pacientes tratados inicialmente con emulsión catiónica de ciclosporina A durante 12 meses en SANSIKA frente al 47 % de los tratados solo durante 6 meses. Los pacientes pasaron la mayor parte del tiempo durante el estudio de extensión con puntajes de tinción corneal con fluoresceína de 1 o 2, lo que indica una mejoría marcada, y menos tiempo con puntajes de 3, 4 o 5. De 23 pacientes elegibles para el análisis de seguridad, 12 (5.2 %) informaron un total de 26 eventos adversos oculares. Entre estos, 5 eventos adversos oculares, informados en 5 pacientes (21.7 %), se consideraron relacionados con el tratamiento del estudio: 3 eventos de dolor leve en el lugar de la instilación en 3 pacientes (13.0 %) y secreción ocular y sensación de cuerpo extraño, cada uno informado en 1 paciente (4.3%). Solo 1 evento adverso sistémico (congestión nasal), notificado en 1 paciente (4.3 %), se consideró relacionado con el tratamiento del estudio. Ninguno de los eventos adversos condujo a la interrupción del tratamiento. El análisis se realizó: las variables de tiempo hasta el evento se analizaron mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Se obtuvieron estimaciones de la mediana de los tiempos de supervivencia, cuartiles y sus 95% transformados logarítmicamente, así como estimaciones de los tiempos medios de supervivencia y asociados. Se utilizó un modelo de regresión para evaluar los posibles factores pronósticos que predecían la duración de la mejora y las interrelaciones entre la duración de la mejora/tiempo hasta la recaída y los factores determinantes. Conclusiones: La mayoría de los pacientes que interrumpieron la emulsión catiónica de ciclosporina A después de experimentar una mejoría de la enfermedad del ojo seco en el estudio SANSIKA no experimentaron una recaída en este estudio de seguimiento de 24 meses; estos pacientes pasaron la mayor parte del tiempo en puntuaciones de tinción corneal con fluoresceína consistentes con una marcada mejoría. La emulsión catiónica de ciclosporina A tuvo un perfil favorable de seguridad/tolerabilidad durante 2 años. El tratamiento de hasta 12 meses con ciclosporina A en emulsión catiónica proporciona mejoras sostenidas en pacientes con queratitis severa debido a la enfermedad del ojo seco (20).

El objetivo principal de este estudio fue identificar la seguridad del uso de ciclosporina en pacientes con diagnóstico con ojo seco severo en el Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El ojo seco es una patología multifactorial de las lágrimas y superficie ocular que resulta en un cuadro clínico de malestar, alteraciones en la agudeza visual e inestabilidad de la película lagrimal. (9).

Una de las patologías más frecuentes y de los motivos de interconsulta más solicitados en esta unidad es el síndrome de ojo seco, sobre todo en pacientes con autoinmunidad. Hacer un diagnóstico temprano se evitarán complicaciones que conlleva a pérdida visual u orgánica del ojo.

En esta unidad no existen variedades de lágrimas artificiales que sirven de tratamiento para el ojo seco, pero hay un inmunosupresor tópico que puede mejorar la historia clínica de la enfermedad, la ciclosporina.

La ciclosporina es un agente inmunomodulador y antiinflamatorio clínicamente favorable para mejorar signos y síntomas del ojo seco de la inflamación crónica. La ciclosporina oftálmica reduce los marcadores de inflamación y reduce la muerte celular en el tejido conjuntival (21). Se ha visto que se intenta controlar el ojo seco por parte de otros servicios con el uso de hipromelosa tópica, pero no ayuda en estadios severos y los pacientes son referidos a nuestro servicio ya con complicaciones por la severidad del cuadro clínico. De ahí la importancia de realizar un diagnóstico temprano para iniciar de manera precoz el tratamiento conjunto y evitar complicaciones en la calidad visual de los pacientes de la unidad.

Derivado de la temática propuesta, se puede establecer la pregunta de investigación:

¿Cuál es la seguridad del uso de ciclosporina A en pacientes diagnosticados con ojo seco severo en el Hospital de Especialidades Puebla?

### **3. JUSTIFICACIÓN**

El diagnóstico del ojo seco es muy común en nuestro medio y tiene un alta prevalencia e incidencia en los pacientes que además presentan otra patología como padecimientos de origen autoinmune o alteraciones afectando la calidad de vida del paciente por las molestias oculares persistentes: baja visual, lagrimeo, visión borrosa, ardor, prurito, hiperemia conjuntival, y en casos de una afectación más avanzada: sensación de cuerpo extraño o aparición de úlceras corneales y llegar a perforación corneal. Se conoce la existencia de diferentes tratamientos dirigidos al síndrome de ojo seco como lágrimas artificiales, uso de inmunosupresores o el uso de suero autólogo. Sabiéndose bien que cada uno de los tratamientos va enfocado a diferentes etapas de la enfermedad y cada uno de ellos con su mecanismo e inicio de acción diferentes. Mejorando así la sintomatología y por lo tanto la calidad de vida relacionada a la visión. Uno de los tratamientos demás de los anteriores es el uso de inmunosupresores oftálmicos como la ciclosporina es un agente inmunosupresor que inhibe la vía de la calcineurina-fosfatasa al formar un complejo con la ciclofilina, reduciendo la transcripción de las citocinas activadoras de células T, como la interleucina-2 (7). El uso de terapia combinada, lubricantes e inmunosupresores, en pacientes con ojo seco de moderado a severo es una estrategia adecuada para evitar complicaciones en la visión y del órgano mismo. El uso de los inmunosupresores casi siempre da reacciones adversas, pero se ha verificado que el uso de manera tópica y en concentraciones oftálmicas las reacciones no se presentan tan frecuente de forma sistémica. Cuando las reacciones adversas se muestran de manera local, no lleva al paciente a la suspensión del tratamiento, pero es importante conocer cuál es la seguridad de su uso en los pacientes con ojo seco.

#### **4. MATERIAL Y METODOS:**

El estudio fue descriptivo, transversal, prospectivo, homodémico y unicéntrico. Se incluyeron todos los pacientes del servicio de oftalmología con diagnóstico de ojo seco severo de un período durante 01 de marzo al 30 de septiembre de 2023, del Hospital de Especialidades Puebla, del Centro Médico Nacional “Gral. De Div. Manuel Ávila Camacho enviados como interconsulta o citas de primera vez, dando un total de muestra de 15 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de ojo seco enviados a la consulta, mayores de 18 años cumplidos al momento de iniciar el estudio, cualquier género, síntomas de ojo seco de más de 3 meses, pacientes con cualquier gravedad de síntomas, pacientes en tratamiento con ciclosporina.

Se excluyeron pacientes usuarios de lentes de contacto, con alteraciones anatómicas de párpado y pestañas, con presencia de enfermedad infecto contagiosa actuales (VIH, VHC, VHB) activas o inactivas, infección o inflamación ocular activa e historia de alergia ocular en los últimos tres meses.

Dentro de las variables que se evaluaron fueron tiempo de diagnóstico de ojo seco, severidad del ojo seco (prueba Schirmer), tinción fluoresceína (tiempo de ruptura película lagrimal), tinción fluoresceína (escala Oxford), agudeza visual, síntomas (cuestionario OSDI), dosis de ciclosporina A, tiempo de aplicación de ciclosporina, enfermedades autoinmunes, reacciones adversas y complicaciones. Así como las variables sociodemográficas como edad y sexo.

Los datos recabados de la exploración de los pacientes se registraron en una hoja de recolección de datos la cual incluía los datos: edad, sexo, tiempo de diagnóstico de ojo seco, severidad del ojo seco (prueba Schirmer), tinción fluoresceína (tiempo de ruptura película lagrimal), tinción fluoresceína (escala Oxford), agudeza visual, síntomas (cuestionario OSDI), dosis de ciclosporina A, tiempo de aplicación de ciclosporina, enfermedades autoinmunes, reacciones adversas y complicaciones.

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de ojo seco severo enviados de primera vez para autorización de consulta en oftalmología y en base a su expediente electrónico se seleccionaron los que usaron ciclosporina y se les

exploró de manera completa y registro en hoja de recolección de datos: edad, sexo, agudeza visual, tiempo de diagnóstico del ojo seco, tiempo de uso de ciclosporina, dosis al día, cuestionario OSDI.

El cuestionario de OSDI fue interrogado por el investigador principal que consiste en una serie de 12 preguntadas para valorar los síntomas, la severidad con prueba de Schirmer se realiza colocando unas tiras de papel filtro en el tercio externo del párpado inferior del paciente en estudio sin previa colocación de colirios durante 5 minutos, en cada ojo. Después de los 5 minutos se explora la tira para valorar la cantidad de papel secante humedecido por la lágrima. Se realiza el diagnóstico un valor por debajo de 5 mm a los 5 min.

Para la prueba con tinción con fluoresceína (prueba Oxford, tiempo de ruptura lagrimal) se colocó fluoresceína en tira en los fondos de saco se requiere se pidió extender el mismo en la superficie ocular por medio del parpadeo. Se solicitó al paciente tomar posición en la lámpara de hendidura para iluminar con filtro de luz azul cobalto para valorar la superficie corneal, si existió o no tinción (prueba de Oxford), y además valorar el tiempo de ruptura de película lagrimal, haciendo diagnóstico con un tiempo menor de 10 segundos.

Además, se preguntó de las reacciones adversas del fármaco si estaban presentes o no y si habían presentado alguna complicación. Todos los datos recabados fueron clasificados en hoja de base de datos en Excel y después se pasaron al programa SPSS para su análisis estadístico.

Se realizó estadística descriptiva con el programa SPSS de las variables cualitativas y cuantitativas, así como los gráficos correspondientes.

El estudio fue aprobado por el comité de investigación, así como por el comité de ética en investigación de la Unidad Médica participante. Este protocolo está diseñado de acuerdo con los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la ley General de Salud

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313

para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.

Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000. Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes”.

Las actividades y procedimientos realizados tomarán en cuenta la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en el Título Primero, Capítulo I que establece lo referente a los derechos humanos y sus garantías en el artículo primero.

Nuestro estudio de investigación ha sido normado mediante los principios éticos y orientaciones para la protección de sujetos humanos en la experimentación declarados en el informe Belmont, el cuál dicta los principios éticos básicos que incluyen el respeto a las personas, la beneficencia y de justicia, también detalla que en todas las personas deben ser partícipes voluntariamente mediante un consentimiento informado.

Se aclara al participante que en cualquier momento puede abandonar el estudio cuando lo decida, sin que ello afecte su atención por parte del personal médico del hospital. En todo momento se guarda confidencialidad con sus datos personales.

Los objetivos específicos son:

1. Determinar las variables sociodemográficas con síndrome de ojo seco.
2. Definir el tiempo diagnóstico del síndrome de ojo seco.
3. Determinar la clasificación con prueba de Schirmer de la severidad del síndrome de ojo seco.

4. Determinar la clasificación con tinción de fluoresceína (Oxford) de la severidad del síndrome de ojo seco.
5. Determinar el tiempo de ruptura de película lagrimal con tinción de fluoresceína (Oxford) de la severidad del síndrome de ojo seco.
6. Medir la AV en pacientes síndrome de ojo seco.
7. Determinar los síntomas (cuestionario OSDI) en pacientes con síndrome de ojo seco tratados con ciclosporina.
8. Definir la dosis de ciclosporina en pacientes con síntomas de ojo seco
9. Determinar el tiempo de aplicación de ciclosporina en pacientes con síndrome de ojo seco.
10. Identificar las enfermedades autoinmunes que se presentan con síndrome de ojo seco.
11. Identificar las reacciones adversas al uso de ciclosporina en pacientes síndrome de ojo seco.
12. Definir las complicaciones del uso de ciclosporina a largo plazo en pacientes síndrome de ojo seco.

## 5. RESULTADOS

Se analizó una muestra de 15 pacientes con diagnóstico de ojo seco severo, todos son población atendida por el servicio de oftalmología del Hospital de Especialidades de Puebla, en el período de marzo a septiembre de 2023.

### Género.

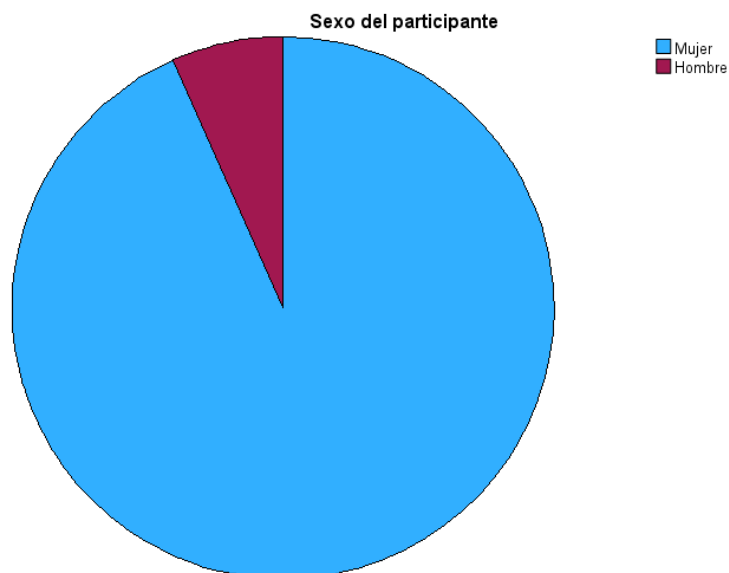
En cuanto al género del estudio se encontró un predominio por el género femenino del 93.3% (14 pacientes), con respecto al masculino 6.7% (1 paciente). Ver tabla 1 y gráfica 1.

Tabla 1. Género del paciente.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Mujer	14	93.3
	Hombre	1	6.7
	Total	15	100.0

Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 1. Género del paciente.



Fuente: hoja de recolección de datos

## Edad.

En relación a la edad de los participantes del estudio se encontró una media de 47.8 con desviación estándar de 13.826. siendo la edad de 22 años la moda y la mediana de 46.00. Ver tabla 2 y gráfica 2.

Tabla 2. Edad del paciente.

N	Válido	15
	Perdidos	0
Media		47.80
Mediana		46.00
Moda		22 <sup>a</sup>
Desv. Estándar		13.826
Varianza		191.171

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 2. Edad del paciente.



Fuente: hoja de recolección de datos

### Tiempo de diagnóstico de ojo seco

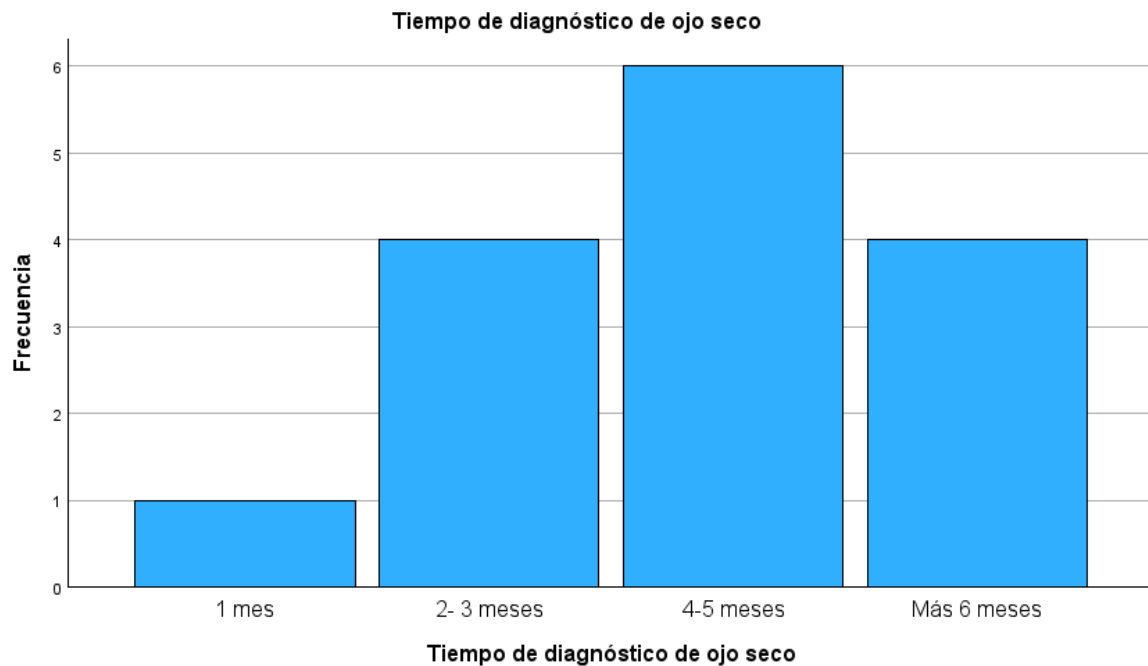
En relación al tiempo de diagnóstico de ojo seco, se encontró una media de 5.40 meses con desviación estándar 3.719, moda de 4 meses y mediana de 4.00. Ver tabla 3 y gráfico 3.

Tabla 3. Tiempo de diagnóstico de ojo seco.

N	Válido	15
	Perdidos	0
Media		5.40
Mediana		4.00
Moda		4 <sup>a</sup>
Desv. estándar		3.719
Varianza		13.829

Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 3. Tiempo de diagnóstico del ojo seco.



Fuente: hoja de recolección de datos

### Severidad del ojo seco (prueba Schirmer)

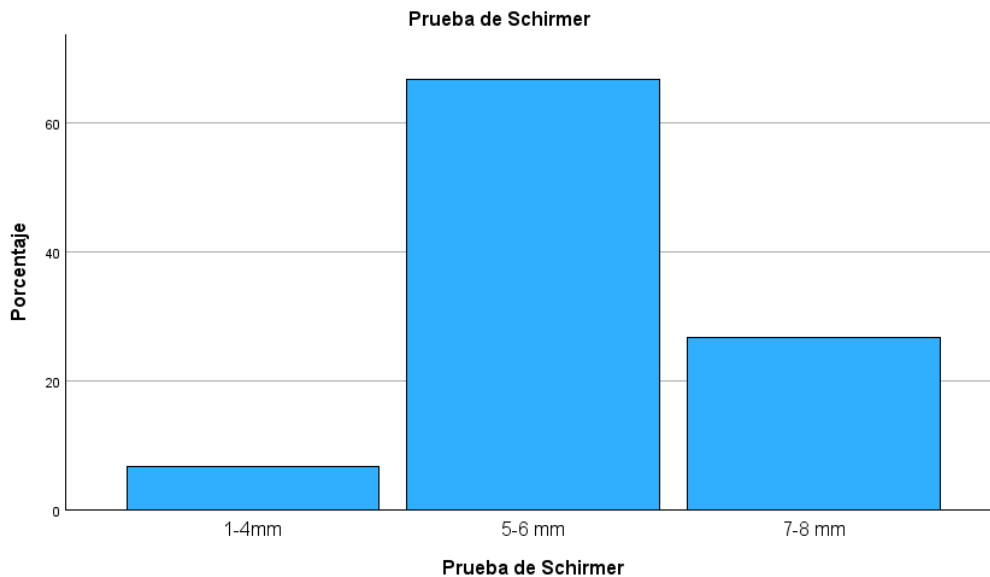
En cuanto a la severidad del ojo seco descrita con la prueba de Schirmer, se encontró un predominio de 5-6 mm del 66 % (10 pacientes), con respecto a las mediciones de 1-4 mm del 6.7 % (1 paciente) y de 7-8 mm 26.7 % (4 pacientes). Ver tabla 4 y gráfico 4.

Tabla 4. Prueba de Schirmer.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	1-4mm	1	6.7
	5-6 mm	10	66.7
	7-8 mm	4	26.7
	Total	15	100.0

Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 4. Prueba de Schirmer.



Fuente: hoja de recolección de datos

### Tinción fluoresceína (tiempo de ruptura película lagrimal)

En relación al tiempo de ruptura película lagrimal medido con tinción de fluoresceína, se encontró una media de 4.47 segundos con desviación estándar 2.2, moda de 4 segundos y mediana de 4.00. Ver tabla 5 y gráfico 5 y 6.

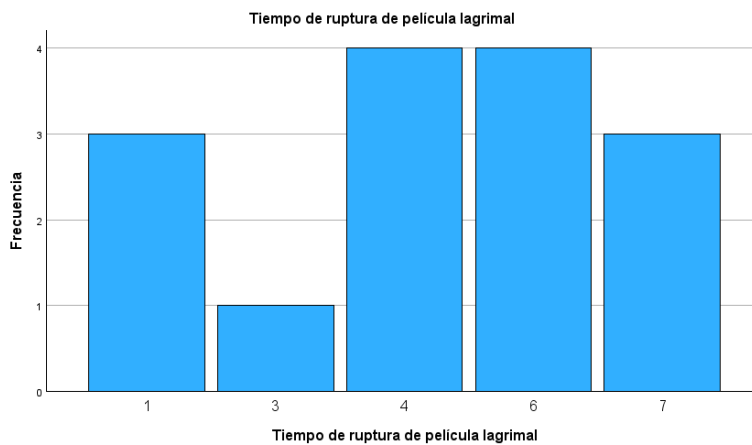
Tabla 5. Tiempo de ruptura de película lagrimal.

N	Válido	15
	Perdidos	0
Media		4.47
Mediana		4.00
Moda		4 <sup>a</sup>
Desv. estándar		2.200
Varianza		4.838

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

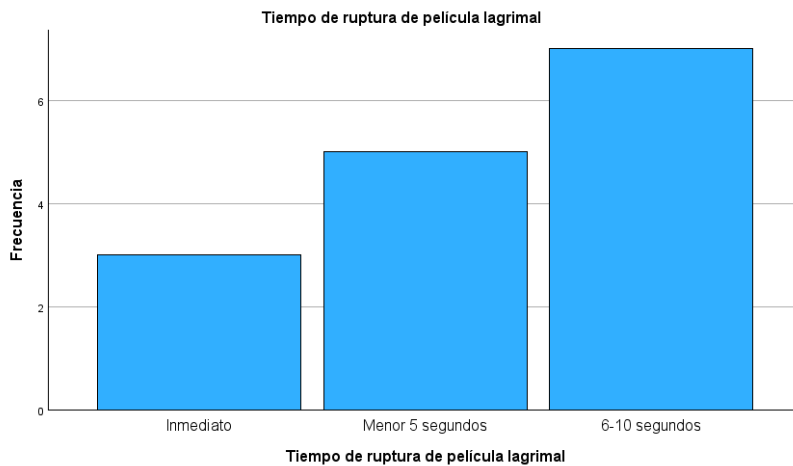
Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 5. Tiempo de ruptura de película lagrimal.



Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 6. Tiempo de ruptura de película lagrimal por grupos.



Fuente: hoja de recolección de datos

### Tinción fluoresceína (escala Oxford)

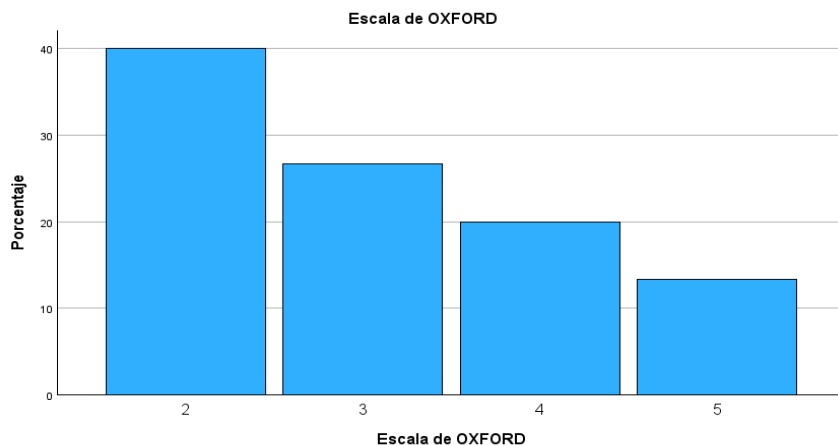
En relación de la tinción de fluoresceína y la escala de Oxford encontrada en la superficie ocular, se encontró predominio en la escala 2 con un porcentaje del 40% ( 6 pacientes), la escala 3 del 26.7 % (4 pacientes), escala 4 del 20% (3 pacientes) y escala 5 del 13.3% (2 pacientes). Ver tabla 6 y gráfico 7.

Tabla 6. Escala de OXFORD.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	2	6	40.0
	3	4	26.7
	4	3	20.0
	5	2	13.3
	Total	15	100.0

Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 7. Escala de OXFORD.



Fuente: hoja de recolección de datos

### Agudeza visual.

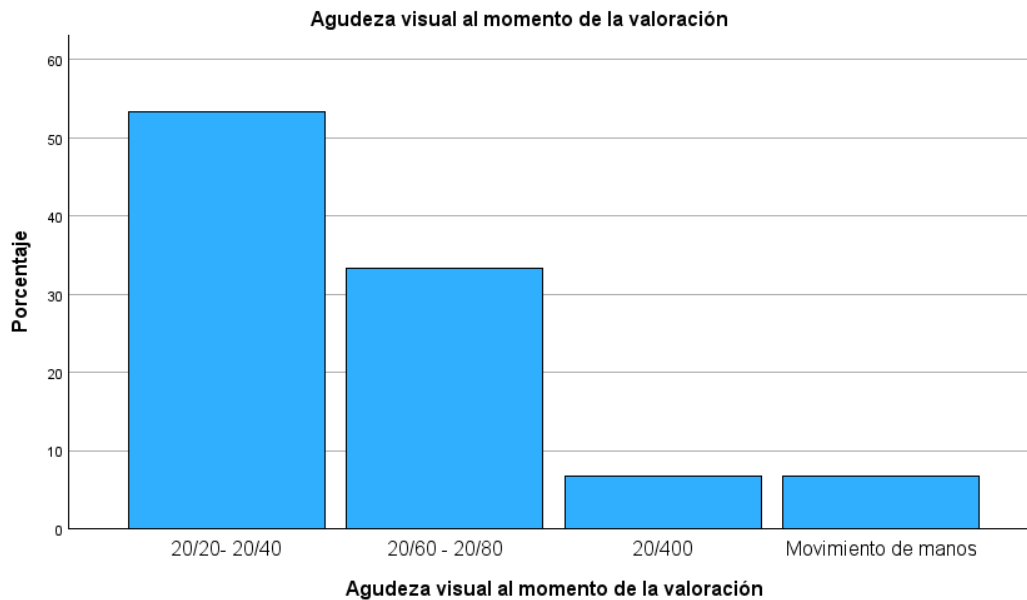
En cuanto a la valoración de la agudeza visual se encontró dominación de 20/20 a 20/40 en un 53.5 % (8 pacientes), de 20/60 a 20/80 un porcentaje del 33.3% ( 5 pacientes), 20/400 6.7 % (1 paciente) y movimiento de manos 6.7% (1 paciente). Ver tabla 7 y gráfico 8.

Tabla 7. Agudeza visual al momento de la valoración.

	Frecuencia	Porcentaje
Válido 20/20- 20/40	8	53.3
20/60 - 20/80	5	33.3
20/400	1	6.7
Movimiento de manos	1	6.7
Total	15	100.0

Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 8. Agudeza visual al momento de la valoración.



Fuente: hoja de recolección de datos

### Síntomas (cuestionario OSDI).

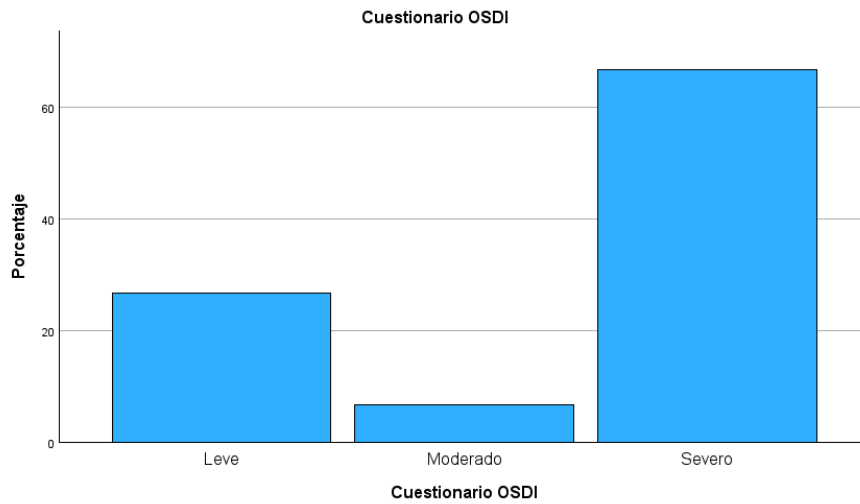
En relación a los síntomas evaluados con el cuestionario OSDI posterior al uso de ciclosporina se encontró como predominio ojo seco: tipo severo con 66.7 % (10 pacientes), el tipo moderado 26.7 % (4 pacientes) y el tipo leve del 6.7% (1 paciente). Ver tabla 8 y gráfico 9.

Tabla 8. Cuestionario OSDI.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Leve	4	26.7
	Moderado	1	6.7
	Severo	10	66.7
	Total	15	100.0

Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 9. Cuestionario OSDI.



Fuente: hoja de recolección de datos

### Dosis de ciclosporina A

En relación a la dosis de ciclosporina usada en los pacientes del estudio se encontró una media de 1.93 gotas al día con desviación estándar de 0.258 siendo la mediana y la moda de 2. Ver tabla 9 y gráfica 10.

Tabla 9. Gotas al día.

N	Válido	15
	Perdidos	0
Media		1.93
Mediana		2.00
Moda		2
Desv. estándar		.258
Varianza		.067

Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 10. Gotas al día



Fuente: hoja de recolección de datos

### Tiempo de aplicación de ciclosporina

En relación a la dosis de ciclosporina usada en los pacientes del estudio se encontró una media de 5 meses con desviación estándar de 3.586 siendo la mediana de 4 y la moda de 3. Ver tabla 10 y 11, gráfica 11.

Tabla 10. Tiempo de uso.

N	Válido	15
	Perdidos	0
Media		5.00
Mediana		4.00
Moda		3 <sup>a</sup>
Desv. estándar		3.586
Varianza		12.857

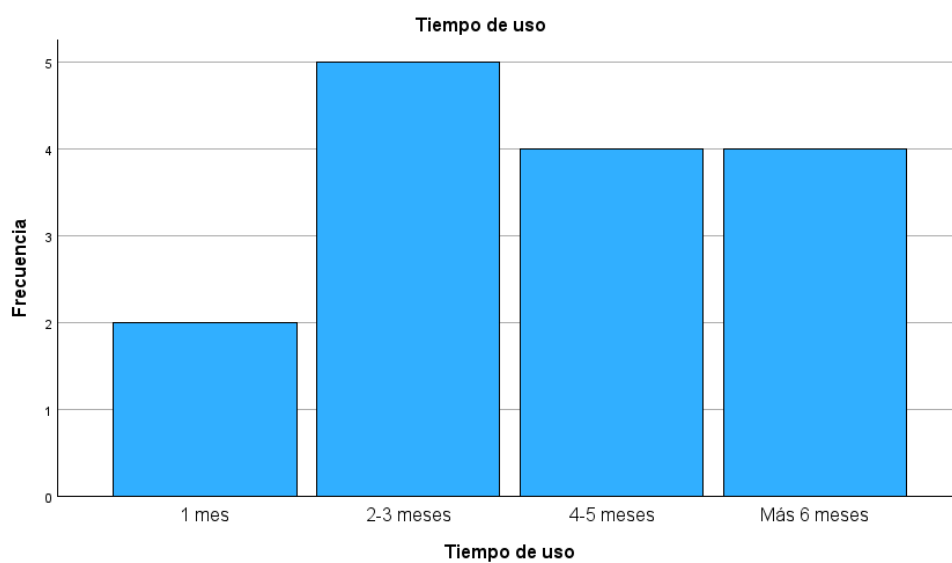
a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

Tabla 11. Tiempo de uso, porcentajes.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	1 mes	2	13.3
	2-3 meses	5	33.3
	4-5 meses	4	26.7
	Más 6 meses	4	26.7
	Total	15	100.0

Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 11. Tiempo de uso de ciclosporina A.



Fuente: hoja de recolección de datos

### Enfermedades autoinmunes

En cuanto a las enfermedades autoinmunes presentes en los pacientes con ojo seco severo, se encontró como predominio la presencia de artritis reumatoide con 64.3 % (9 pacientes), pacientes con lupus eritematoso sistémico 14.3 % (2 pacientes), paciente con síndrome de Sjögren 14.3% (2 pacientes), y otras 7.1% (1 paciente) Ver tabla 12 y gráfico 12.

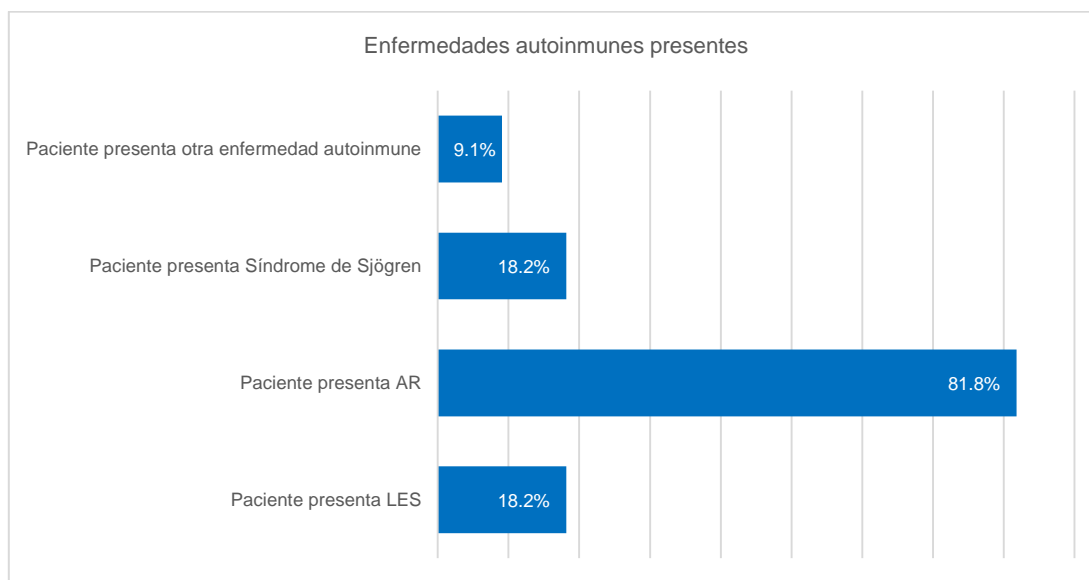
Tabla 12. Frecuencia de enfermedades.

Enfermedades	Paciente presenta	Respuestas		Porcentaje de casos
		N	Porcentaje	
autoinmunes presentes	LES	2	14.3%	18.2%
	AR	9	64.3%	81.8%
	Síndrome de Sjögren	2	14.3%	18.2%
	otra enfermedad autoinmune	1	7.1%	9.1%
<b>Total</b>		<b>14</b>	<b>100.0%</b>	<b>127.3%</b>

a. Grupo de dicotomía tabulado en el valor 1.

Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 12. Frecuencias de enfermedades.



Fuente: hoja de recolección de datos

### Reacciones adversas

En cuanto a las reacciones adversas presentes en los pacientes, se encontró como igualdad en aparición la presencia de hiperemia conjuntival con 6.7% (1

pacientes), pacientes con visión borrosa 6.7% (1 paciente). Ver tabla 13 y gráfico 13.

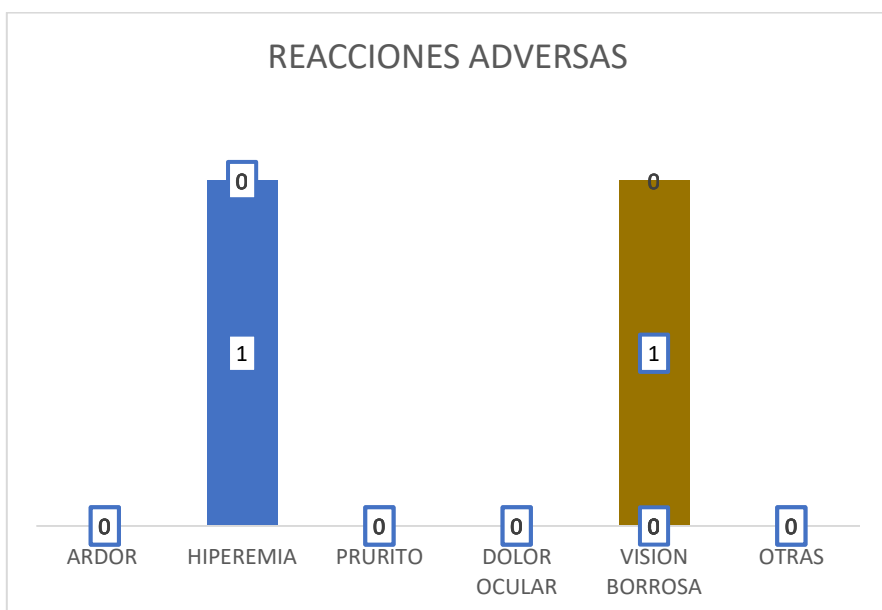
Tabla 13. Porcentajes de RAM

	PRESENTE		Casos AUSENTE		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
RAM	Hiperemia Visión borrosa	6.7% 6.7%	13	86.7%	15	100.0%

a. Grupo de dicotomía tabulado en el valor 1.

Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 13. Frecuencia de RAM



Fuente: hoja de recolección de datos

### Complicaciones

En cuanto a las complicaciones encontradas en los pacientes, se encontró que el 100% (15 pacientes) no presentaron complicaciones. Ver tabla 14 y gráfico 14.

Tabla 14. Complicaciones.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	No	15	100	100.0
	Si	0	0	100.0
	Total	15	100.0	

Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 14. Complicaciones



Fuente: hoja de recolección de datos

### Reacciones adversas y tiempo de administración de ciclosporina.

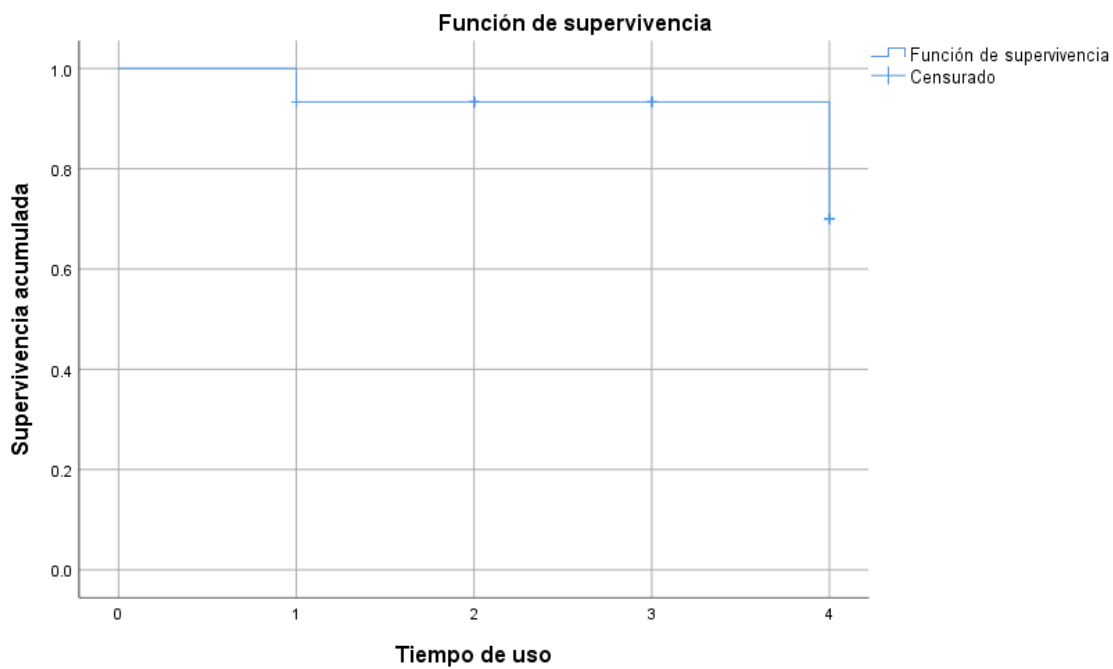
Se realizó un análisis estadístico con la prueba Kaplan Meier para determinar la aparición del evento “reacciones adversas” usando los datos de “tiempo de uso de la ciclosporina” y “presentó o no presentó reacciones adversas”, obteniendo un total de 2 eventos de 15 pacientes. Resultando que entre más tiempo de uso de ciclosporina, menor aparición del “evento” de reacciones adversas. Ver tabla 15 y gráfico 15.

Tabla 15. Resumen de procesamiento de casos

N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
15	2	13	86.7%

Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 15. Representación de presentación de reacciones adversas



Fuente: hoja de recolección de datos

## 6. DISCUSIÓN.

El ojo seco es considerado como una enfermedad multifactorial que afecta la superficie ocular, comprometiendo la película lagrimal, ocasionando alteración en la agudeza visual, malestar ocular que llega a provocar daños secundarios por la inflamación. Se ve predominantemente más en el género femenino ya que suelen tener predisposición a enfermedades autoinmunes (que ocasionan alteración e inestabilidad de la película lagrimal), pero también juegan un papel importante los factores ambientales y el uso de lentes de contacto (1,3,4,22).

Con relación al género, los pacientes con ojo seco severo se encontraron que el género femenino predominó con un 93.3% de los pacientes (14 pacientes), y 6.7% de pacientes del sexo masculino (1 paciente). En un estudio doble ciego de Labetoulle y colaboradores se estudió la persistencia de la eficacia de la ciclosporina A al 0,1% en sujetos con queratitis grave por ojo seco comparando con los datos sociodemográficos, se incluyeron 66 pacientes con queratitis grave, de los cuales el 87.9% fueron mujeres, y el 12.1% hombres. Datos similares presentes en este estudio (20).

En relación con el estudio prospectivo IMPACT, de Stonecipher y colaboradores donde valoraron los efectos del uso de ciclosporina al 0.05% se estudiaron 40 pacientes con una edad media de 59.4 años en un rango de 40-78 años con un seguimiento de 6 meses. En comparación con este estudio, el rango de edad de los 15 pacientes fue de los 29 a 75 años, con una edad promedio de 47 años. Se puede relacionar el tamaño de muestra de ambos estudios con la diferencia de promedio de edad (19).

En este estudio se realizó una valoración a pacientes en la consulta externa de oftalmología con diagnóstico de ojo seco severo que ya tenían por lo menos un mes usando ciclosporina tópica al 0.1% (desde 1 a más de 6 meses), valorando si tenían alguna reacción adversa o complicación asociada al uso del colirio. El tiempo diagnóstico promedio de los pacientes fue de 4 meses con un promedio de

uso de la ciclosporina igualmente de 4 meses, en otros estudios similares, como en de Stopeipher y colaboradores en 2016 (19), se valoró durante 6 meses de uso continuo y en ese estudio se relacionó el uso de ciclosporina con la mejoría de la agudeza visual. Entre más tiempo de uso del fármaco tópico, se pueden encontrar mejores efectos terapéuticos. Recordar que el tiempo de diagnóstico valorado en el estudio fue cuando se diagnosticó por un oftalmólogo, pero se encontró que se presentan los síntomas de ojo seco desde meses antes de acudir con el oftalmólogo; ya que eran tratados previamente con lubricantes por su médico reumatólogo o medico familiar sin ceder las molestias, por lo menos durante 3 meses antes de ser referidos con el oftalmólogo que inició el tratamiento con ciclosporina.

En este estudio se obtuvo un promedio de medición 5-6 mm con la prueba de Schirmer I (66.7%) que clasificaría al ojo seco predominante en la población estudiada como severo no incapacitante, y recordar que en conjunto con las demás valoraciones es como se obtiene la clasificación de gravedad de la enfermedad. En el estudio de Labetoulle y colaboradores, se encontró una medición promedio de 4.00 mm con la misma prueba, igual no tomándolo en cuenta como medición uncia de clasificación y mejoría (20).

En relación al tiempo de ruptura película lagrimal medido con tinción de fluoresceína, se encontró una media de 4.47 segundos con desviación estándar 2.2, moda de 4 y mediana de 4.00. siendo predominante el tiempo de 4 a 6 segundos. A diferencia de un estudio de Sheridan y cols, se estudiaron pacientes durante 12 meses con las mismas variables (test de Schirmer, y tiempo de ruptura de película lagrimal) pero no se especifican los valores encontrados en los pacientes estudiados (23). En otro estudio de Erin y colaboradores donde se revisó un análisis de 91 pacientes con ojo seco se encontró una mejoría del 93% total con disminución de los síntomas y mejora en el tiempo de ruptura lagrimal en promedio después de cuatro visitas de seguimiento (24).

En el mismo estudio, de Labetoulle y colaboradores se valoraron pacientes con queratitis grave por 6 meses con la puntuación de tinción de fluoresceína corneal hasta la recaída después de la suspensión del fármaco en el cual se logró una mejoría de la puntuación de 4 a 2 (20). También disminuyó la tinción de fluoresceína después de los 6 meses de tratamiento en el estudio prospectivo IMPACT, de Stonecipher y colaboradores, lo que secundariamente mejoró la sintomatología de visión borrosa comparado con el inicio de la evaluación (19). Como se pudo ver en este estudio que los pacientes con mayor uso de ciclosporina tenían mejor puntuación en el cuestionario de OSDI, tinción de fluoresceína corneal y escala de Oxford. Tras el uso de ciclosporina hubo un 66% de casos de ojo seco severo con un 26% de casos de ojo seco leve que corresponden a las pacientes con el uso de ciclosporina de más de 6 meses en el cuestionario de OSDI. En la valoración con la tinción de Oxford se encontró una puntuación de 2 como la más prevalente 40% (6 pacientes), correlacionando que el uso del fármaco ayuda a mejorar la superficie ocular por ojo seco severo.

En cuanto a la valoración de la agudeza visual se encontró dominación de 20/20 a 20/40 en un 53.5 % (8 pacientes), no siendo la principal afectación reportada por los pacientes, sino la sintomatología de ojo seco. Pero se encontró que el rango de la agudeza visual de los pacientes va desde el 20/20 hasta movimiento de manos. En un estudio de Sheppard y colaboradores se observó que la agudeza visual reportada en promedio de los pacientes del estudio fue principalmente en la visión cercana secundaria al ojo seco, en comparación con este estudio no se valoró la agudeza visual cercana, únicamente la lejana (25).

En relación a la dosis de ciclosporina usada en los pacientes del estudio se encontró una media de 1.93 gotas al día, es decir 1 gota cada 12 horas. En relación con un estudio doble ciego de Hoy S. y colaboradores del 2017, se valoraron pacientes con ojo seco moderado a severo valoraron el uso de ciclosporina al 0.1% una gota al día, la mitad de la dosis de este estudio (26). Sin embargo, en un estudio multicéntrico retrospectivo de 2021 de Matossian se

reporta que se recomienda el uso de la ciclosporina dos veces al día, pero en su estudio se encontró que la evidencia sugiere que se puede usar de cuatro a cinco veces al día para mejoría de los síntomas (27).

En relación a la dosis de ciclosporina usada en los pacientes del estudio se encontró una media de 5 meses. En comparación con el estudio multicéntrico de Matossian de 2021, se hizo un seguimiento de 3 meses, donde se observó mejoría en el 50% de los pacientes. Sin reportar reacciones adversas(27). En otro estudio, de Sheppard y colaboradores del 2021, se cree que el inicio del efecto del uso de ciclosporina puede comenzar meses después de la primera aplicación por el efecto en las células T. encontrándose mejoría clínica después de los 4 meses de uso de ciclosporina al 0.05% (25).

Además, en el estudio de Labetoulle y colaboradores del 2018 se encontró la presencia de síndrome de Sjögren en un 42.4% de la población estudiada, respaldado la presencia de enfermedades autoinmunes como factor para padecer enfermedad de ojo seco. En cambio, en este estudio se encontró que el primer lugar de enfermedad autoinmune fue la artritis reumatoide con un 81.8% (9 pacientes), y la presencia de síndrome de Sjögren en el 18.2% de la población (2 pacientes) (20).

Se administró la ciclosporina dos veces al día y en el tema de la seguridad del uso del fármaco, se encontró como hiperemia conjuntival y la visión borrosa como los únicos síntomas de reacción adversa al uso del colirio, y solo presentado en 2 pacientes. (13% del total). Se pude relacionar con los resultados del estudio doble ciego de Labetoulle y colaboradores donde se obtuvo 5 eventos adversos, el primer lugar dolor leve en el 13 %, (3 pacientes), secreción ocular 4.3% (1 paciente) y sensación de cuerpo extraño 4.3% (1 paciente) (20), estadística similar con lo encontrado en este estudio. En el estudio de Stonecipher y colaboradores se reportaron que el 42.5% de los pacientes presentaron reacciones adversas (17 pacientes) entre los que se incluían como primer lugar ardor ocular en 10

pacientes (25%), dolor ocular en 3 pacientes (7.5%) e irritación ocular en 2 pacientes (5%) con un paciente con una manifestación sistémica que fue cefalea (19). Además, ningún paciente suspendió el tratamiento con ciclosporina aún con las reacciones adversas encontradas, al igual que en este estudio, ningún paciente planea interrumpir el uso del fármaco. En el trabajo de Brito y colaboradores donde se evaluó la evidencia de la eficacia y seguridad en pacientes con síndrome de Sjögren primario (SjS) para informar las recomendaciones de tratamiento de la Liga Europea contra el Reumatismo con pie en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Cochrane reportaron que existían eventos adversos de leves a moderados y transitorios igualmente permaneciendo en primer lugar el ardor ocular (15%) y en donde sólo se suspendió el uso del colirio en el 2% de los pacientes por estos síntomas de ardor (18).

En este estudio para valorar las reacciones adversas con el tiempo de administración de ciclosporina se utilizó el método estadístico de Kaplan Meier encontrándose que entre más temprano y más tiempo de uso de ciclosporina en pacientes con ojo seco severo menor aparición de reacciones adversas. No se encontraron estudios similares con las mismas comparaciones. Pero en estudios similares como en Brito y colaboradores, se encontró que en un periodo de 12 meses no se encontró alta prevalencia de reacciones adversas (18).

En el ojo seco las reacciones adversas no causaron molestias en los pacientes que llevaran a la suspensión del mismo, ya que refieren mejora en la sintomatología desde su inicio. Es importante reiterar que el uso de ciclosporina no se usa como tratamiento único, siempre se recomienda hacer uso conjunto con lubricantes oculares de preferencia sin conservador, para mantener un mejor apego al tratamiento del ojo seco severo. Ningún paciente presentó complicaciones lo cual respalda la seguridad del uso de fármaco como buen aliado para el tratamiento del ojo seco.

## 7. CONCLUSIÓN.

- El género predominante fue el género femenino en un 93.3%.
- La media de edad fue de 47.8 años.
- El tiempo de diagnóstico de ojo seco severo fueron 5.4 meses
- Los milímetros predominantes medidos con prueba de Schirmer fue de 5-6 mm.
- El tiempo de ruptura de película lagrimal predominante fue de 5.4 segundos.
- La escala de OXFORD predominante fue 2.
- La agudeza visual sobresaliente fue de 20/20 a 20/40
- De acuerdo al cuestionario OSDI, se obtuvo en su mayoría ojo seco severo.
- La dosis de ciclosporina en los pacientes con ojo seco severo fue de 2 gotas al día.
- El tiempo de uso de ciclosporina en pacientes con ojo seco severo fueron 5 meses.
- La enfermedad autoinmune sobresaliente fue artritis reumatoide.
- Las reacciones adversas encontradas en los pacientes con ojo seco severo con el uso de ciclosporina fueron hiperemia conjuntival y visión borrosa.
- No se presentó ninguna complicación en los pacientes con ojo seco severo con el uso de ciclosporina.
- Se analizó la presencia de reacciones adversas con el tiempo de uso de ciclosporina en los pacientes con ojo seco severo encontrando que las reacciones adversas disminuyen con el uso temprano y el tiempo de administración de ciclosporina.

## **8. PROPUESTAS**

Perspectivas del estudio y proyección de la investigación: Esta investigación es relevante ya que se observó que la terapia combinada (de lubricantes e inmunosupresores), en los pacientes con ojo seco severo sirven como una práctica apropiada para evitar complicaciones en la visión y del órgano mismo. Hemos visto que pacientes con mala lubricación ocular y enfermedades autoinmunes tienden a subestimar la gravedad de la sequedad del globo ocular, llegando incluso a la ulceración corneal y pérdida del órgano. Al reconocer que la ciclosporina tiene una adecuada seguridad, podemos entender que se puede usar desde la primera vez que se diagnostique ojo seco severo en pacientes.

Una extensión del estudio a futuro sería valorar el uso de la ciclosporina A tópica en pacientes con ojo seco severo comparado con un grupo de pacientes que solo usen lubricante ocular. Otra propuesta, sería alargar el estudio a usar por más tiempo la ciclosporina o valorar la gravedad del ojo seco con la suspensión del fármaco cuando se alcancen síntomas de enfermedad de ojo seco leve o sin síntomas de ojo seco severo.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Amescua G, Babayán Sosa A, Bustamante-Arias A, Dávila Alquisiras J, García de Oteyza G, Garza León M. 101 Preguntas clave en Ojo Seco. 1a ed. Hernández E, editor. Vol. 1. México: Permanyer; 2019. 1–79 p.
2. Diagnóstico A, Terapéutico Y, Recomendaciones EY. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA gpc SÍNDROME DE OJO SECO [Internet]. Disponible en: [www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)
3. Merayo-LLoves J. Ojo seco. *Medicine (Spain)*. el 1 de diciembre de 2017;12(46):2766–75.
4. Feizi S, Javadi MA. Dry Eye Syndrome Tissue engineering of corneal endothelium View project Dry Eye Syndrome [Internet]. Vol. 6, Source: PubMed Review Article JOURNAL OF OPHTHALMIC AND VISION RESEARCH. 2011. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/221979675>
5. Ohashi Y, Ishida R, Kojima T, Goto E, Matsumoto Y, Watanabe K, et al. Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol*. el 1 de agosto de 2003;136(2):291–9.
6. de Paiva CS. Effects of Aging in Dry Eye [Internet]. Vol. 57, INTERNATIONAL OPHTHALMOLOGY CLINICS. 2017. Disponible en: [www.internat-ophthalmology.com|47](http://www.internat-ophthalmology.com|47)
7. Messmer EM. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. el 30 de enero de 2015; Disponible en: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2015.0071>
8. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S, et al. The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). En: *Ocular Surface*. ETHIS COMMUNICATIONS, INC.; 2007. p. 75–92.
9. Okumura Y, Inomata T, Iwata N, Sung J, Fujimoto K, Fujio K, et al. A review of dry eye questionnaires: Measuring patient-reported outcomes and health-related quality of life. Vol. 10, *Diagnostics*. MDPI AG; 2020.

10. McMonnies CW. Why the symptoms and objective signs of dry eye disease may not correlate. Vol. 14, *Journal of Optometry*. Spanish Council of Optometry; 2021. p. 3–10.
11. Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu Z, Baudouin C, Kim HM, Messmer EM, et al. Defining dry eye from a clinical perspective. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–24.
12. Guo LW, Akpek EK. The negative effects of dry eye disease on quality of life and visual function. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-2):1611–5.
13. Kymionis GD, Bouzoukis DI, Diakonis VF, Siganos C. Treatment of chronic dry eye: focus on cyclosporine. *Clinical Ophthalmology*. 2008.
14. Şimşek C, Doğru M, Kojima T, Tsubota K. Current management and treatment of dry eye disease. Vol. 48, *Turkish Journal of Ophthalmology*. Turkish Ophthalmology Society; 2018. p. 309–13.
15. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ciclosporina (Ikervis®) en el tratamiento de la queratitis grave. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad . 2017;1–7.
16. Romero-Núñez B, Boquera Ventosa C, Castañer XC, Rocha De Lossada C, Sabater-Cruz N. Colirio de ciclosporina al 0,1% (Ikervis®) para el tratamiento del ojo seco: resultados clínicos en la vida real. *Annals d'Oftalmologia* . 2021;29(2):37–42.
17. Baudouin C, Figueiredo FC, Messmer EM, Ismail D, Amrane M, Garrigue JS, et al. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine a cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. *Eur J Ophthalmol*. el 1 de septiembre de 2017;27(5):520–30.
18. Brito-Zerón P, Retamozo S, Kostov B, Baldini C, Bootsma H, De Vita S, et al. Efficacy and safety of topical and systemic medications: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. Vol. 5, *RMD Open*. BMJ Publishing Group; 2019.
19. Stonecipher KG, Torkildsen GL, Ousler GW, Morris S, Villanueva L, Hollander DA. The IMPACT study: A prospective evaluation of the effects of

cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% on ocular surface staining and visual performance in patients with dry eye. *Clinical Ophthalmology*. el 13 de mayo de 2016;10:887–95.

20. Labetoulle M, Leonardi A, Amrane M, Ismail D, Garrigue JS, Garhöfer G, et al. Persistence of Efficacy of 0.1% Cyclosporin A Cationic Emulsion in Subjects with Severe Keratitis Due to Dry Eye Disease: A Nonrandomized, Open-label Extension of the SANSIKA Study. *Clin Ther*. el 1 de noviembre de 2018;40(11):1894–906.
21. Marshall LL, Roach JM. *Clinical Review Treatment of Dry Eye Disease*. Vol. 31. 2016.
22. Mendoza-Aldaba II, Fortoul van der Goes TI. Síndrome de ojo seco. Una revisión de la literatura. *Revista de la Facultad de Medicina*. el 1 de septiembre de 2021;64(5):46–54.
23. Hoy SM. Cyclosporin Ophthalmic Emulsion 0.1%: A Review in Severe Dry Eye Disease. *Drugs*. el 1 de noviembre de 2017;77(17):1909–16.
24. O’Neil EC, Henderson M, Massaro-Giordano M, Bunya VY. Advances in dry eye disease treatment. Vol. 30, *Current Opinion in Ophthalmology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 166–78.
25. Sheppard JD, Wirta DL, McLaurin E, Boehmer BE, Ciolino JB, Meides AS, et al. A Water-free 0.1% Cyclosporine A Solution for Treatment of Dry Eye Disease: Results of the Randomized Phase 2B/3 ESSENCE Study [Internet]. 2021. Disponible en: [www.corneajrnl.com](http://www.corneajrnl.com).
26. Hoy SM. Cyclosporin Ophthalmic Emulsion 0.1%: A Review in Severe Dry Eye Disease. *Drugs*. el 1 de noviembre de 2017;77(17):1909–16.
27. Matossian C, Trattler W, Loh J. Dry eye treatment with topical cyclosporine 0.1% in chondroitin sulfate ophthalmic emulsion. *Clinical Ophthalmology*. 2021;15:1979–84.

## 10. ANEXOS

### 10.1 Consentimiento informado

	<b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</b>	
<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>		
<b>Nombre del estudio:</b>	Seguridad del uso de ciclosporina en pacientes con diagnóstico de ojo seco atendidos en Hospital de Especialidades Puebla Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho	
<b>Patrocinador externo (si aplica):</b>	No aplica	
<b>Lugar y fecha:</b>	Enero 2023	
<b>Número de registro:</b>	R-2022-2101-052P	
<b>Justificación y objetivo del estudio:</b>	Identificar la seguridad del uso de ciclosporina en pacientes con diagnóstico con ojo seco en el Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho.	
<b>Procedimientos:</b>	Se realizará un estudio descriptivo, transversal, donde se recolectarán pacientes con diagnóstico de ojo seco y en tratamiento con ciclosporina en un periodo durante 2023. La recolección de información se hará a través del expediente electrónico institucional.	
<b>Posibles riesgos y molestias:</b>	Ardor ocular, dolor, visión borrosa, prurito, enrojecimiento conjuntival.	
<b>Posibles beneficios que</b>	Mejoría sintomatología del ojo seco, mejoría en el	

recibirá al participar en el estudio:	cuadro clínico, mejor calidad de vida y visual.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los pacientes con ojo seco y dificultades en la agudeza visual diaria demostraron una mejoría tanto en signos y síntomas del ojo seco y obtuvieron una mejoría en la misma después de 6 meses de tratamiento con ciclosporina en solución oftálmica al 0.05 %
Participación o retiro:	La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación del mismo en cualquier momento. Su decisión de participar o de no participar no afectará de ninguna manera la forma en cómo le tratan en el Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho.
Privacidad y confidencialidad:	Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos. Si alguna de las preguntas le hiciese sentir un poco incomodo(a), a usted, tiene el derecho de no responderla. La información será confidencial.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	Ciclosporina solución oftálmica 0.1%
Beneficios al término del estudio:	Mejoría calidad visual y clínica del ojo seco.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador	Zita Karen Ramírez Gómez

Responsable:	
Colaboradores:	
<p>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación n° 21018 del IMSS: Calle 2 norte n° 2004, Col Centro, Puebla, Pue., CP 72000. Teléfono: 222 2424520 extensión 61324. Correo electrónico: <a href="mailto:comite.eticain.sanjose@gmail.com">comite.eticain.sanjose@gmail.com</a></p>	
Nombre y firma del sujeto _____	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento _____
Testigo 1 _____ Nombre, dirección, relación y firma	Testigo 2 _____ Nombre, dirección, relación y firma
<p>Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio</p>	
<b>Clave: 2810-009-013</b>	

## 10.2 Hoja de recolección de datos

Seguridad del uso de ciclosporina en pacientes con diagnóstico de ojo seco atendidos en Hospital de Especialidades Puebla.										
<b>SEXO</b>	HOMBRE					MUJER				
<b>EDAD</b>	18-30 AÑOS		31-40 AÑOS			41-50 AÑOS		51-60 AÑOS		≥60 AÑOS
<b>Tiempo diagnóstico</b>	1 MES		2-3 MESES			4-5 MESES		≥6 MESES		
<b>Prueba de Schirmer</b>	1-4 mm		5-6 mm			7-8 mm		8-10 mm		
<b>TBUT</b>	Inmediato		<5 s			6 a 10 s				
<b>Escala Oxford</b>	0	1	2		3		4	5	6	
<b>Agudeza visual</b>	20/20- 20/40	20/40- 20/60	20/60- 20/80	20/100 20/200	20/400	Cuenta dedos	Movimiento manos	Percepción luz	No percepción luz	
<b>OSDI</b>	Normal		Leve		Moderado		Severo			
<b>Dosis</b>	1 gota al día		2 gotas al día		3 gotas al día					
<b>Tiempo uso</b>	1 mes		2 a 3 meses		4 a 5 meses		≥6 meses			
<b>Enfermedades autoinmunes</b>	Sí			No			¿Cuáles?			
<b>Reacciones adversas</b>	Ardor ocular		Hiperemia conjuntival		Prurito		Dolor ocular		Visión borrosa	
<b>Complicaciones</b>	Si		No		¿Cuáles?					

ANTECEDENTES PERSONALES

Nombre :	
Edad :	Fecha:

1. ¿Ha experimentado cualquiera de los siguientes síntomas durante la última semana?

	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca
1. Ojos sensibles a la luz	4	3	2	1	0
2. Sensación de arenilla en los ojos	4	3	2	1	0
3. Dolor en los ojos	4	3	2	1	0
4. Visión borrosa	4	3	2	1	0
5. Mala visión o visión pobre	4	3	2	1	0

Subtotal pregunta 1 \_\_\_\_\_

2. ¿Sus problemas oculares han limitado la realización de alguna de las siguientes actividades durante la última semana?

	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca	No aplicable
1. Leer o ver de cerca	4	3	2	1	0	0
2. Manejar de noche	4	3	2	1	0	0
3. Usar computador o cajero automático	4	3	2	1	0	0
4. Ver televisión	4	3	2	1	0	0

Subtotal pregunta 2 \_\_\_\_\_

3. ¿Ha sentido molestias oculares en alguna de estas situaciones durante la última semana?

	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca	No aplicable
1. Lugares con viento	4	3	2	1	0	0
2. Lugares muy secos	4	3	2	1	0	0
3. Lugares con aire acondicionado	4	3	2	1	0	0

Subtotal pregunta 3 \_\_\_\_\_

Suma subtotales	
Preguntas contestadas	
Puntaje OSDI Puntaje total x 25 /número de preguntas	
Clasificación OSDI	

Clasificación OSDI	
Normal	0-12 puntos
Leve	13-22 puntos
Moderado	23-32 puntos
Severo	33-100 puntos

### 10.3 Cuadro de variables y escala de medición, definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Valores
<b>Sexo</b>	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas (22).	Diferencia entre individuos	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Hombre, mujer
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales (22).	Número de años cumplidos.	Cuantitativa	Discreta	18 a 30 años, 31 a 40 años, 41 a 50 años, 51 a 60 años, ≥61 años
<b>Tiempo diagnóstico de ojo seco</b>	Ojo seco, es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por alteraciones en la homeostasis de la película lagrimal con síntomas oculares (3).	Tiempo desde que se diagnosticó el ojo seco.	Cuantitativa	Discreta	1 mes, 2 a 3 meses, 4 a 5 meses, ≥ 6 meses.

<b>Severidad del ojo seco (prueba Schirmer)</b>	La prueba de Schirmer se realiza con papel de filtro Whatman y una marca de 0 a 35 mm. La gravedad se clasifica de acuerdo a la humedad del sitio (23)	Clasificación de la gravedad del ojo seco con papel filtro.	Cualitativa	Ordinal	1-4 mm, 5-6 mm, 7-8 mm, 8-10 mm
<b>Tinción fluoresceína (tiempo de ruptura película lagrimal)</b>	Se mide en función del tiempo transcurrido desde el último parpadeo hasta la aparición de manchas secas con tinción de fluoresceína (23).	Clasificación de la gravedad del ojo seco con tinción fluoresceína.	Cuantitativa	Discreta	Inmediato, menor de 5, de 6 a 10 segundos.
<b>Tinción fluoresceína (escala Oxford)</b>	Clasificación de ojo seco de acuerdo a esquema	Clasificación de la gravedad del ojo seco con tinción fluoresceína de	Cualitativa	Ordinal	0, 1, 2, 3, 4, 5

		acuerdo a la tinción corneal			
<b>Agudeza visual</b>	Capacidad del sistema visual para diferenciar dos puntos próximos entre sí y separados por un ángulo determinado.	Determinación de diferenciar entre 2 puntos a la distancia.	Cualitativa	Ordinal	20/20-20/400, cuenta dedos, movimiento de manos, percepción de luz, no hay percepción de luz
<b>Síntomas (cuestionario OSDI)</b>	El OSDI es un sondeo de 12 puntos de ojo seco en una escala de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas indican un deterioro más grave (23).	Cuestionario basado en preguntas para determinar por síntomas, el grado de severidad de ojo seco	Cualitativa	Ordinal	Normal, leve, moderado, severo
<b>Dosis de ciclosporina A</b>	La ciclosporina A pertenece a la clase de fármacos inmunosupresores y se ha demostrado que	Uso de 1 gota cada cierto número de horas al día	Cuantitativa	Discreta	1 gota al día, 2 gotas al día, 3 gotas al día

		aumenta la producción de lágrimas en pacientes con ojo seco(24).				
<b>Tiempo de aplicación ciclosporina</b>	<b>de de</b>	La ciclosporina A pertenece a la clase de fármacos inmunosupresores y se ha demostrado que aumenta la producción de lágrimas en pacientes con ojo seco(24).	Uso de ciclosporina cierto número de meses.	Cuantitativa	Discreta	1 mes, 2 a 3 meses, 4 a 5 meses, ≥ 6 meses.
<b>Enfermedades autoinmunes</b>		Las enfermedades autoinmunes son enfermedades que involucran muchos factores tales como mecanismos de tolerancia y factores de susceptibilidad	Presencia de enfermedades autoinmunes.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí / no

	genética (25).				
<b>Reacciones adversas</b>	Las reacciones adversas se definen como respuesta no deseada a los medicamentos y no intencional (26).	Presencia de reacción secundaria a la esperada a partir del uso de ciclosporina.	Cualitativa	Nominal	Ardor ocular, hiperemia conjuntival, prurito, dolor ocular, visión borrosa.
<b>Complicaciones</b>		Presencia de complicaciones a la esperada a partir del uso de ciclosporina.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si/no

#### 10.4 Cronograma de actividades

Elaboración del protocolo	Mes 1						
Autorización por el comité de investigación		Mes 2					
Procesamiento de las escalas			Mes 3				
Reclutamiento de pacientes				Mes 4-7			
Análisis de datos					Mes 8-9		
Elaboración final						Mes 10	
Presentación del trabajo de tesis							Mes 11

## 10.5 Diagrama de flujo

