

## **Resultados del uso de ciclosporina A al 0,05 % en emulsión oftálmica en el ojo seco**

### **Results of using ophthalmic emulsion of cyclosporine A 0.05% in dry eye**

**Jaime Alemañy González, Belmary Aragonés Cruz, Franklin Dotres Hidalgo, Boris Luis Alfonso Guillén**

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

---

#### **RESUMEN**

**Introducción:** la ciclosporina A al 0,05 % en emulsión oftálmica es un medicamento inmunomodulador, que actúa como un potente inmunosupresor que inhibe la apoptosis epitelial y la producción de citoquinas.

**Objetivo:** evaluar la eficacia de la ciclosporina A al 0,05 % en emulsión oftálmica en pacientes con diagnóstico de ojo seco tratados en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

**Método:** estudio observacional descriptivo y prospectivo, en pacientes atendidos en las consultas de Oculoplastia del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" de enero a diciembre de 2012.

**Resultados:** se obtuvo una respuesta eficaz a la ciclosporina A al 0,05 % en emulsión oftálmica al mes del tratamiento, al disminuir considerablemente los síntomas y signos, y al aumentar la producción lagrimal y junto a esta, el tiempo de rotura de la película lagrimal y el test de Schirmer en 73 % de los casos.

**Conclusiones:** la ciclosporina A al 0,05 % en emulsión oftálmica es un excelente fármaco inmunomodulador que, al usarse en el ojo seco, disminuye el proceso inflamatorio e incrementa la producción de las lágrimas, lo que mejora considerablemente la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** ciclosporina A al 0,05 % en emulsión oftálmica; ojo seco; test de Schirmer.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** ophthalmic emulsion of cyclosporine 0.05% is autoimmune-modulating drug acting as a powerful immune suppressor that prevents epithelial apoptosis and cytokines production.

**Objective:** to evaluate the effectiveness of an ophthalmic emulsion of cyclosporine 0.05% in patients with dry eye diagnosis treated in the Ophthalmology Service at Hermanos Ameijeiras Clinical-Surgical Hospital.

**Methods:** descriptive and prospective observational studied in patients who attended the Oculoplastics consultation of the Ophthalmology Service at Hermanos Ameijeiras Clinical-Surgical Hospital from January to December 2012.

**Results:** an effective response was obtained after one-month treatment with the ophthalmic emulsion of cyclosporine 0.05%, since symptoms and signs reduced considerably and lacrimal production increased, and together with this latter, the time for breaking of the lacrimal film and Schirmer test in 73% of the cases.

**Conclusions:** the ophthalmic emulsion of cyclosporine 0.05% is an excellent immune-modulating drug which reduces the inflammatory process and increases lacrimal production when it is used for dry eye treatment, which considerably improves the patients' quality of life.

**Key words:** ophthalmic emulsion of cyclosporine 0.05%; dry eye; Schirmer test.

---

## INTRODUCCIÓN

El ojo seco es considerado una de las enfermedades más frecuentes en la oftalmología, aunque afortunadamente solo a veces llega a ser de gravedad. Su prevalencia se incrementa en ancianos, mujeres posmenopáusicas y en pacientes que sufren enfermedades autoinmunes; también se ha confirmado en jóvenes que sufren una agresión corneal que afecta el correcto funcionamiento y la disposición de los nervios corneales.<sup>1,2</sup>

El ojo seco se define como una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar como son: resequedad, sensación de arenillas, irritación, hiperemia, ardor; además de trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial a estructuras tan vitales como la córnea.<sup>3,4</sup>

De acuerdo con su gravedad el ojo seco se ha clasificado en: leve, cuando el paciente presenta síntomas de sequedad ocular pero carece de signos biomicroscópicos; moderado, cuando además de los síntomas el paciente tiene signos fentobiomicroscópicos pero estos son totalmente reversibles si se implementa el tratamiento adecuado; y grave, cuando estos signos son irreversibles.<sup>5</sup>

El síndrome de ojo seco constituye un problema de gran prevalencia mundial, que afecta a más de 10 millones de personas, aproximadamente el 10 % de la población. Se plantea que 1 de cada 5 pacientes que acuden a consulta de oftalmología lo padecen.<sup>6,7</sup>

Actualmente se realizan múltiples estudios a cada uno de los diferentes elementos implicados en la enfermedad (película lagrimal, glándulas lagrimales principal y accesorias, epitelio de la córnea y la conjuntiva, glándulas de Meibomio, conducto lagrimal y sistema inmune)<sup>8</sup> con el fin de obtener soluciones mucho más objetivas y específicas según la etiología. Varias son las pautas del tratamiento, desde la antigüedad solo se intentaba paliar o mejorar los casos graves, los griegos usaban un compuesto a base de agua tibia, clara de huevo y grasa de ganso y así aportaban los componentes de la película lagrimal.<sup>9</sup>

Desafortunadamente hasta el presente no existe cura para el ojo seco, solo podemos brindarle al paciente alivio de los síntomas y sobre todo prevenir las complicaciones: se debe tener siempre presente la etiología multifactorial de esta afección.

Con la era de los antiinflamatorios y los inmunosupresores y su incorporación alternativa en el tratamiento del ojo seco, se ha ganado terreno pues ha demostrado la eficacia de estos al disminuir considerablemente el número de pacientes que evolucionan a estadios de complicaciones; dentro de estos medicamentos inmunosupresores la ciclosporina ocupa un lugar importante.<sup>10</sup>

El efecto inmunosupresor de la ciclosporina fue descubierto el 31 de enero de 1972, en Basel, Suiza, en una prueba de tamizaje de inmunosupresión diseñado e implementado por Hartmann F. Stähelin . El uso de la ciclosporina fue aprobado en 1983 en Estados Unidos.<sup>11,12</sup>

La ciclosporina A al 0,05 % en emulsión oftálmica demuestra su actividad inmunomoduladora al inhibir la activación de NF- $\kappa$ B, que es un factor nuclear involucrado en la regulación de genes en la respuesta inmune y proinflamatoria de citocinas como TNF, IL-1, IL-2 e IL-8.<sup>13</sup>

La ciclosporina es un péptido no ribosomal cíclico de 11 aminoácidos (undecapéptido) producido por el hongo *Tolypocladium inflatum* Gams, aislado inicialmente de una muestra de suelo noruego, actúa como un potente inmunosupresor que inhibe la apoptosis epitelial y la producción de citoquinas al reducir la actividad de los linfocitos T citolíticos. La supresión de respuesta inmune ocurre en los tejidos de la superficie ocular (conjuntiva y glándulas lagrimales accesorias) debido a que estas citocinas proinflamatorias específicas son esenciales para activar las células T cooperadoras, las que no pueden sintetizarse o liberarse como normalmente lo efectúan.<sup>14</sup> En pacientes con ojo seco, el número de células *goblet* se reduce comparativamente a pacientes con ojos normales. Se piensa que las células *goblet* sean el origen primario para la síntesis y secreción de mucina, que es la capa más profunda en la película de lágrimas.<sup>8</sup> Este tratamiento causa un aumento de la producción lagrimal y de la densidad de las células *goblet*.<sup>15,16</sup> Se ha realizado una serie de pruebas para confirmar estas acciones, estas han confirmado que la ciclosporina en emulsión oftálmica reduce la inflamación y mejora la respuesta inmune y la salud de la superficie ocular, así como la película lagrimal en pacientes con síndrome de ojo seco con o sin síndrome de Sjögren.<sup>17,18</sup>

## MÉTODO

Se realizó una investigación observacional descriptiva y prospectiva con el objetivo de evaluar la eficacia de la ciclosporina A en emulsión oftálmica al 0,05 % en pacientes diagnosticados de ojo seco, atendidos en el Servicio de Oftalmología del Hospital "Hermanos Ameijeiras" desde enero a diciembre de 2012.

El universo estuvo constituido por todos los pacientes remitidos a la consulta de Oculoplastia con diagnóstico de ojo seco, la muestra estuvo conformada por 50 pacientes.

*Criterios de inclusión:* todos los pacientes diagnosticados de ojo seco, que no hayan sido tratados con ningún medicamento oftálmico diferente de lágrimas artificiales, que no presentaran ninguna enfermedad ocular y que decidan además participar en el estudio.

Se confeccionó un modelo de recolección de datos a partir de las historias clínicas de los pacientes seleccionados.

*Método de diagnóstico:* Historia clínica, biomicroscopia del segmento anterior con lámpara de hendidura y pruebas clínicas como test de Schirmer (con anestesia) y tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT). Estas pruebas clínicas se repitieron 3 veces a cada paciente para que se tomaran como fiables.

*Método de uso del medicamento :* Ciclosporina A al 0,05 % en emulsión oftálmica, nombre comercial: Restasis (Industria farmacéutica Allergan). Cada gramo de emulsión contiene: ciclosporina 0,5 g, Vehículo, c.b.p 1.0.g, Emulsión oftálmica esterilla 0,05 % sin conservantes. Dosificación utilizada: Ojo seco: 1 gota 2 veces al día (1 gota cada 12 horas).

*Modo de acción:* La ciclosporina fue diseñada para unirse a la proteína citosólica ciclofilina (una inmunofilina) de linfocitos inmunocompetentes, especialmente T- linfocitos. Este complejo de ciclosporina y ciclofilina inhibe la calcineurina, la cual bajo circunstancias normales es responsable activa la transcripción de interleucina-2 (IL-2). También inhibe la transcripción de la producción de linfocinas y la liberación de interleucinas y, por tanto, conduce a una reducción en la función de las células T- efectoras (linfocitos efectores) sin afectar la actividad citostática.

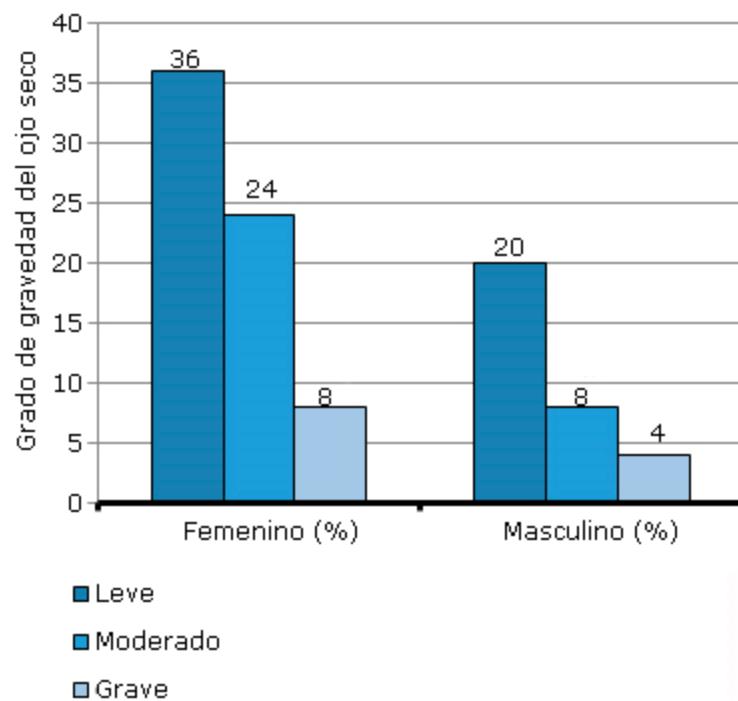
*Contraindicaciones:* La ciclosporina A al 0,05 % en emulsión oftálmica está contraindicada en pacientes con infección ocular activa y en aquellos con hipersensibilidad previamente demostrada a cualquiera de los ingredientes incluidos en la formulación.

*Precauciones generales:* Se debe informar a los pacientes de no descontinuar prematuramente el tratamiento indicado por el oftalmólogo. No se debe administrar con el uso simultáneo de lentes de contacto. Inmediatamente después de su uso puede suceder una transitoria visión borrosa en algunos pacientes, por lo que debe evitarse en esos casos la conducción de vehículos o de maquinaria, hasta que la visión sea clara.

*Método de evaluación médica:* Luego de iniciado el tratamiento con la ciclosporina A al 0,05 % en emulsión oftálmica se realizó interrogatorio a cada paciente a los 15 días y al mes de tratamiento con el propósito de conocer los síntomas que habían mejorado y los que habían permanecido, además de un examen biomicroscópico con tinción con fluoresceína, tiempo de ruptura de la película lagrimal y test de Schirmer. Estas pruebas clínicas se repitieron 3 veces a cada paciente para que se tomaran como fiables.

## RESULTADOS

La distribución del sexo según el grado de ojo seco, fue la siguiente: de los 50 pacientes 34 fueron féminas (68 %), lo que coincide con la bibliografía consultada.<sup>1,2,6</sup> El ojo seco leve fue el que predominó en el estudio con 28 pacientes (56 %), el ojo seco moderado se observó en 16 pacientes (32 %) y, por último, el ojo seco grave, en solo 6 casos (12 %) ([Fig. 1](#)).



Fuente: Historias clínicas.

**Fig. 1.** Distribución del sexo según grado de ojo seco.

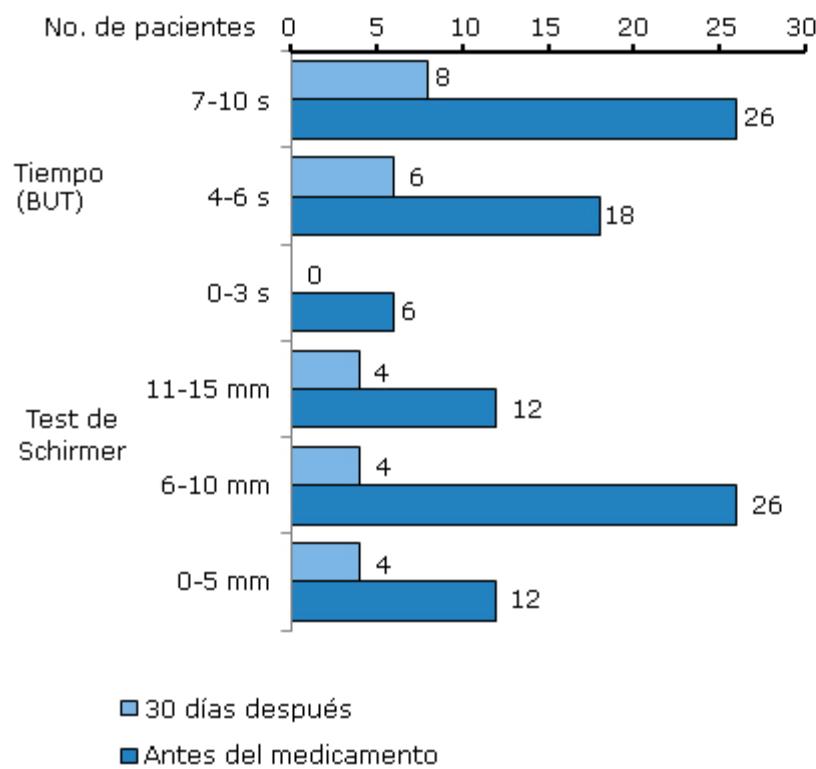
Los síntomas y signos más frecuentes en los pacientes en el momento del diagnóstico fueron escozor, ardor, sensación de arenillas y de ojo seco sin lágrima, los que, además, permanecieron a los 15 días y al primer mes después de iniciado el tratamiento con ciclosporina A en emulsión oftálmica al 0,05 %; los síntomas y signos se han ordenado según la frecuencia en que se presentaron en los pacientes en el momento del diagnóstico ([tabla](#)). Se observa que en los primeros 15 días permanecieron poco menos del 50 % de los síntomas y signos, lo que evidencia una notable mejoría con el uso del medicamento solo. Al cumplirse los 30 días de uso del medicamento los signos y síntomas se habían reducido en un 30 % más; la queratinización conjuntival y la queratinización corneal permanecieron inalterables con el uso del medicamento.

**Tabla. Principales signos y síntomas en el momento del diagnóstico y después del uso de la ciclosporina A oftálmica al 0,05%**

Síntomas y signos	No. de pacientes		
	En el momento del diagnóstico	A los 15 días	A los 30 días
Escozor	46	26	8
Ardor	44	22	10
Sensación de arenilla	40	14	6
Sensación de ojo seco	40	16	8
Fluctuaciones de la visión	38	11	4
Reacción conjuntival	30	12	4
Defectos epiteliales	10	6	5
Queratitis epitelial	6	2	2
Queratitis filamentosa	4	3	2
Queratinización conjuntival	2	2	2
Queratinización corneal	2	2	2

Fuente: Historias clínicas.

Después del uso de la ciclosporina A al 0,05 % en emulsión oftálmica, las pruebas clínicas realizadas durante el diagnóstico evidenciaron una mejoría, reflejada en el aumento de la producción lagrimal que se obtuvo con el uso del medicamento. Solo 12 pacientes (24 %) mantuvieron el test de Schirmer en valores por debajo de lo normal, algo similar ocurrió en la aplicación del TBUT pero con 14 pacientes (28 %) que permanecieron por debajo de valores considerados normales ([Fig. 2](#)).



Fuente. Historias clínicas.

**Fig. 2.** Pruebas clínicas antes y después del uso de la ciclosporina A oftálmica al 5 %.

La respuesta a la ciclosporina A en emulsión oftálmica al 0,05 % en el tiempo, se califica de satisfactoria en los casos calificados como grados leve y moderado. Se obtuvo una respuesta en 40 % de los pacientes en la segunda semana de tratamiento y en 72 % en el primer mes ([Fig. 3](#)).



Fuente: Historias clínicas.

**Fig. 3.** Respuesta a la ciclosporina A oftálmica al 5 % en el tiempo.

## DISCUSIÓN

El ojo seco se define como una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar como escozor, ardor, sensación de arenillas y de ojo seco sin lágrima, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial en la superficie ocular. Va acompañada por un incremento en la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular.<sup>5</sup>

El grado 1 de gravedad o leve se caracteriza por molestias leves o episódicas que principalmente ocurren bajo condiciones de estrés ambiental, o fatiga visual. Se cree que el ojo seco leve sea el más frecuente, primero por las características del estudio, en el que predominaron pacientes sin diagnóstico previo de la enfermedad, es decir los que debutaron con ojo seco y acudieron a la institución en el periodo del estudio; también pudiera influir el nivel de información y conocimientos sobre salud que existe en la población en general, que conduce a que muchas de las enfermedades sean diagnosticadas en sus primeros estadios como ha ocurrido en el presente estudio. Es importante resaltar que nuestro país posee un servicio de salud pública que facilita la accesibilidad de todas las personas ante cualquier síntoma que comprometa la salud. El ojo seco moderado y el grave se presentaron en un número reducido de pacientes y se cree se deba a las razones antes expuestas.<sup>5</sup>

El ojo seco es más frecuente en mujeres que en hombres, iguales resultados presentaron *Pérez Rico C*<sup>12</sup> y *Samer Hamada*.<sup>16</sup> La edad promedio de presentación de los síntomas es de 55 a 65 años.<sup>12,13,16</sup>

La mejoría de la secreción lagrimal es tangible con el uso del medicamento tanto objetivamente como en lo subjetivo (expresado por los pacientes). El alivio de los síntomas y la disminución de signos después de utilizar como tratamiento la ciclosporina A al 0,05 % en emulsión oftálmica en el ojo seco se observa después de 2 semanas y casi desaparecen todos los signos en el grado leve a las 4 semanas. Solo se mantuvieron la queratinización conjuntival y la queratinización corneal que presentaron los pacientes en el momento del diagnóstico, esto pudiera obedecer a que la mayoría de los pacientes en el estudio no presentaron ojo seco de gravedad (solo 6 pacientes). De esto se deduce que los resultados del uso de la ciclosporina A en emulsión oftálmica pudieran ser más eficientes en el ojo seco leve y el moderado.<sup>8,12</sup>

En los países europeos en los que el clima es tan seco la respuesta es más tardía, generalmente a partir de 30 a 60 días de tratamiento, a diferencia de nuestro país donde la respuesta es más temprana, aproximadamente en dos semanas, debido al alto por ciento de humedad relativa de nuestro clima.<sup>5</sup>

Con el uso del medicamento se logró una disminución de los síntomas y signos biomicroscópicos, además de aumentar el tiempo de ruptura de la película lagrimal y de evidenciar una mejora significativa en el test de Shirmer, al reducir por tanto, la necesidad de otros tratamientos para el ojo seco, como por ejemplo, el uso de lágrimas artificiales. Otros autores como *Pérez*, *Arman* y *Samer* tuvieron excelentes resultados en el test de Schirmer basal y con anestesia, y en el tiempo de rotura de la película lagrimal.<sup>12,16,18</sup>

La respuesta máxima al mes del tratamiento fue de 72 % en todos los pacientes, la que se considera positiva, y demuestra la eficacia de la ciclosporina A emulsión oftálmica al 0,05 %. Todos los pacientes fueron sometidos a entrevistas e interrogatorios durante el tiempo que transcurrió el estudio y expresaron sus estimaciones acerca del mejoramiento de la calidad de vida en los tres grados de ojo seco con el uso del medicamento, en aspectos como el trabajo, las actividades al aire libre, la visualización de la televisión, la lectura y la conducción.<sup>14,18</sup>

En todos los pacientes con ojo seco es muy importante la educación sobre la enfermedad, que el paciente conozca el control de factores ambientales como: a) evitar las situaciones que con más frecuencia incrementan la sequedad (ventanillas abiertas o aire acondicionado del coche, sistemas de climatización por aire, la cercanía de fuegos, cocinas o barbacoas, polución ambiental, ingesta excesiva de bebidas alcohólicas); b) evitar actividad visual repetitiva o prolongada sin descanso (leer, pantallas de visualización).

## CONCLUSIONES

La ciclosporina A oftálmica al 0,05 % es un excelente fármaco inmunomodulador que, al ser empleado en el ojo seco, disminuye el proceso inflamatorio e incrementa la producción de las lágrimas y, además, mejora la calidad de vida de los pacientes, por

lo que constituye una terapia eficaz para el alivio de los síntomas y signos de sequedad ocular al mejorar los resultados de las mediciones de Schirmer y el TBUT.

## RECOMENDACIONES

Incorporar el uso de la ciclosporina A en emulsión oftálmica al 0,05 % dentro de los medicamentos utilizados en el ojo seco en nuestro país y continuar evaluando su respuesta en un número mayor de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ríos Torres M, Capote Cabrera A, Hernández Silva JR, Eguías Martínez F, Padilla González CM, et al. Oftalmología. Criterios y tendencias actuales. La Habana: ECIMED; 2009. p. 3-11.
2. Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tears film and dry eye. Cornea. 2000;19(4):483-6.
3. Novak GD. Pharmacology treatments for dry eye: a worthwhile investment? Cornea. 2002;21(1):4-5.
4. Mathers WD. Why the eye becomes dry: a cornea and lacrimal gland feedback model. CLAO J. 2000;26(3):159-65.
5. Murube J, Benítez del Castillo JM, Chenzhuo L, Berta A, Rolando M. Triple Clasificación de Madrid para el ojo seco. Arch Soc Esp Oftalmol. 2003 Nov; 78(11):595-602.
6. UreshiSalmaan H, Taylor Hugh R. Tratamiento de la enfermedad de la superficie ocular. Highlights Ophthalmol. 2001;29(6):86-95.
7. Liang H, Baudouin C, Daull P, Garrigue JS, Brignole-Baudouin F. Ocular safety of cationic emulsion of cyclosporine in an corneal wound-healing model and an acute in vivo rabbit model. Molecular Visión. 2012;18(8):2195-2204.
8. Kara N, Altinkaynak H, Goker Y, Yuksel K, Yildirim Y. Evaluation of corneal morphologic and functional parameters after use of topical cyclosporine-A 0,05 % in dry eye. J OculPharmacolTher. 2012;28(6):593-7.
9. Calonge M. The treatment of dry eye. Surv Ophthalmol. 2005;45(2).
10. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, Feuer WJ, Stern M, Reis BL. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. Cornea. 2000;19(4):492-6.

11. Borel Jean F. History of the discovery of cyclosporin and of its early pharmacological development. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114(12):433-7.
12. Pérez-Rico C, Germain F, Castro-Rebollo M, Moreno-Salguero A, Teus MA. Effect of topical 0,05 % cyclosporine A on corneal endothelium in patients with dry eye disease. *Int J Ophthalmol.* 2013;6(4):471-4.
13. Ugur Keklikci AF, Birgul Dursun BC, Abdullah Kursat Cingi CD. Topical Cyclosporine A 0,05 % Eyedrops in the Treatment of Vernal Keratoconjunctivitis- Randomized Placebo-Controlled Trial\*. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23(3):455-61.
14. De Paiva CS, Rainice JK, McClellan AJ, Shanmugam KP, Pangelinan SB, Volpe EA, et al. Homeostatic control of conjunctival mucosal goblet cells by NKT-derived IL-13. *Mucosal Immunol.* 2011;4(4):397-408.
15. Kaçmaz Oktay R, Kempen John H, Newcomb Craig, Ebenezer Daniel, Gangaputra Sapna, Nussenblatt Robert B, et al. Cyclosporine for Ocular Inflammatory Diseases. *Ophthalmology.* 2010;117:576-84.
16. Hamada Samer, Moore Tara CB, Moore Jonathan E, Al-Dreihi Madonna G, Anbari Anas, Shah Sunil. Assessment of the effect of cyclosporine-A 0,05 % emulsion on the ocular surface and corneal sensation following cataract surgery. *Contact Lens and Anterior Eye.* 2015;831:5.
17. Tok OY, Kocaoglu FA, Tok L, Burcu A, Ornek F. Treatment of ligneous conjunctivitis with amniotic membrane transplantation and topical cyclosporine. *Indian J Ophthalmol.* 2012; 60:563-6.
18. Arman A, Demirseren DD, Takmaz T. Treatment of ocular rosacea: comparative study of topical cyclosporine and oral doxycycline. *Int J Ophthalmol.* 2015;8(3):544-9.

Recibido: 7 de mayo de 2015

Aprobado: 30 de julio de 2015.

*Belmary Aragonés Cruz.* Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro

710 e/ Belascoaín y Marqués González, Centro Habana 10300. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: [belmaryc@infomed.sld.cu](mailto:belmaryc@infomed.sld.cu)