

# Manejo y Tratamiento DEWS

## Manejo y tratamiento de la enfermedad de ojo seco: Informe del Subcomité para manejo y tratamiento del Taller internacional sobre ojo seco (2007)

**RESUMEN** Los miembros del Subcomité para manejo y tratamiento evaluaron las terapias actuales para el ojo seco. Cada miembro redactó una revisión concisa basada en evidencias sobre un aspecto asignado del tema, y el informe final se redactó tras la revisión por y con consenso de todos los miembros del subcomité y de todos los participantes en el Taller sobre ojo seco. Además de su propia revisión de la literatura, el Subcomité revisó los Patrones de prácticas preferidas en ojo seco de la Academia americana de oftalmología y del Grupo internacional de expertos (ITF) Panel Delphi sobre ojo seco. El Subcomité favoreció el enfoque asumido por el ITF, cuyos tratamientos recomendados se basaron en el nivel de gravedad de la enfermedad. Las recomendaciones del Subcomité se basan en una modificación del esquema de ITF para la graduación de la gravedad, y los tratamientos sugeridos se seleccionaron a partir de un menú de terapias para las que se presentó evidencia de efecto terapéutico.

**PALABRAS CLAVES** DEWS, enfermedad de ojo seco, Taller sobre ojo seco, manejo, terapia

Aprobado para publicación Enero 2007.

Miembros del Subcomité de Manejo y Tratamiento: **Stephen C. Pflugfelder, MD (Director)**; Gerd Geerling, MD; Shigero Kinoshita, MD; Michael A. Lemp, MD; James McCulley, MD; Daniel Nelson, MD; Gary N. Novack, PhD; Jun Shimazaki, MD; Clive Wilson, PhD.

Los derechos de propiedad de los miembros del Subcomité se dan a conocer en las páginas 202 y 204.

No hay reimpressiones disponibles. Se puede acceder a los artículos en: [www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org).

La correspondencia relacionada con este capítulo debe dirigirse a Stephen C. Pflugfelder MD, Ophthalmology-Ocular Surf Ctr, Cullen Eye Institute, 6565 Fannin Street NC 205, Houston, TX 77030. EE.UU. Tel: 713-798-4732. Fax: 713-798-1457. Correo electrónico: [stevenp@bcm.tmc.edu](mailto:stevenp@bcm.tmc.edu)

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (No se indican autores). Manejo y tratamiento de la enfermedad de ojo seco: informe del Subcomité para Manejo y Tratamiento del Taller Internacional sobre Ojo Seco (2007). 2007;5(2):163-178.

### I. INTRODUCCIÓN

**E**ste informe resume las opciones de manejo y terapéuticas para tratar la enfermedad de ojo seco. El nivel de evidencia para apoyar los datos de la literatura, se evalúa según las directrices modificadas de las Prácticas preferidas por la Academia americana de oftalmología (Tabla 1).

### II. METAS DEL SUBCOMITÉ PARA MANEJO Y TRATAMIENTO

Las metas de este comité fueron identificar los métodos terapéuticos adecuados para el manejo de la enfermedad de ojo seco y recomendó una secuencia o estrategia para su aplicación, basada en una revisión de la literatura basada en evidencia.

La calidad de la evidencia en la literatura se calificó según una modificación del esquema utilizado en la serie de Patrones de prácticas preferidas de la Academia americana de oftalmología. Cuando fue posible se utilizaron publicaciones

**Tabla 1.** Esquema de graduación de la evidencia

#### Estudios clínicos

**Nivel 1.** Evidencia que se obtiene a partir de al menos un ensayo adecuadamente conducido, bien diseñado, aleatorizado y controlado, o evidencia obtenida a partir de estudios que aplican métodos estadísticos rigurosos.

**Nivel 2.** Evidencia obtenida a partir de uno de los tipos de estudio siguientes: ensayo controlado bien diseñado sin aleatorización, estudio analítico bien diseñado de cohortes o de casos y controles, preferiblemente en uno o más centros; o un estudio bien diseñado accesible para análisis estadísticos más rigurosos.

**Nivel 3.** Evidencia obtenida a partir de uno de los tipos de estudio siguientes: estudios descriptivos, informes de caso, informes de comités de expertos, opiniones de experto.

#### Estudios de ciencia básica

**Nivel 1.** Estudios bien ejecutados que confirman una hipótesis con los controles adecuados, publicados en una revista de alto impacto.

**Nivel 2.** Estudio publicado preliminar o limitado.

**Nivel 3.** Resúmenes de congresos o presentaciones no publicadas.

Este esquema de graduación de la evidencia se basa en el que se utiliza en la serie de Patrones de prácticas preferidas de la Academia americana de oftalmología.

**ESQUEMA GENERAL**

- I. Introducción
- II. Metas del Subcomité para manejo y tratamiento
- III. Evaluación de la terapias actuales para ojo seco
  - A. Suplemento de lágrima: lubricantes
    - 1. Características y efectos generales
    - 2. Conservantes
    - 3. Composición electrolítica
    - 4. Osmolaridad
    - 5. Agentes que aumenten la viscosidad
    - 6. Resumen
  - B. Retención lagrimal
    - 1. Oclusión puntal
      - a. Fundamento
      - b. Tipos
      - c. Estudios clínicos
      - d. Indicaciones y contraindicaciones
      - e. Complicaciones
      - f. Resumen
    - 2. Gafas con cámaras de humedad
    - 3. Lentes de contacto
  - C. Estimulación lagrimal: secretagogos
  - D. Sustitutos biológicos de lágrimas
    - 1. Suero
    - 2. Autotransplante de glándulas salivales
  - E. Terapia antiinflamatoria
    - 1. Ciclosporina
    - 2. Corticosteroides
      - a. Estudios clínicos
      - b. Investigación básica
    - 3. Tetraciclinas
      - a. Propiedades de las tetraciclinas y sus derivados
        - 1) Propiedades antibacterianas
        - 2) Propiedades antiinflamatorias
        - 3) Propiedades antiangiogénicas
      - b. Aplicaciones clínicas de la tetraciclina
        - 1) Acné Rosácea
        - 2) Blefaritis posterior crónica: meibomianitis, disfunción de la glándula meibomio
        - 3) Dosis y seguridad
  - F. Ácidos grasos esenciales
  - G. Estrategias ambientales
- IV. Recomendaciones de tratamiento
- V. Preguntas sin responder y direcciones futuras

completas evaluadas por pares, no resúmenes. El informe fue revisado por todos los miembros del subcomité y por todos los participantes en el Taller sobre ojo seco. Los comentarios y las revisiones sugeridas se discutieron entre los miembros del subcomité y se incorporaron en el informe cuando se consideró apropiado por consenso.

**III. EVALUACIÓN DE LAS TERAPIAS ACTUALES PARA OJO SECO**

**A. Suplemento de lágrima: Lubricantes**

**1. Características y efectos generales**

El término “lágrimas artificiales” es un nombre poco apropiado para la mayoría de los productos que se identifican a si mismos como tales, porque no mimetizan la composición de las lágrimas humanas. La mayoría de ellos funcionan como lubricantes, aunque algunas formulaciones más recientes mimetizan la composición electrolítica de las lágrimas humanas (TheraTears® [Advanced Vision Research, Woburn, MA]).<sup>1,2</sup> Los lubricantes oculares actualmente disponibles en los Estados Unidos están aprobados según la monografía de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) sobre los productos sin receta médica (OTC) (21 CFR 349), y no según su eficacia clínica. La monografía especifica los principios activos permitidos (por ejemplo, agentes demulcentes, emulsionantes, surfactantes y que aumenten la viscosidad) y sus concentraciones, pero sólo proporciona una guía limitada sobre los aditivos sin actividad farmacológica y los parámetros de solución. Ciertos principios no activos que se utilizan en las lágrimas artificiales que se venden en los EUA., (por ejemplo, aceite de castor en Endura™ [Allergan, Inc., Irvine, CA] y guar en Systane® [Alcon, Ft Worth, TX]) no se mencionan en la monografía.

Es difícil probar si algún ingrediente de un lubricante ocular actúa como agente activo. Si existe un principio activo, éste es la base polimérica o el agente viscosizante, pero se sabe que esto es difícil de demostrar. Ello se debe a que no es posible detectar los efectos o las diferencias en los ensayos clínicos con las pruebas clínicas actualmente disponibles, o a que los agentes actualmente disponibles no tienen ninguna actividad clínica discernible más allá de su efecto de lubricación. Aunque ciertas lágrimas artificiales han demostrado más éxito que otras en reducir los síntomas de irritación o en disminuir la tinción de la superficie ocular en comparaciones de sujeto a sujeto, no se ha realizado ningún ensayo clínico comparativo, ciego y a gran escala, para evaluar la amplia variedad de los lubricantes oculares.

¿Cuál es el efecto clínico de los lubricantes oculares o lágrimas artificiales? ¿Ellos lubrican, sustituyen a los constituyentes ausentes en la lágrima, reducen la elevada osmolaridad de la película lagrimal, diluyen o disminuyen la eliminación de los agentes inflamatorios o inductores de inflamación? ¿Ellos, en algunos casos, realmente lavan las sustancias esenciales que se encuentran en las lágrimas humanas normales? Estas preguntas permanecen aún sin responder mientras surgen pruebas clínicas más sensibles para detectar cambios en la superficie ocular.

Los objetivos principales del cuidado de los pacientes que padecen de la enfermedad de ojo seco son mejorar el confort ocular y la calidad de vida del paciente, y devolver la superficie ocular y la película lagrimal a su estado homeostático normal. Aunque los síntomas raras veces pueden eliminarse, estos pueden a menudo mejorarse, conduciendo a una mejora en la calidad de vida. Es más difícil demostrar que los lubricantes tópicos mejoran las anomalías de la superficie ocular y la película lagrimal asociadas con el ojo seco. La mayoría de los estudios clínicos no pueden demostrar la correlación

significativa entre los síntomas y los valores de las pruebas clínicas, o la correlación de estos últimos entre sí.<sup>3-5</sup> No es inusual que un ojo seco con síntomas leves solamente, muestre una tinción significativa con rosa de bengala. Mientras no se desarrollen agentes que puedan devolver la superficie ocular y la película lagrimal a su estado homeostático normal, los síntomas y signos de la enfermedad de ojo seco continuarán.

Los lubricantes oculares se caracterizan por ser soluciones tampón hipotónicas o isotónicas que contienen electrolitos, surfactantes y varios tipos de agentes viscosizantes. En teoría, el lubricante artificial ideal no debe tener conservantes, debe contener potasio, bicarbonato y otros electrolitos, y tener un sistema polimérico para incrementar su tiempo de retención.<sup>1,6-</sup>

<sup>8</sup> Las propiedades físicas deben incluir un pH entre neutro y ligeramente alcalino. Las osmolaridades de las lágrimas artificiales se han medido entre los 181 y los 354 mOsm/L aproximadamente.<sup>9</sup> Las principales variables en la formulación de lubricantes oculares consideran la concentración y selección de electrolitos, la osmolaridad y el tipo de agente viscosizante/polimérico, la presencia o ausencia de conservante, y, de estar presente, el tipo de conservante.

## 2. Conservantes

El avance más importante en el tratamiento del ojo seco fue la eliminación de conservantes, como el cloruro de benzalconio (**BAK**), de los lubricantes OTC (sin receta médica). Debido al riesgo de contaminación de los productos multidosis, la mayoría de ellos contiene un conservante o emplea algún mecanismo para minimizar la contaminación. La FDA ha exigido que las lágrimas artificiales multidosis contengan conservantes para evitar el crecimiento microbiano.<sup>10</sup> Los conservantes no son necesarios en viales de dosis unitarias que se desechan tras un solo uso. La extensa disponibilidad de las preparaciones sin conservante permite a los pacientes administrar los lubricantes más frecuentemente, sin preocupaciones sobre los efectos tóxicos de los conservantes. Para los pacientes con enfermedad de ojo seco entre moderada y aguda, la ausencia de conservantes es mucho más importante que el agente polimérico particular utilizado en los lubricantes oculares. La inflamación de la superficie ocular asociada con el ojo seco aumenta con los lubricantes con conservante; sin embargo, las soluciones sin conservante son inadecuadas en sí para mejorar la inflamación de la superficie y la patología epitelial que se observa en la enfermedad del ojo seco.<sup>11</sup>

El cloruro de benzalconio es el conservante de uso más frecuente en las preparaciones oftálmicas tópicas, así como en los lubricantes tópicos. Sus efectos tóxicos epiteliales están bien descritos.<sup>12-17</sup> La toxicidad del BAK está asociada a su concentración, a la frecuencia de dosificación, al nivel o cantidad de secreción lagrimal, y a la gravedad de la enfermedad de la superficie ocular. En el paciente con ojo seco leve, las gotas con conservante BAK en general se toleran bien cuando se utilizan entre 4 y 6 veces al día o menos. En pacientes con ojo seco entre moderado y agudo, el potencial para toxicidad del BAK es alto, debido a la disminución de la secreción lagrimal y a la disminución de la producción.<sup>17</sup> Algunos pacientes pueden estar usando otras preparaciones tópicas (por ejemplo medicaciones para el glaucoma) que

contienen BAK, aumentando así su exposición a los efectos tóxicos del BAK. Además, existe un potencial tóxico cuando el paciente abusa de otros productos OTC que contienen BAK, tales como vasoconstrictores.

El BAK puede dañar el epitelio corneal y conjuntival, afectar las uniones intercelulares, la forma de la célula y las microvellosidades, conduciendo finalmente a la necrosis celular con el colapso de 1-2 capas de células epiteliales.<sup>17</sup> Las formulaciones sin conservante son absolutamente necesarias para pacientes que padecen de ojo seco agudo con enfermedad de la superficie ocular e impedimento de secreción de la glándula lagrimal, o para pacientes bajo múltiples medicaciones tópicas con conservante para la enfermedad de ojo seco crónica. Los pacientes con ojo seco agudo, secreción lagrimal muy reducida y oclusión puntal, se exponen a un riesgo particular de toxicidad por conservante. En tales pacientes, el agente instilado no puede eliminarse; si el médico no ha apreciado correctamente este riesgo, las gotas con conservante podrían utilizarse con una alta frecuencia.

Otro componente de formulaciones OCT es el edetato disódico (**EDTA**). Éste aumenta la eficacia conservante del BAK y otros conservantes, pero no es en sí un conservante suficiente. Utilizado en algunas soluciones sin conservante, puede ayudar a limitar el crecimiento microbiano en viales de dosis unitaria abiertos. Aunque el uso de EDTA puede permitir una baja concentración de conservante, el propio EDTA puede ser tóxico para el epitelio de la superficie ocular. Un estudio que comparó dos soluciones sin conservante, Hypotears PF® (Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ, EUA) que contiene EDTA y Refresh® (Allergan, Inc., Irvine, CA) sin EDTA, mostró que ambas formulaciones tenían idénticos perfiles de seguridad y no manifestaron ninguna toxicidad para el epitelio corneal del conejo.<sup>18</sup> Otros estudios encontraron que las preparaciones que contienen EDTA aumentaban la permeabilidad epitelial.<sup>19,20</sup> Existe el potencial de que los pacientes que padecen de ojo seco agudo, experimenten un aumento de la irritación con el uso de preparaciones que contienen EDTA.

Los sustitutos de lágrimas de dosis unitaria única, sin conservante, suponen un coste de producción más elevado para el fabricante, son más caros para los pacientes y su uso es menos cómodo que los lubricantes oculares en frasco. A ello se debe la introducción de viales de dosis unitaria que pueden volver a cerrarse (por ejemplo, Refresh Free [Allergan Inc., Irvine, CA]; Tears Natural Free® [Alcon, Fort Worth, TX]). Los conservantes menos tóxicos, tales como polyquad (polyquaternium-1), clorito de sodio (Purite®) y perborato de sodio, se desarrollaron para permitir el uso de lubricantes en frasco multidosis y para evitar la conocida toxicidad de las soluciones que contienen BAK.<sup>21,22</sup> Los conservantes que se degradan "in situ" fueron el perborato de sodio y el clorito de sodio (TheraTears® [Advanced Vision Research, Woburn, MA], Genteal® [Novartis, East Hanover, NJ], y Refresh Tears® [Allergan Inc., Irvine, CA]).

El clorito de sodio se degrada en iones cloruro y agua cuando se expone a luz UV tras su instilación. El perborato de sodio se convierte en agua y oxígeno al contacto con la película lagrimal. Para los pacientes con ojo seco agudo, ni los conservantes que se degradan "in situ" se pueden degradar

totalmente, debido a una reducción del volumen lagrimal, y pueden ser irritantes. Los pacientes prefieren preparaciones en frasco por razones tanto de coste como de facilidad de uso. El lubricante ideal vendría en frasco de dosis múltiple y fácil de usar, con un conservante que se disipe completamente antes de alcanzar la película lagrimal, o que sea completamente inocuo y no irritante y mantenga una esterilidad absoluta con el uso frecuente. Un producto de ese tipo, de dosis múltiple y sin conservante se ha introducido en el mercado (Visine Pure-Tears® [Pfizer, Inc, NJ]).

Los ungüentos y geles oculares también se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de ojo seco. Los ungüentos se formulan con una mezcla específica de aceite mineral y petróleo. Algunos contienen lanolina, que puede ser irritante para el ojo y retrasar la cura de la herida corneal.<sup>23</sup> Los individuos con sensibilidad a la lana también pueden ser sensibles a la lanolina.<sup>23</sup> Algunos ungüentos contienen parabenos como conservantes, y no son bien tolerados por pacientes con ojo seco agudo. En general, los ungüentos no permiten el desarrollo bacteriano por lo que no necesitan conservantes. Los geles que contienen polímeros de ácido acrílico (carbómeros) entrecruzados de alto peso molecular, tienen mayores tiempos de retención que las soluciones de lágrimas artificiales, pero tienen un menor efecto de visión empañada que los ungüentos de petróleo.

### 3. Composición electrolítica

Las soluciones que contienen electrolitos e/o iones, han demostrado ser beneficiosas en el tratamiento del daño a la superficie ocular por ojo seco.<sup>1,6,20,24,25</sup> Hasta la fecha, el potasio y el bicarbonato parecen ser los más críticos. El potasio es importante para mantener el grosor de la córnea.<sup>7</sup> En un modelo de conejo con ojo seco, una solución electrolítica hipotónica compatible con las lágrimas (TheraTears® [Advanced Vision Research, Woburn, MA]) aumentó la densidad de las células caliciformes conjuntivales y el contenido de glucógeno en la córnea, y redujeron la osmolaridad lagrimal y la tinción con rosa de bengala tras 2 semanas de tratamiento.<sup>25</sup> La restauración de las células caliciformes conjuntivales que se observa en el modelo de conejo con ojo seco, se ha corroborado en pacientes con ojo seco tras Queratomileusis in situ asistida con láser (LASIK).<sup>26</sup>

Las soluciones que contienen bicarbonato promueven la recuperación de la función de la barrera epitelial en el epitelio córneo dañado y ayudan a mantener la ultraestructura epitelial normal. También son importantes para mantener la capa de mucina de la película lagrimal.<sup>6</sup> Hay lubricantes oculares disponibles que mimetizan la composición electrolítica de las lágrimas humanas, por ejemplo, TheraTears® (Advanced Vision Research, Woburn, MA) y BION Tears® (Alcon, Fort Worth, TX).<sup>1,2</sup> Éstas también contienen bicarbonato, que es vital para la formación y el mantenimiento del gel de mucina protector en el estómago.<sup>27</sup> El bicarbonato puede desempeñar una función similar para las mucinas formadoras de gel en la superficie ocular. Debido a que el bicarbonato se convierte en dióxido de carbono cuando entra en contacto con el aire y puede difundirse a través de los viales de plástico de dosis unitaria, es necesario el envasado con hoja de aluminio de dichos viales para mantener la estabilidad.

### 4. Osmolaridad

Las lágrimas de los pacientes que padecen de ojo seco tienen una osmolaridad más alta de la película lagrimal (osmolaridad cristaloides) que las de los pacientes normales.<sup>28,29</sup> La elevada osmolaridad de la película lagrimal provoca cambios morfológicos y bioquímicos del epitelio corneal y conjuntival<sup>18,30</sup> y es proinflamatoria.<sup>31</sup> Este conocimiento ha influido en el desarrollo de lágrimas artificiales hiposmóticas, tales como Hypotears® (230 mOsm/L [Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ]) y más tarde TheraTears® (181 mOsm/L [Advance Vision Research, Woburn, MA]).<sup>32</sup>

La osmolaridad coloidal es otro factor que varía en las formulaciones de lágrimas artificiales. Mientras que la osmolaridad cristaloides está relacionada con la presencia de iones, la osmolaridad coloidal depende en gran medida del contenido macromolecular. La osmolaridad coloidal, también conocida como *presión oncótica*, está implicada en el control del transporte de agua en los tejidos. Las diferencias de osmolaridad coloidal afectan el flujo de agua neto a través de las membranas, y el flujo de agua se elimina aplicando presión hidrostática al lado bajo del flujo de agua. La magnitud de esta presión osmótica se determina por las diferencias de osmolaridad en ambos lados de la membrana. Las células epiteliales se hinchan debido al daño a sus membranas celulares o debido a una disfunción en el mecanismo de bombeo. Tras la adición de un fluido con una alta osmolaridad coloidal a la superficie de la célula dañada, ocurre la deturgencia que conduce a un retorno de la fisiología normal de la célula. Teóricamente, una formulación de lágrimas artificiales con una alta osmolaridad coloidal puede ser de gran valor. Holly y Esquivel evaluaron muchas formulaciones diferentes de lágrimas artificiales y mostraron que Hypotears® (Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ) tenía la osmolaridad coloidal más elevada de todas las formulaciones probadas.<sup>33</sup> Desde entonces se han lanzado al mercado formulaciones de mayor osmolaridad coloidal (Dwelle® [Dry Eye Company, Silverdale, WA]).

La protección contra los efectos adversos de la alta osmolaridad (osmoprotección) ha conducido al desarrollo de gotas OTC que incorporan solutos compatibles (tales como glicerina, eritritol y levocarnitina) (Optive® [Allergan Inc., Irvine, CA]). Se cree que los solutos compatibles se distribuyen entre las lágrimas y los fluidos intracelulares para proteger contra el daño celular potencial de las lágrimas hiperosmolares.<sup>34</sup>

### 5. Agentes viscosizantes

La estabilidad de la película lagrimal depende de las características físico-químicas de dicha película que interactúan con el epitelio conjuntival y corneal a través de mucinas de membrana (MUC-16 y MUC-4). En el modelo clásico de película lagrimal de tres capas, la capa de mucina en general se considera como un agente surfactante o humectante que reduce la tensión superficial de la superficie ocular relativamente hidrofóbica, dejando a las células corneales y conjuntivales "humectables".<sup>33</sup> Actualmente la película lagrimal probablemente se describe mejor como un gel de mucina hidratado cuya concentración de mucinas disminuye con la distancia a la superficie de la célula epitelial. La mucina

puede desempeñar una función similar a la de la mucina en el estómago.<sup>35</sup> También puede servir como “zona de lavado” o vehículo de almacenamiento para las sustancias secretadas por las glándulas lagrimales accesorias y las células de la superficie ocular. Esto puede explicar por qué la mayoría de los lubricantes disponibles que contienen agua, tienen sólo una mínima efectividad en la restauración de la homeostasis de la superficie ocular. Además de arrastrar y diluir las sustancias irritantes o tóxicas presentes en la película lagrimal, los lubricantes artificiales hidratan las mucinas formadoras de gel. Mientras algunos pacientes con ojo seco tienen una secreción acuosa reducida en las glándulas lagrimales, las alteraciones o deficiencias que involucran mucinas, también causan ojo seco.

Complejos macromoleculares añadidos a los lubricantes artificiales actúan como agentes viscosizantes. La adición de un agente viscosizante aumenta el tiempo de residencia, proporcionando un mayor tiempo de confort para el paciente. Por ejemplo, cuando una solución viscosa de carboximetil-celulosa cargada aniónicamente (CMC, 100.000 mw) fue comparada con una solución neutra de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), el CMC demostró tener un aclaramiento en el ojo significativamente menor.<sup>36</sup> Los agentes viscosizantes en las formulaciones de sustancias activas también pueden prolongar el contacto con la superficie ocular, aumentando la duración de la acción y penetración del fármaco.

Los agentes viscosizantes también pueden proteger el epitelio de la superficie ocular. Se conoce que la rosa de bengala tiñe las células epiteliales anómalas de la córnea y la conjuntiva, expresando un glicocalix de mucina alterado.<sup>37</sup> Agentes tales como la hidroximetilcelulosa (HMC), que reducen la tinción con rosa de bengala en los sujetos con ojo seco,<sup>38</sup> pueden “cubrir y proteger” el epitelio superficial o ayudar a restaurar el efecto protector de las mucinas.

En los Estados Unidos, la carboximetilcelulosa es el agente viscosizante polimérico de más amplio uso (Datos de Cuota de Mercado de IRI, Chicago, IL) en concentraciones entre 0,25% y 1%, con diferencias en peso molecular que contribuyen también a la viscosidad del producto final. Se ha visto que la carboximetil celulosa se une a las células epiteliales humanas y es retenida en éstas.<sup>39</sup> Otros agentes viscosizante incluidos en la monografía de la FDA (en varias concentraciones) incluyen alcohol polivinílico, polietilenglicol, glicol 400, propilenglicol hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

La visión borrosa y las desventajas estéticas del endurecimiento y sequedad de las pestañas, son inconvenientes de los agentes de elevada viscosidad que los pacientes con ojo seco leve o moderado no tolerarán. Los agentes viscosizantes de menor peso molecular ayudan a minimizar estos problemas. Debido a que la conformidad, el confort y la conveniencia del paciente son consideraciones importantes, es necesario contar con una gama de formulaciones de sustitutos de las lágrimas con viscosidades variables.

El Hidroxipropil-guar (HP-guar) se ha utilizado como agente gelificante en una solución que contiene glicol 400 y propilén glicol (Systane®, Alcon, Fort Worth, TX). Se ha sugerido que el HP-guar se une preferentemente a las áreas más hidrófobas, desecadas o dañadas de las células epiteliales superficiales, proporcionándoles una protección temporal.<sup>40,41</sup>

Se han indicado varias preparaciones comerciales que contienen aceite en forma de aceite de castor (Endura™ [Allergan Inc., Irvine, CA]) o de aceite mineral (Soothe® [Bausch & Lomb, Rochester, NY]) como ayuda en la restauración o aumento de la capa lipídica de la película lagrimal.<sup>42,43</sup> El ácido hialurónico es un agente de viscosidad que ha sido investigado durante años como componente “activo”, añadido a las formulaciones sustitutas de lágrimas para el tratamiento del ojo seco. El ácido hialurónico (0,2%) tiene tiempos de residencia en la superficie ocular significativamente mayores que la HPMC al 0,3% o el alcohol polivinílico al 1,4%.<sup>44</sup> Algunos estudios clínicos han dado cuenta de mejorías del ojo seco en pacientes tratados con soluciones que contienen hialuronato de sodio en comparación a otras soluciones lubricantes, mientras que otros estudios no encontraron ninguna mejoría.<sup>48</sup> Aunque el uso de preparaciones de lubricantes que contienen hialuronato de sodio no se han aprobado en los Estados Unidos, son de uso frecuente en algunos países.

## 6. Resumen

Aunque muchos lubricantes tópicos, con varios agentes viscosizantes, pueden mejorar los síntomas y los hallazgos objetivos, no hay evidencias de que algún agente sea superior a otro. La mayoría de los ensayos clínicos que involucran preparaciones tópicas de lubricante documentarán alguna mejoría (pero no la solución) de síntomas subjetivos y la mejoría de algunos parámetros objetivos.<sup>4</sup> Sin embargo, las mejorías observadas no son necesariamente superiores a las obtenidas con el vehículo u otros lubricantes artificiales con y sin conservante. La eliminación de conservantes y el desarrollo de nuevos conservantes con menor toxicidad, ha propiciado una mejor tolerancia de los lubricantes oculares en los pacientes de ojo seco. Sin embargo, los lubricantes oculares, que han probado brindar alguna protección del epitelio de la superficie ocular y alguna mejoría en los síntomas y hallazgos objetivos del paciente, no son suficientes, según algunos ensayos clínicos controlados, para solucionar la enfermedad de la superficie ocular y la inflamación observada en la mayoría de las personas que sufren de ojo seco.

## B. Retención lagrimal

### 1. Oclusión puntal

#### a. Fundamento

Mientras el concepto de ocluir permanentemente los puntos lacrimales con cauterización a fin de tratar el ojo seco data de 70 años atrás,<sup>49</sup> y aunque los primeros implantes biodegradables fueron utilizado hace 45 años,<sup>50</sup> la era moderna del uso de tapones puntales se inició en 1975 con el informe de Freeman.<sup>51</sup> Freeman describió el uso de un tapón de silicona en forma de pesa, que se apoya en la abertura del punto y se extiende hacia los canaliculos. Su informe estableció un concepto de oclusión puntal, que abrió el campo para el desarrollo de una variedad de tapones extraíbles de larga duración para retardar el aclaramiento lagrimal, en un intento de tratar la superficie ocular de los pacientes con producción deficiente de lágrima acuosa. El tapón de estilo Freeman es aún el prototipo para la mayoría de los estilos de tapones puntales.

**b. Tipos**

Los taponos puntales se dividen en dos tipos principales: biodegradables y no biodegradables. Los primeros se fabrican con colágeno o polímeros y duran por periodos de tiempo variables (entre 3 días y 6 meses). Los segundos, taponos “permanentes” no absorbibles, incluyen el estilo Freeman, que consta de un collar de superficie que se apoya en la abertura puntal, un cuello y una base más amplia. En contraste, el tapón Herrick (Lacrimedics [Eastsound, WA]) tiene la forma de un palo de golf y está diseñado para residir dentro de los canaliculos. Es de color azul para facilitar su visualización; otras variaciones son opacas a la radiación. Un nuevo diseño de tapón, Smartplug™ (Medennium Inc [Irvine, CA]), se expande y aumenta su diámetro in situ tras su inserción en los canaliculos, debido a las propiedades termodinámicas de su composición acrílica hidrofílica.

**c. Estudios clínicos**

Se han comunicado varios estudios clínicos que evalúan la eficacia de los taponos puntales.<sup>52-56</sup> Estas series generalmente pertenecen al Nivel II de evidencia. Su uso se ha asociado con las mejoras subjetivas y objetivas de los pacientes que padecen de ojo seco por falta de secreción acuosa, asociada o no al síndrome de Sjögren, queratitis filamentosa, intolerancia a lentes de contacto, enfermedad de Stevens-Johnson, tracoma agudo, queratopatía neutrófica, queratoplastia post-penetrante, queratopatía diabética, y queratocotomía post-fotorefractiva o queratomileusis in situ asistida por láser. Algunos estudios han evaluado los efectos de los taponos puntales sobre la eficacia de las medicaciones para el glaucoma en reducir la presión intraocular, y estos estudios han reflejado resultados contradictorios.<sup>57,58</sup> Se han comunicado resultados beneficiosos para los síntomas de ojo seco en 74-86% de los pacientes tratados con taponos puntales. Informes de índices objetivos de mejora con el uso de taponos puntales, incluyen tinción de córnea mejorada, tiempo de ruptura de la película lagrimal (TFBUT) prolongado, reducción de la osmolaridad lagrimal e incremento de la densidad de células caliciformes. En general se ha documentado bien la utilidad clínica de los taponos puntales en el manejo de la enfermedad de ojo seco.

**d. Indicaciones y contraindicaciones**

En una revisión reciente sobre taponos puntales, se comunicó que en una importante clínica especializada en ojos, los taponos puntales se consideran indicados en pacientes con ojo seco sintomático, con un resultado de la prueba de Schirmer (con anestesia) inferior a 5 mm en 5 minutos, y que muestran evidencias de tinción de la superficie ocular.<sup>56</sup>

Contraindicaciones al uso de taponos puntales incluyen alergia a los materiales utilizados en los taponos a implantar, ectopión puntal, y obstrucción preexistente del ducto nasolacrimal, que presumiblemente evitaría la necesidad de oclusión puntal. Se ha sugerido que los taponos pueden estar contraindicados en los pacientes de ojo seco con inflamación clínica de la superficie ocular, porque la oclusión de la secreción lagrimal prolongaría el contacto de las lágrimas anómalas, que contienen citoquinas proinflamatorias, con la superficie ocular. Se ha recomendado el tratamiento de la inflamación de la superficie ocular antes de la inserción

del tapón. También se ha contraindicado el uso del tapón en casos de infección aguda o crónica del canaliculo lagrimal o del saco lagrimal.

**e. Complicaciones**

La complicación más común de los taponos puntales es la expulsión espontánea del tapón, la cual es particularmente frecuente con los taponos estilo Freeman. En el transcurso del tiempo se ha indicado una frecuencia de expulsión del 50%, pero muchas de estas expulsiones tuvieron lugar tras extensos periodos de alojamiento del tapón. La mayoría de las expulsiones no tienen más consecuencias que molestia y gastos. Complicaciones más problemáticas incluyen la migración interna de un tapón, la formación e infección de biopelícula,<sup>59</sup> y la formación de granuloma purulento. La extracción de taponos canaliculares que han migrado puede ser difícil y podría necesitar cirugía en el sistema del ducto nasolagrimal.<sup>60,61</sup>

**f. Resumen**

La extensa literatura sobre el uso de taponos puntales en el manejo de la enfermedad de ojo seco ha documentado su utilidad. Algunos informes recientes, sin embargo, han sugerido que la absorción de lágrimas por los conductos nasolagrimales hacia el interior de los tejidos circundantes y los vasos sanguíneos, puede proporcionar un mecanismo de retroalimentación a la glándula lagrimal, regulando la producción de lágrimas.<sup>62</sup> En un estudio, la colocación de taponos puntales en pacientes con producción lagrimal normal causó una reducción significativa de la producción lagrimal durante un máximo de 2 semanas tras la inserción del tapón.<sup>63</sup> Este aviso debe tenerse en cuenta cuando se va a decidir si se incorpora la oclusión puntal a un plan de manejo de la enfermedad de ojo seco.

**2. Gafas con cámaras de humedad**

El uso de gafas que conservan la humedad se ha propuesto por muchos años como alivio de la molestia ocular asociada con el ojo seco. Sin embargo, el nivel de evidencia que apoya su eficacia para el tratamiento del ojo seco ha sido relativamente limitado. Tsubota y col., usando un sensor de humedad, observó un incremento en la humedad periocular en sujetos que usaban este tipo de gafas.<sup>64</sup> Se demostró que la adición de paneles laterales a las gafas incrementa más la humedad.<sup>65</sup> La eficacia clínica de las gafas con cámaras de humedad indicada en informes de caso.<sup>66,67</sup> Kurihashi propuso un tratamiento afín para los pacientes de ojo seco, en forma de máscara de gasa húmeda.<sup>68</sup> En contraste, Nichols y col. comunicaron recientemente en su estudio epidemiológico que las personas que usan espejuelos son dos veces más propensas a presentar enfermedad de ojo seco que las personas emétopes.<sup>69</sup> Sin embargo, ellos no explicaron la razón para esta observación.

Varios informes con un nivel relativamente alto de evidencia describen la relación entre la humedad ambiental y el ojo seco. Korb y col. comunicaron que el aumento de la humedad periocular causaba un aumento considerable del grosor de la película lipídica lagrimal.<sup>70</sup> Los sujetos de ojo seco que usaban gafas mostraban intervalos entre

parpadeos significativamente mayores que los que no usaban espejuelos, y la duración del parpadeo (tiempo de parpadeo) era significativamente mayor en estos últimos.<sup>70</sup> La instilación de lágrimas artificiales causó un incremento significativo del intervalo entre parpadeos y una reducción en la frecuencia de parpadeo.<sup>71</sup> Maruyama y col. comunicaron que los síntomas de ojo seco empeoraron en las personas que usaban lentes blandas de contacto cuando disminuía la humedad ambiental.<sup>72</sup>

### 3. Lentes de contacto

Las lentes de contacto pueden ayudar a hidratar la superficie corneal en condiciones de ojo seco agudo. Varios materiales y diseños diferentes de lentes de contacto se han evaluado, incluyendo lentes de silicona y lentes duras de contacto esclerales permeables a gases, con o sin fenestración.<sup>73-77</sup> Se ha descrito mejoría de la agudeza visual y el confort, reducción de la epitelio patía corneal y solución de los defectos epiteliales persistentes de la córnea.<sup>73-77</sup> Materiales altamente permeables al oxígeno permiten el uso nocturno en las condiciones adecuadas.<sup>75</sup> Existe un pequeño riesgo de vascularización corneal y posible infección de la córnea, asociado al uso de lentes de contacto en pacientes de ojo seco.

### C. Estimulación lagrimal: Secretogogos

Varios agentes farmacológicos tópicos potenciales pueden estimular la secreción acuosa, la secreción mucosa o ambas. Los agentes que actualmente están bajo estudio en compañías farmacéuticas son diquafosol (uno de los agonistas del receptor P2Y2), rebamipide, gefarnato, ecabet sódico (estimulantes de la secreción mucosa), y 15(S)-HETE (estimulante de MUC1). Entre éstos, se ha evaluado con resultados favorables en ensayos clínicos un colirio de diquafosol. Diquafosol al 2% (INS365, DE-089 [Santen, Osaka, Japón]; Inspire [Durham, NC]) demostró ser efectivos en el tratamiento del ojo seco en un ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego, en humanos, para reducir la tinción de la superficie ocular.<sup>78</sup> Un estudio similar, aleatorizado, a doble ciego y controlado por placebo, demostró la seguridad ocular y la tolerancia del diquafosol.<sup>79</sup> Este agente es capaz de estimular la secreción tanto acuosa como mucosa en animales y en humanos.<sup>80-83</sup> En el modelo de ojo seco de rata, se han demostrado efectos beneficiosos sobre la función de barrera del epitelio corneal, así como aumento de la secreción lagrimal.<sup>84</sup> También, en modelo de ojo seco de conejo, se ha demostrado que el diquafosol estimula la liberación de mucina por las células caliciformes.<sup>85,86</sup>

Los efectos del rebamipide (OPC-12759 [Otsuka, Rockville, MD]; Novartis [Basel, Suiza]) se han evaluado en ensayos clínicos con humanos. En estudios con animales, el rebamipide incrementó las sustancias análogas de mucinas en la superficie ocular de ojos de conejos tratados con N-acetilcisteína.<sup>87</sup> Éste también tuvo efectos secuestrantes con radicales hidroxilo sobre el daño a la córnea inducido por UVB en ratones.<sup>88</sup>

El Ecabet sódico (Senju [Osaka, Japón]; ISTA [Irvine, CA]) se está evaluando internacionalmente en ensayos clínicos, pero hasta el momento sólo se han publicado resultados limitados. Una única instilación de solución oftálmica de ecabet sódico provocó un incremento estadísticamente significativo en la mucina lagrimal de pacientes de ojo seco.<sup>89</sup> El gefarnato (Santen [Osaka, Japón]) se ha evaluado en estudios con

animales. El Gefarnate promovió la producción de mucina tras lesión conjuntival en monos.<sup>90</sup> El gefarnato incrementó la densidad de células PAS-positivas en conjuntiva de conejo y estimuló la secreción de glicoproteínas análogas de mucinas en cultivo de epitelio corneal de rata.<sup>91,92</sup> Un experimento in vivo en conejo mostró un resultado similar.<sup>93,94</sup>

El agente 15(S)-HETE, una molécula única, puede estimular la expresión de mucina MUC1 en el epitelio de la superficie ocular.<sup>95</sup> El 15(S)-HETE protegió la córnea en un modelo de lesión inducida por desecación en conejo, probablemente debido a la secreción de mucina.<sup>96</sup> Se ha demostrado que éste tiene efectos beneficiosos sobre la secreción, por el epitelio corneal de conejo, de glicoproteína análoga de mucina.<sup>97</sup> Otros estudios de laboratorio confirman el efecto estimulante del 15(S)-HETE.<sup>98-101</sup> Algunos de estos agentes pueden convertirse en modalidades terapéuticas clínicas en un futuro próximo.

Dos agonistas colinérgicos administrados oralmente, la pilocarpina y la cevimina, se han evaluado en ensayos clínicos para el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca asociada al síndrome de Sjögren (KCS). Pacientes que fueron tratados con pilocarpina a una dosis de 5 mg QID experimentaron una mejoría general significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo por “problemas oculares”, en su capacidad de acomodación los ojos durante la lectura, y en síntomas de visión borrosa comparados con pacientes tratados con placebo.<sup>102</sup> El efecto secundario más comúnmente observado para esta medicación fue la sudoración excesiva, que ocurrió en un 40% de los pacientes. Un 2% de los pacientes que consumían pilocarpina se retiró del estudio debido a efectos secundarios asociados al fármaco. Otros estudios han dado cuenta de la eficacia de la pilocarpina para los signos y los síntomas oculares de la KCS asociada al síndrome de Sjögren,<sup>103-105</sup> incluyendo un aumento de la densidad de células caliciformes conjuntivales tras 1 y 2 meses de terapia.<sup>106</sup>

La cevimina es otro agonista colinérgico oral que ha mejorado significativamente los síntomas de sequedad, la producción lagrimal acuosa y la enfermedad de la superficie ocular, comparado a un placebo, cuando se consume en dosis de 15 ó 30 mg TID.<sup>107,108</sup> Este agente puede tener menos efectos secundarios sistémicos adversos que la pilocarpina oral.

### D. Sustitutos biológicos de lágrimas

Pueden utilizarse fluidos biológicos de existencia natural (o sea, no farmacéuticos) como sustitutos de las lágrimas naturales. El uso de suero o saliva para este propósito se ha descrito en humanos. Normalmente no tienen conservantes. Cuando son de origen autólogo, carecen de antigenicidad y contienen varios factores epiteliotróficos, tales como factores de crecimiento, neurotrofinas, vitaminas, inmunoglobulinas, y proteínas de la matriz extracelular, involucrados en el mantenimiento de la superficie ocular. Los sustitutos biológicos de lágrimas mantienen la morfología y permiten la proliferación de las células epiteliales primarias de la córnea humana mejor que los preparados farmacéuticos de lágrimas.<sup>109</sup> Sin embargo, a pesar de las similitudes biomecánicas y bioquímicas, existen diferencias importantes

de composición con respecto a las lágrimas normales, que resultan de relevancia clínica.<sup>110</sup> Otros problemas prácticos conciernen la esterilidad y la estabilidad, siendo necesario un proceso de producción que conlleva un trabajo laborioso o una intervención quirúrgica (saliva) para llevar el sustituto natural de lágrimas a la superficie ocular.

### 1. Suero

El suero es el componente líquido de la sangre que queda tras la coagulación. Su uso tópico en la enfermedad de la superficie ocular fue muy popular por el prolífico trabajo de Tsubota a finales de la década de 1990.<sup>111</sup> Las aplicaciones prácticas y la evidencia publicada de la aplicación del suero autólogo se han revisado recientemente.<sup>112</sup> El uso de sangre y sus componentes como preparación farmacéutica en muchos países está restringido por las leyes nacionales. Para producir colirios de suero y utilizarlo en pacientes no hospitalizados, en algunos países podría exigirse la obtención de una licencia emitida por un organismo nacional apropiado. El protocolo utilizado para la producción de colirios de suero determina su composición y eficacia. Un protocolo optimizado para la producción se ha publicado recientemente.<sup>113</sup> Se han utilizado concentraciones entre 20% y 100% de suero. La eficacia parece ser dependiente de la dosis.

Debido a las variaciones significativas en las poblaciones de pacientes, los regímenes de producción y almacenamiento, y los protocolos de tratamiento, la eficacia de los colirios de suero en ojos secos varía sustancialmente en los diferentes estudios.<sup>113</sup> Tres estudios publicados, prospectivos y aleatorizados, con similares poblaciones de pacientes (predominantemente ojo seco asociado a enfermedad inmune, o sea, síndrome de Sjögren). Al comparar el suero al 20% con solución salina al 0,9%, aplicados 6 veces al día, Tananuvat y col. encontraron sólo una tendencia a la mejoría de los síntomas y signos del ojo seco,<sup>114</sup> mientras que Kojima y col describieron una mejoría significativa de las puntuaciones de los síntomas, el tiempo de ruptura de fluoresceína (FBUT), y la tinción con fluoresceína y rosa de bengala.<sup>115</sup>

Un ensayo clínico transversal prospectivo comparó colirios de suero al 50% con el lubricante comercial utilizado previamente por cada paciente. Los síntomas mejoraron en 10 de 16 pacientes, y los hallazgos obtenidos con citología demostraron una mejoría en 12 de 25 ojos.<sup>116</sup> Noda-Tsuruya y colaboradores encontraron que el suero autólogo al 20% mejoró significativamente el TFBUT, y redujo la tinción conjuntival con rosa de bengala y de la córnea con fluoresceína entre 1 y 3 meses tras la operación, en comparación al tratamiento con lágrimas artificiales, que no cambió estos parámetros.<sup>117</sup> Informes adicionales de tratamiento exitoso de los defectos epiteliales persistentes (donde el éxito se define más claramente como "cura del defecto") con suero autólogo, consolida la impresión de que ésta es una opción terapéutica valiosa para la enfermedad de la superficie ocular.<sup>118</sup>

### 2. Autotransplante de glándulas salivales

El transplante de glándulas salivales submandibulares es capaz de suplir la deficiencia de mucina y la fase de película lagrimal acuosa. Este procedimiento exige la colaboración entre un oftalmólogo y un cirujano maxilofacial. Con la

anastomosis microvascular apropiada, un 80% de los injertos sobrevive. En pacientes con falta absoluta de secreción lagrimal acuosa, los injertos de glándulas submandibulares viables, a largo plazo, proporcionan una mejoría significativa de la prueba Schirmer FBUT y de la tinción con rosa de bengala, así como la reducción de la incomodidad y de la necesidad de sustitutos farmacéuticos de lágrimas. Debido a la hiposmolaridad de la saliva, en comparación a las lágrimas, el exceso de lagrimación salival puede inducir un edema córneo microquístico, que es temporal pero puede conducir a defectos epiteliales.<sup>110</sup> De esta forma, esta operación está indicada sólo en enfermedad de ojo seco severo, de fase final, con una deficiencia absoluta de secreción acuosa (lagrimación en prueba de Schirmer de 1 mm o menos), un epitelio de superficie conjuntivizado, y dolor agudo persistente a pesar de oclusión puntal y aplicación de al menos cada hora de sustitutos de lágrimas sin conservante. Para este grupo de pacientes, este tipo de cirugía puede reducir sustancialmente la incomodidad, pero a menudo no tienen ningún efecto sobre la visión.<sup>119,120</sup>

### E. Terapia antiinflamatoria

La enfermedad o la disfunción de las glándula secretoras de lágrimas conduce a cambios en la composición lagrimal, tales como hiperosmolaridad, que estimula la producción de mediadores inflamatorios en la superficie ocular.<sup>31,121</sup> La inflamación a su vez causa la disfunción o desaparición de las células responsables de la secreción o la retención lagrimal.<sup>122</sup> La inflamación también puede iniciarse por el estrés crónico irritante (por ejemplo, lentes de contacto) y por enfermedad inflamatoria/autoinmune (por ejemplo artritis reumatoide). Independientemente del origen, puede establecerse un círculo vicioso de inflamación en la superficie ocular del ojo seco que conduce a la enfermedad de la superficie ocular. Basado en el concepto de que la inflamación es un componente clave de la patogénesis del ojo seco, la eficacia de un número de agentes antiinflamatorios para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco se ha evaluado en ensayos clínicos y en modelos animales.

#### 1. Ciclosporina

El potencial de la ciclosporina-A (CsA) para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco fue descrito inicialmente en perros que desarrollaron KCS de manera espontánea.<sup>123</sup> La eficacia terapéutica de la CsA para la KCS humana fue documentado en varios ensayos clínicos pequeños, de un solo centro, aleatorizado y a doble ciego.<sup>124,125</sup> La emulsión de CsA para el tratamiento de la KCS fue evaluada posteriormente en varios ensayos clínicos a gran escala, multicéntricos, aleatorizados y a doble ciego.

En ensayos clínicos de Fase 2, cuatro concentraciones de CsA (0,05%, 0,1%, 0,2%, ó 0,4%), administradas dos veces al día a ambos ojos de 129 pacientes durante 12 semanas, fue comparado al tratamiento con vehículo en 33 pacientes.<sup>126</sup> Se encontró que la CsA reducía significativamente la tinción conjuntival con rosa de bengala, la queratitis punteada superficial, y los síntomas de irritación ocular (sensación de arenilla, sequedad y escozor) en un subgrupo de 90 pacientes con KCS de moderada a aguda. Hubo una respuesta no asociada a la dosis; la CsA al 0,1% produjo la mejoría más

consistente en variables de medición objetivas, mientras que la CsA al 0,05% proporcionó la mejoría más consistente en los síntomas de los pacientes (Nivel I).

Dos ensayos clínicos independientes de Fase 3 compararon tratamientos dos veces al día con CsA al 0,05% ó 0,1% o un vehículo en 877 pacientes con forma moderada a aguda de la enfermedad de ojo seco.<sup>127</sup> Cuando los resultados de los dos ensayos de Fase 3 fueron combinados para el análisis estadístico, los pacientes tratados con CsA, al 0,05% ó 0,1%, mostraron una mejoría significativamente mayor ( $P < 0,05$ ) en dos signos objetivos de la enfermedad de ojo seco (tinción corneal con fluoresceína y valores de la prueba de Schirmer como anestesia), comparado a los tratados con vehículo. Un incremento en la puntuación de la prueba de Schirmer se observó en el 59% de los pacientes tratados con CsA, el 15% de los pacientes mostrando un incremento de 10 mm o más. En contraste, sólo un 4% de los pacientes tratados con vehículo exhibieron esta magnitud de cambio en sus puntuaciones de la prueba de Schirmer ( $P < 0,0001$ ).

El tratamiento con CsA al 0,05% también produjo mejorías significativamente superiores ( $P < 0,05$ ) en tres medidas subjetivas de la enfermedad de ojo seco (síntomas de visión borrosa, necesidad de lágrimas artificiales concomitantes, y respuesta global al tratamiento). No se observó efecto dosis-respuesta. Ambas dosis de CSA exhibieron un excelente perfil de seguridad sin efectos adversos sistémicos u oculares de significación, salvo síntomas de quemazón transitoria tras la instilación en 17% de los pacientes. los síntomas de quemazón se observaron en un 7% de los pacientes que recibieron el vehículo. No se detectaron concentraciones de CsA en la sangre de los pacientes tratados con CsA tópica durante 12 meses. La mejoría clínica observada con el tratamiento con CsA, estuvo acompañada de mejorías en otros parámetros de la enfermedad. Los ojos tratados tuvieron un incremento de aproximadamente 200% en la densidad de células caliciformes conjuntivales.<sup>128</sup> Además, hubo una expresión reducida de los marcadores de activación inmune (HLA-DR), marcadores de apoptosis (Fas), y la citoquina inflamatoria IL-6 por las células epiteliales conjuntivales.<sup>129,130</sup> Las cantidades de linfocitos T positivos a CD3, CD4 y CD8 en la conjuntiva, disminuyeron en los ojos tratados con ciclosporina, mientras que los ojos tratados con vehículo mostraron un incremento en el número de las células que expresan estos marcadores.<sup>131</sup> Tras el tratamiento con ciclosporina al 0,05%, hubo una reducción significativa en el número de células que expresan los marcadores de activación de linfocitos CD11a y HLA-DR, indicando una menor activación de linfocitos en comparación con los ojos tratados con vehículo.

Dos inmunofilinas adicionales, pimecrolimus y tacrolimus, se han evaluado en ensayos clínicos de KCS.

## 2. Corticosteroides

### a. Estudios clínicos

Los corticosteroides constituyen una terapia antiinflamatoria efectiva en la enfermedad de ojo seco. Se ha publicado evidencia de nivel I para un número de formulaciones de corticosteroides. En un estudio aleatorizado de 4 semanas, a doble ciego, en 64 pacientes con KCS y aclaramiento lagrimal tardío, se encontró que la suspensión oftálmica de etabonato de

loteprednol al 0,5% (Lotemax [Bausch and Lomb, Rochester, NY]), q.i.d., era más efectiva que su vehículo para mejorar algunos signos y síntomas.<sup>132</sup>

En un estudio aleatorizado y abierto de 4 semanas, en 32 pacientes con KCS, los pacientes que recibieron fluorometolona con sustitutos artificiales de lágrimas (ATS) experimentaron menores puntuaciones de la gravedad de los síntomas y menores tinciones con fluoresceína y rosa de bengala que los pacientes que recibieron ATS sola o ATS con flurbiprofeno.<sup>133</sup>

Un ensayo clínico prospectivo aleatorizado comparó la gravedad de los síntomas de irritación ocular y la tinción de la córnea con fluoresceína en dos grupos de pacientes, uno tratado con metilprednisolona sin conservante durante 2 semanas, seguida de oclusión puntal (Grupo 1), y el tratado sólo como oclusión puntal (Grupo 2).<sup>134</sup> Tras 2 meses, el 80% de los pacientes del Grupo 1 y el 33% de los pacientes del Grupo 2 manifestaron un alivio total de los síntomas de irritación ocular. La tinción de la córnea con fluoresceína fue negativa en 80% de los ojos del Grupo 1 y en 60% de los ojos del Grupo 2 después de 2 meses. No se observaron complicaciones asociadas a esteroides en este estudio.

También hay evidencia de nivel III disponible que apoya la eficacia de los corticosteroides. En un ensayo abierto no comparativo, se encontró que la suspensión oftálmica de metilprednisolona al 1%, sin conservantes y formulada extemporáneamente fue clínicamente efectiva en 21 pacientes con KCS asociada al síndrome de Sjögren.<sup>135</sup> En una revisión se afirmó que "...se han observado mejorías clínicas de la KCS tras terapia con agentes antiinflamatorios, incluyendo corticosteroides".<sup>136</sup>

En las Regulaciones Federales de los Estados Unidos, los corticosteroides oculares que reciben "denominación de clase" están indicados para el tratamiento "...de condiciones inflamatorias sensibles a esteroides de la conjuntiva palpebral y bulbar, la córnea y el segmento anterior del globo, tales como conjuntivitis alérgica, acné rosácea, queratitis punteada superficial, queratitis asociada a herpes zoster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infectivas seleccionadas, cuando el peligro inherente del uso de esteroides se acepta para obtener una disminución aconsejable del edema y la inflamación." Interpretamos que la KCS se incluye en esta lista de condiciones inflamatorias sensible a esteroides.<sup>137-140</sup>

### b. Investigación básica

Los corticosteroides son el agente antiinflamatorio estándar para numerosos estudios de investigación básica de la inflamación, incluyendo los tipos involucrados en la KCS. En un modelo murino experimental de ojo seco se observó que el corticosteroide metilprednisolona mantiene la integridad de la suavidad epitelial de la córnea y su función de barrera.<sup>141</sup> Esto se atribuyó a su capacidad de mantener la integridad de las estrechas uniones intercelulares del epitelio de la córnea y reducir la descamación de las células apicales epiteliales de la córnea.<sup>142</sup> Un estudio concomitante mostró que la metilprednisolona evitó un incremento de la proteína MMP-9 en el epitelio de la córnea, así como la actividad gelatinasa en el epitelio de la córnea y en las lágrimas como respuesta al ojo seco experimental.<sup>141</sup>

Actualmente se evalúan preparaciones de hormonas esteroides (andrógenos y estrógenos) en ensayos clínicos aleatorizados. En un ensayo de testosterona al 0,03%, aplicada tópicamente, se encontró que ésta incrementaba el porcentaje de pacientes que tenían las secreciones de las glándulas meibomianas con viscosidad normal, y que aliviaba los síntomas de incomodidad tras 6 meses de tratamiento en comparación con el vehículo.<sup>143</sup> Se observó que el TFBUT y el grosor de la capa lipídica se incrementaba en un paciente con KCS que fue tratado con andrógeno tópico durante 3 meses.<sup>144</sup> Se encontró que los síntomas de baja producción lagrimal y de irritación ocular se incrementaron tras el tratamiento con solución de 17 beta-estradiol durante 4 meses.<sup>145</sup>

### 3. Tetraciclinas

#### a. *Propiedades de las tetraciclinas y sus derivados*

##### 1) Propiedades antibacterianas

El efecto antimicrobiano de los análogos al tratamiento con tetraciclina oral (por ejemplo, minociclina, doxiciclina) se ha discutido previamente por Shine y col.,<sup>146</sup> Dougherty y col.,<sup>147</sup> y Ta y col.<sup>148</sup> Se establece la hipótesis de que una reducción de la flora bacteriana productora de exoenzimas lipolíticas<sup>146,148</sup> e inhibición de la producción de lipasa<sup>147</sup>, y una reducción de los productos de ruptura de los lípidos meibomianos<sup>146</sup>, puede contribuir a la mejoría de los parámetros clínicos en las enfermedades asociadas al ojo seco.

##### 2) Propiedades antiinflamatorias

Las tetraciclinas tienen propiedades tanto antiinflamatorias como antibacterianas que pueden hacerlas útiles para el manejo de las enfermedades inflamatorias crónicas. Estos agentes reducen la actividad de la colagenasa, la fosfolipasa A2, y varias metaloproteinasas de la matriz, y disminuyen la producción de interleuquina (IL)-1 y del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa en una amplia gama de tejidos, incluyendo el epitelio de la córnea.<sup>149-151</sup> A elevadas concentraciones, las tetraciclinas inhiben a las citoquinas y quimoquinas inducidas por exotoxina.<sup>152,153</sup>

##### 3) Propiedades antiangiogénicas

La angiogénesis, formación de nuevos vasos sanguíneos, ocurre en muchas enfermedades. Éstas incluyen las condiciones benignas (por ejemplo rosácea) y los procesos malignos (por ejemplo el cáncer). La minociclina y la doxiciclina inhiben la angiogénesis inducida por los tumores implantados en córnea de conejo.<sup>154</sup> El efecto antiangiogénico de la tetraciclina puede tener implicaciones terapéuticas en el proceso inflamatorio, acompañadas por la formación de nuevos vasos sanguíneos. Deben llevarse a cabo estudios bien controlados, tanto a nivel de laboratorio como de clínica, para investigar este potencial.<sup>155</sup>

#### b. *Aplicaciones clínicas de la tetraciclina*

##### 1) Acné rosácea

La rosácea, incluyendo sus manifestaciones oculares, es una enfermedad inflamatoria que ocurre principalmente en adultos, con su pico de gravedad en la tercera y la cuarta década de vida. Actualmente se recomienda tratar la rosácea con doxiciclina, minociclina, tetraciclina o eritromicina a largo plazo.<sup>156</sup> Estas recomendaciones pueden verse atenuadas por

ciertos informes recientes que indican que, en la mujer, el riesgo de desarrollo de cáncer de mama y de morbilidad del cáncer de mama se incrementa acumulativamente con el uso prolongado de antibióticos, incluyendo las tetraciclinas.<sup>157,158</sup> Otro estudio a gran escala no corroboró estos hallazgos.<sup>159</sup>

Las tetraciclinas y sus análogos son efectivas en el tratamiento de la rosácea ocular.<sup>160,161</sup> para la que una dosis de doxiciclina de uso único puede ser efectiva.<sup>162</sup> Además de los efectos antiinflamatorios de las tetraciclinas, su capacidad de inhibir la angiogénesis puede contribuir a su efectividad en las enfermedades asociadas a la rosácea. Los factores que promueven la angiogénesis incluyen la liberación, activada por proteasa, de factores angiogénicos almacenados en la matriz extracelular, la inactivación de inhibidores de los factores de crecimiento endotelial, y la liberación de factores angiogénicos a partir de macrófagos activados.<sup>155,163</sup>

Las tetraciclinas también inhiben la expresión de metaloproteinasas en la matriz, sugiriendo un fundamento para su uso en la rosácea ocular.<sup>164</sup> Aunque las tetraciclinas se han utilizado en el manejo de esta enfermedad, no se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados y controlados por placebo para evaluar su eficacia.<sup>153</sup>

##### 2) Blefaritis posterior crónica: Meibomianitis, disfunción de la glándula meibomio

La blefaritis crónica se caracteriza normalmente por inflamación de los párpados. Existen diversas formas de blefaritis crónica, incluyendo las causadas por estafilococo, seborreicas (individuales, combinación de seborreica y por estafilococo, seborreica con seborrea meibomiana, seborreica con meibomitis secundaria), meibomitis primaria, y otras, como las atópicas, psoriáticas y por infecciones fúngicas.<sup>165</sup> La disfunción de la glándula meibomio (MGD) ha sido asociada con aparente ojo seco por falta de secreción acuosa. Se ha observado que el uso de tetraciclina en pacientes con meibomianitis reduce la producción de lipasa por cepas de estafilococos sensibles y resistentes a la tetraciclina. Esta reducción de la producción de lipasa se ha asociado con la mejoría clínica.<sup>147</sup> Igualmente, se ha visto que la minociclina reduce la producción de diglicéridos y ácidos grasos libres en las secreciones meibomianas. Esto puede deberse a la inhibición de lipasa por el antibiótico o a un efecto sobre la flora ocular.<sup>146</sup> Un ensayo clínico aleatorizado y controlado de tetraciclina en la rosácea ocular comparó la mejoría de los síntomas en 24 pacientes tratados con tetraciclina doxiciclina.<sup>166</sup> En todos los pacientes, excepto uno, se observó una mejoría en los síntomas tras 6 semanas de terapia. Ningún grupo de placebo se incluyó en este ensayo.

Un ensayo transversal parcial, prospectivo, aleatorizado, a doble ciego y controlado por placebo, comparó el efecto de la oxitetraciclina para proporcionar un alivio sintomático de la blefaritis con o sin rosácea. Sólo un 25% de los pacientes con blefaritis sin rosácea respondió al antibiótico, mientras que el 50% respondió cuando ambas enfermedades estaban presentes.<sup>167</sup> En otro ensayo de 10 pacientes que presentaban tanto acné rosácea como meibomianitis concomitante, acné rosácea sin implicación ocular concomitante, o blefaritis seborreica, la administración de una dosis de 50mg/día durante dos semanas, seguido por 100mg diarios durante un periodo total de 3 meses, redujo significativamente la flora bacteriana

**Tabla 2.** Esquema de graduación de la gravedad del ojo seco

Nivel de seguridad del ojo seco	1	2	3	4*
Incomodidad, gravedad y frecuencia	Leve y/o episódico ocurre bajo estrés ambiental	Moderado episódico o crónico, con estrés o sin estrés	Agudo frecuente o constante sin estrés	Agudo y/o discapacitante y constante
Síntomas visuales	Ninguno o fatiga leve episódica	Molesto y/o episódico con limitación de actividad	Molesto, crónico y/o con limitación constante de la actividad	Constante y/o posiblemente discapacitante
Inyección conjuntival	Ninguna o leve	Ninguna o leve	+/-	+ / ++
Tinción conjuntival	Ninguna o leve	Variable	Moderada o marcada	Marcada
Tinción de la córnea (gravedad/ubicación)	Ninguna o leve	Variable	Central marcada	Erosiones puntales agudas
Signos de la córnea o las lágrimas	Ninguna o leve	Detritus leve, ↓ menisco	Queratitis filamentosa, aglutinación de mucus, ↑ detritus lagrimal	Queratitis filamentosa, aglutinación de mucus, ↑ detritus lagrimal, ulceración
Párpados/glándulas meibomianas	MGD variablemente presente	MGD variablemente presente	Frecuente	Triquiasis, queratinización, simblefaron
TFBUT (seg)	Variable	≤10	≤5	Inmediato
Puntuación de Schirmer (mm/5 min)	Variable	≤10	≤5	≤2

\*Debe tener signos Y síntomas. TFBUT: tiempo de ruptura lagrimal de fluoresceína MGD: disfunción de la glándula meibomio

Reimpreso con permiso de Behrens A, Doyle JJ, Stern L, y col. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:90-7

(P = 0,0013). La mejoría clínica se observó en todos los pacientes con meibomianitis.<sup>148</sup>

Debido a la mejoría observada en ensayos clínicos a pequeña escala de pacientes con meibomianitis, la Academia Americana de Oftalmología recomienda el uso crónico de doxiciclina o tetraciclina para el manejo de la meibomianitis.<sup>165</sup> Ensayos a mayor escala, aleatorizados y controlados por placebo, que evalúen la mejoría de síntomas en lugar de marcadores sustitutos, son necesarios para dilucidar la función de este antibiótico en el tratamiento de la blefaritis.<sup>153</sup> Los derivados de la tetraciclina (por ejemplo, minociclina, doxiciclina) se han recomendado como opciones de tratamiento para la blefaritis crónica debido a su alta concentración en los tejidos, bajo aclaramiento renal, vida media de larga duración, altos niveles de unión a proteínas del suero, y riesgo reducido de fotosensibilización.<sup>168</sup>

Algunos estudios han descrito los efectos beneficiosos de la minociclina y otros derivados de la tetraciclina (por ejemplo, doxiciclina) en el tratamiento de la blefaritis crónicas.<sup>146,147,168,169</sup> Algunos estudios han mostrado cambios significativos en los parámetros de la lágrima acuosa, tales como el volumen lagrimal y el flujo lagrimal, siguiendo el tratamiento con derivados de la tetraciclina (por ejemplo, minociclina). Un estudio también demostró una reducción de la producción de lágrima acuosa junto a la mejoría clínica.<sup>170</sup>

Un estudio prospectivo aleatorizado, publicado recientemente por Yoo Se y col. comparó diferentes dosis de doxiciclina en 150 pacientes (300 ojos) que padecían de disfunción crónica de la glándula meibomio, y que no

respondieron a la higiene de los párpados y a la terapia tópica durante más de 2 meses.<sup>171</sup> Toda la terapia tópica se interrumpió durante al menos 2 semanas antes de iniciar el estudio. Tras determinar el TFBUT y las puntuaciones de la prueba de Schirmer, los pacientes se dividieron en tres grupos: un grupo de dosis alta (doxiciclina, 200 mg, dos veces al día), un grupo de dosis baja (doxiciclina, 20 mg, dos veces al día) y un grupo control (placebo). Tras un mes de tratamiento se observó una mejoría del TFBUT, de las puntuaciones de Schirmer y de los síntomas. Tanto los grupos de dosis alta como baja mostraron una mejoría significativa del TFBUT tras el tratamiento. Esto implica que la terapia con altas dosis de doxiciclina (20 mg dos veces al día) puede ser efectiva en pacientes con disfunción crónica de la glándula meibomio.

### 3) Dosis y deguridad

La administración sistémica de las tetraciclinas se utiliza ampliamente por la capacidad de eliminar la inflamación y mejorar los síntomas de la meibomianitis.<sup>172,173</sup> El cronograma de dosificación óptimo no se ha establecido; sin embargo, se ha propuesto una variedad de regímenes de dosificación, incluyendo 50 ó 100 mg de doxiciclina una vez al día,<sup>174</sup> o una dosis inicial de 50 mg al día durante las primeras 2 semanas, seguido de 100 mg al día durante un periodo de 2,5 meses, de manera intermitente.<sup>146-148,170</sup> Otros han propuesto la administración de una dosis baja de doxiciclina (20 mg) para el tratamiento de la blefaritis crónica a largo plazo.<sup>171</sup> Los problemas de seguridad asociados a la terapia de tetraciclina oral a largo plazo, incluyendo minociclina, son bien conocidos.

**Tabla 3.** Menú de tratamientos para el ojo seco

Sustitutos artificiales de lágrimas
Geles/Ungüentos
Gafas con cámaras de humedad
Agentes antiinflamatorios (CsA tópica y corticosteroides, ácidos grasos omega-3)
Tetraciclinas
Tapones
Secretogogos
Suero
Lentes de contacto
Inmunosupresores sistémicos
Cirugía (AMT, cirugía de párpado, tarsorrafia, transplante MMySG)

AMT = transplante de membrana amniótica; MM = membrana mucosa; SG = glándula salival

Se han sugerido determinadas pautas para el uso de tetraciclina y sus derivados. Sin embargo, se debe considerar una opción segura basada en informaciones actuales sobre efectos potencialmente peligrosos del uso prolongado de antibióticos orales. Un estudio reciente sugirió que un ciclo de 100 mg de minociclina durante 3 meses podría ser suficiente para un control significativo de la meibomianitis, pues el control se siguió manteniendo durante al menos 3 meses tras el cese de la terapia.<sup>170</sup>

En un modelo experimental murino de ojo seco, se encontró que la doxiciclina aplicada de manera tópica preservaba la integridad y la función de barrera del epitelio de la córnea.<sup>141</sup> Ésta también preservaba la integridad de las estrechas uniones epiteliales de la córnea en los ojos secos, conduciendo a una marcada reducción de la descamación de las células apicales del epitelio de la córnea.<sup>142</sup> Los resultados se atribuyeron a corresponde a una reducción de la proteína MMP-9 en el epitelio de la córnea y a una reducción de la actividad gelatinasa en el epitelio de la córnea y las lágrimas.<sup>141</sup>

**F. Ácidos grasos esenciales**

Los ácidos grasos esenciales son necesarios para una buena salud. Su obtención debe realizarse a partir de fuentes alimenticias ya que los animales vertebrados no pueden sintetizarlos. Entre los ácidos grasos esenciales se encuentran 18 ácidos grasos de carbono omega-6 y omega-3. En la típica dieta occidental, se consumen entre 20-25 ácidos grasos omega-6 más que omega-3. Los ácidos grasos omega-6 son precursores del ácido araquidónico y de ciertos mediadores de lípidos proinflamatorios (PGE2 y LTB4). En contraste, ciertos ácidos grasos omega-3 (por ejemplo el EPA presente en el aceite de pescado) inhiben la síntesis de estos mediadores de lípidos y bloquean la producción de IL-1 y de TNF-alfa.<sup>175,176</sup>

Un efecto clínico beneficioso de los ácidos grasos omega-3 presentes en el aceite de pescado sobre la artritis reumatoide se ha observado en varios ensayos clínicos a doble ciego y controlados por placebo.<sup>177,178</sup> En un ensayo clínico prospectivo y controlado por placebo, sobre ácidos

**Tabla 4.** Recomendaciones de tratamiento por nivel de gravedad

**Nivel 1:**

- Educación y modificaciones ambientales/alimentarias
- Eliminación de medicaciones sistémicas lesivas
- Sustitutos de lágrimas artificiales, geles/ungüentos
- Terapia de párpados

**Nivel 2:**

*Si los tratamientos de nivel 1 son inadecuados, añadir:*

- Antiinflamatorios
- Tetraciclinas (para meibomianitis, rosácea)
- Tapones puntales
- Secretogogos
- Gafas con cámara de humedad

**Nivel 3:**

*Si los tratamientos de nivel 2 son inadecuados, añadir:*

- Suero
- Lentes de contacto
- Oclusión puntal permanente

**Nivel 4:**

*Si los tratamientos de nivel 3 son inadecuados, añadir:*

- Agentes antiinflamatorios sistémicos
- Cirugía (cirugía de párpado, tarsorrafia; transplante de membrana mucosa, glándula salival, membrana amniótica)

Modificado de: Directrices del Grupo internacional de expertos para el ojo seco<sup>185</sup>

grasos esenciales, el ácido gamma-linoléico administrado oralmente dos veces al día, produjo una mejoría significativa de los síntomas de irritación ocular y de la tinción con verde lisamina en la superficie ocular.<sup>179</sup> También se observó una reducción de la tinción conjuntival por HLA-DR.

**G. Estrategias ambientales**

Los factores que pueden reducir la producción lagrimal o aumentar la evaporación lagrimal, tales como el uso de medicaciones sistémicas anticolinérgicas (por ejemplo, antihistamínicos y antidepresivos) y los factores de estrés ambiental por desecación, deben minimizarse o eliminarse.<sup>180-182</sup> Las pantallas de vídeo deben situarse por debajo del nivel de los ojos para reducir la abertura interpalpebral, y se debe exhortar a los pacientes a descansar con los ojos cerrados cuando leen o trabajan con un PC.<sup>183</sup> Se recomienda un ambiente humedecido a fin de reducir la evaporación lagrimal. Esto es particularmente beneficioso en climas secos y grande alturas. Los lagofthalmos nocturnos pueden tratarse con el uso de gafas de natación, tapando con cinta los párpados cerrados, o por tarsorrafia.

**IV. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO**

Además del material que se ha presentado aquí, los miembros del subcomité revisaron los Patrones de prácticas recomendadas en ojo seco de la Academia americana de oftalmología y el Panel Delphi del Grupo internacional de expertos (ITF) sobre el tratamiento del ojo seco antes de

formular sus directrices de tratamiento.<sup>184,185</sup> El grupo favoreció el enfoque tomado por el ITF, que basó las recomendaciones de tratamiento en la gravedad de la enfermedad. Se formuló una modificación del esquema del ITF para la graduación de la gravedad, que contiene 4 niveles de gravedad de la enfermedad basados en signos y síntomas (Tabla 2). Los miembros del subcomité escogieron los tratamientos para cada nivel de gravedad a partir de un menú de terapias para las se habían presentado evidencias de efecto terapéutico (Tabla 3). Las recomendaciones de tratamientos por grado de gravedad se presentan en la Tabla 4. Debe tenerse en cuenta que los profesionales podrían modificar estas recomendaciones en base a perfiles de pacientes individuales y experiencia clínica. Las recomendaciones terapéuticas para enfermedades con gravedad de nivel 4, incluyen modalidades quirúrgicas para tratar o prevenir las complicaciones de la córnea con peligro para la vista. La descripción de estas terapias se sale del alcance de este informe.

**V. PREGUNTAS SIN RESPONDER Y DIRECCIONES FUTURAS**

Se han producido avances importantes en el tratamiento del ojo seco y de la enfermedad de la superficie ocular en las últimas dos décadas, incluyendo la aprobación por la FDA de la emulsión de ciclosporina como agente terapéutico para el tratamiento de la KCS en los Estados Unidos. Ha habido un incremento conmensurado del conocimiento relacionado con la patofisiología del ojo seco. Esto ha conducido a un cambio de paradigma en el manejo del ojo seco, desde la simple lubricación e hidratación de la superficie ocular con lágrimas artificiales a las estrategias que estimulan la producción natural de los constituyentes de las lágrimas, mantener la salud y la función de barrera del epitelio de la superficie ocular y del epitelio glandular para producir lágrimas. La experiencia preliminar en el uso de este nuevo enfoque terapéutico sugiere que la calidad de vida puede mejorarse para muchos pacientes con ojo seco, y que el inicio precoz de estas estrategias en el curso de una enfermedad, puede evitar las complicaciones del ojo seco que potencialmente pueden provocar ceguera. Es probable que las terapias futuras se enfoquen en la sustitución de los factores lagrimales específicos que desempeñan una función esencial en el mantenimiento de la homeostasis de la superficie ocular o en la inhibición de los mediadores inflamatorios claves que causan la muerte o la disfunción de las células secretoras de lágrimas. Para cumplir con estos objetivos serán necesarias investigaciones adicionales que identifiquen estos factores claves, y mejores pruebas de diagnóstico para medir con mayor precisión sus concentraciones en muestras minúsculas de fluido lagrimal. Además, pueden identificarse ciertos parámetros de la enfermedad que identifiquen si un paciente tiene una alta probabilidad de responder a una terapia en particular. Basado en el avance que se ha logrado y en el número de terapias que están en progreso, el futuro de la terapia para el ojo seco parece alentador.

**REFERENCIAS**

(Los códigos que aparecen entre paréntesis tras las referencias indican el nivel de evidencia, según se describe en la Tabla 1. CS = Estudio clínico; BS = Ciencia básica).

1. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Ophthalmic solutions, the ocular surface,

and a unique therapeutic artificial tear formulation. *Am J Ophthalmol* 1989;107:348-55 (BS1)

2. Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34:27-36 (CS2)

3. Schein O, Tielsch J, Munoz B, et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. *Ophthalmology* 1997;104:1395-1400 (CS2)

4. Nelson JD, Gordon JF. Topical fibronectin in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. Chiron Keratoconjunctivitis Sicca Study Group. *Am J Ophthalmol* 1992;114:441-7 (CS2)

5. Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988;7:71-81 (BS1)

6. Ubels J, McCartney M, Lantz W, et al. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. *Arch Ophthalmol* 1995;113:371-8 (BS1)

7. Green K, MacKeen DL, Slagle T, Cheeks L. Tear potassium contributes to maintenance of corneal thickness. *Ophthalmic Res* 1992;24:99-102 (BS1)

8. Holly F, Lemp M. Surface chemistry of the tear film: Implications for dry eye syndromes, contact lenses, and ophthalmic polymers. *Contact Lens Soc Am J* 1971;5:12-9 (BS2)

9. Perrigan DM, Morgan A, Quintero S, et al. Comparison of osmolarity values of selected ocular lubricants. ARVO 2004 poster session 449

10. Kaufman B, Novack GD. Compliance issues in manufacturing of drugs. *Ocul Surf* 2003;1:80-5

11. Albietsz J, Bruce A. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: Effect of preserved and nonpreserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001;22:8-18 (CS2)

12. Gasset AR, Ishii Y, Kaufman H, Miller T. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives. *Am J Ophthalmol* 1974;78:98-105 (BS1)

13. Wilson F. Adverse external effects of topical ophthalmic medications. *Surv Ophthalmol* 1979;24:57-88 (CS3)

14. Burstein N. Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles and preservatives. *Surv Ophthalmol* 1980;25:15-30 (CS3)

15. Burstein N. The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1985;104:402-9 (CS3)

16. Brubaker R, McLaren J. Uses of the fluorophotometer in glaucoma research. *Ophthalmology* 1985;92:884-90 (BS1)

17. Smith L, George M, Berdy G, Abelson M. Comparative effects of preservative free tear substitutes on the rabbit cornea: a scanning electron microscopic evaluation (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32 (Suppl):733 (BS1)

18. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J 2nd. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96:677-81 (BS2)

19. Lopez Bernal D, Ubels JL. Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier: effect of artificial tears and preservatives. *Curr Eye Res* 1991;10:645-56 (BS1)

20. Bernal DL, Ubels JL. Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium. *Cornea* 1993;12:115-20 (BS1)

21. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001;18:205-15 (CS1)

22. Tripathi BJ, Tripathi RC, Kolli SP. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. *Lens Eye Toxicity Res* 1992;9:361-75 (BS1)

23. Herrema J, Friedenwald J. Retardation of wound healing in the corneal epithelium by lanolin. *Am J Ophthalmol* 1950;33:1421 (CS3)

24. Nelson J, Drake M, Brewer J, Tuley M. Evaluation of physiologic tear substitute in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:453-7 (CS2)

25. Gilbard JP, Rossi SR. An electrolyte-based solution that increases corneal glycogen and conjunctival goblet-cell density in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1992;99:600-4 (BS1)

26. Lenton LM, Albietsz JM. Effect of carmellose-based artificial tears on the ocular surface in eyes after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1999;15(2 Suppl):S227-S231 (CS2)

27. Slomiany BL, Slomiany A. Role of mucus in gastric mucosal protection. *J Physiol Pharmacol* 1991; 42:147-61 (BS1)

28. Gilbard JP. Tear film osmolarity and keratoconjunctivitis sicca. *CLAO J* 1985;11:243-50 (CS1)

29. Gilbard J. Tear film osmolarity and keratoconjunctivitis sicca. Lubbock TX, Dry Eye Institute, 1986 (CS3)

30. Gilbard J, Carter J, Sang D, et al. Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology* 1984;91:1205-12 (BS1)

31. Luo L, Li D, Corrales R, Pflugfelder S. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 2005;31:186-93 (BS1)

32. Gilbard JP, Kenyon KR. Tear diluents in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1985;92:646-50 (CS2)

33. Holly F, Esquivel E. Colloid osmotic pressure of artificial tears. *J Ocul Pharmacol* 1985;1:327-36 (BS1)
34. Yancey PH: Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cryoprotectants in high osmolarity and other stresses. *J Exp Biol* 2005;208:2819-30 (BS2)
35. Holly F, Lemp M. Wettability and wetting of corneal epithelium. *Exp Eye Res* 1971;11:239-50 (BS1)
36. Hawi A, Smith T, Digenis G. A quantitative comparison of artificial tear clearance rates in humans using gamma scintigraphy (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31 (Suppl):517 (BS1)
37. Argueso P, Tisdale A, Spurr-Michaud S, et al. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:113-9 (BS1)
38. Versura P, Maltarello M, Stecher F, et al. Dry eye before and after therapy with hydroxypropylmethylcellulose. *Ophthalmologica* 1989;198:152-62 (CS3)
39. Simmons PA, Garrett Q, Xu S, et al. Interaction of carboxymethylcellulose with human corneal cells. ARVO 2006, E-Abstract 2759 (BS1)
40. Christiansen M, Cohen S, Rinehart J, et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res* 2004;28:55-62 (CS2)
41. Di Pascuale MA, Goto E, Tseng SC. **Sequential changes of lipid tear film after the instillation of a single drop of a new emulsion eye drop in dry eye patients.** *Ophthalmology* 2004;111:783-91 (CS2)
42. Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2005;82:594-601 (CS2)
43. Snibson GR, Greaves JL, Soper ND, et al. **Precorneal residence times of sodium hyaluronate solutions studied by quantitative gamma scintigraphy.** *Eye* 1990;4:594-602 (CS3)
44. Polack F, McNiece M. The treatment of dry eyes with NA hyaluronate (Healon). *Cornea* 1982;1:1333 (CS3)
45. Stuart JC, Linn JG. Dilute sodium hyaluronate (Healon) in the treatment of ocular surface disorders. *Ann Ophthalmol* 1985;17:190-2 (CS3)
46. DeLuise V, Peterson W. The use of topical Healon tears in the management of refractory dry-eye syndrome. *Ann Ophthalmol* 1984;16:823-4 (CS3)
47. Sand B, Marner K, Norn M. Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* 1989; 67:181-3 (CS3)
48. Nelson JD, Farris RL. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations a comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1988;106:484-7 (CS2)
49. Beetham WP. Filamentary keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1936;33:413-35 (CS1)
50. Foulds WS. Intracanalicular gelatin implants in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 1961;45:625-7 (CS2)
51. Freeman JM. The punctum plug: evaluation of a new treatment for the dry eye. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975;79:OP874-9 (CS2)
52. Tuberville AW, Frederick WR, Wood TO. Punctal occlusion in tear deficiency syndromes. *Ophthalmology* 1982;89:1170-2 (CS2)
53. Willis RM, Folberg R, Krachmer JH, et al. **The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs. A clinical and impression-cytological study.** *Ophthalmology* 1987;94:514-8 (CS2)
54. Gilbard JP, Rossi SR, Azar DT, Gray KL. Effect of punctal occlusion by Freeman silicone plug insertion on tear osmolarity in dry eye disorders. *CLAO J* 1989;15:216-8 (CS2)
55. Balaran M, Schaumberg DA, Dana MR. Efficacy and tolerability outcomes after punctal occlusion with silicone plugs in dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001;131:30-6 (CS1)
56. Baxter SA, Laibson PR. Punctal plugs in the management of dry eyes *Ocul Surf* 2004;2:255-65 (CS3)
57. Bartlett JD, Boan K, Corliss D, Gaddie IB. Efficacy of silicone punctal plugs as adjuncts to topical pharmacotherapy of glaucoma—a pilot study. Punctal Plugs in Glaucoma Study Group. *J Am Optom Assoc* 1996;67:664-8 (CS2)
58. Huang TC, Lee DA. Punctal occlusion and topical medications for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:151-5 (CS2)
59. Sugita J, Yokoi N, Fullwood NJ, et al. The detection of bacteria and bacterial biofilms in punctal plug holes. *Cornea* 2001;20: 362-5 (CS3)
60. Gerding H, Kupperts J, Busse H. Symptomatic cicatricial occlusion of canaliculi after insertion of Herrick lacrimal plugs. *Am J Ophthalmol* 2003;136:926-8 (CS3)
61. Lee J, Flanagan JC. Complications associated with silicone intracanalicular plugs. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2001;17:465-9 (CS3)
62. Paulsen F. The human lacrimal glands. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2003;170: III-XI,1-106 (BS1)
63. Yen MT, Pflugfelder SC, Feuer WJ. **The effect of punctal occlusion on tear production, tear clearance, and ocular surface sensation in normal subjects.** *Am J Ophthalmol* 2001;131:314-23 (CS2)
64. Tsubota K. The effect of wearing spectacles on the humidity of the eye. *Am J Ophthalmol* 1989;15:108:92-3 (BS2)
65. Tsubota K, Yamada M, Urayama K. Spectacle side panels and moist inserts for the treatment of dry-eye patients. *Cornea* 1994;13:197-201 (BS1)
66. Gresset J, Simonet P, Gordon D. Combination of a side shield with an ocular moisture chamber. *Am J Optom Physiol Opt* 1984;61:610-2 (CS3)
67. Savar DE. A new approach to ocular moisture chambers. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1978;15:51-3 (CS3)
68. Kurihashi K. Moisture aid during sleep for the treatment of dry eye: wet gauze eye mask. *Ophthalmologica* 1994;208:216-9 (CS3)
69. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1911-4 (CS2)
70. Korb DR, Greiner JV, Glonek T, et al. Effect of periocular humidity on the tear film lipid layer. *Cornea* 1996;15:129-34 (BS2)
71. Tsubota K, Hata S, Okusawa Y, et al. Quantitative videographic analysis of blinking in normal subjects and patients with dry eye. *Arch Ophthalmol* 1996;114:715-20 (BS1)
72. Maruyama K, Yokoi N, Takamata A, Kinoshita S. Effect of environmental conditions on tear dynamics in soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2563-8 (BS1)
73. Bacon AS, Astin C, Dart JK. Silicone rubber contact lenses for the compromised cornea. *Cornea* 1994;13:422-8 (CS3)
74. Pullum KW, Whiting MA, Buckley RJ. Scleral contact lenses: the expanding role. *Cornea* 2005;24:269-77 (CS3)
75. Tappin MJ, Pullum KW, Buckley RJ. Scleral contact lenses for overnight wear in the management of ocular surface disorders. *Eye* 2001;15(Pt 2):168-72 (CS3)
76. Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J, et al. Gas-permeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2000;130:25-32 (CS3)
77. Rosenthal P, Cotter JM, Baum J. Treatment of persistent corneal epithelial defect with extended wear of a fluid-ventilated gas-permeable scleral contact lens. *Am J Ophthalmol* 2000;130:33-41 (CS3)
78. Tauber J, Davitt WF, Bokosky JE, et al. Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea* 2004;23:784-92 (CS1)
79. Mundas MV, Novack GD, Allgood VE, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution: a P2Y(2) agonist in healthy subjects. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17:173-9 (CS1)
80. Murakami T, Fujihara T, Horibe Y, Nakamura M. Diquafosol elicits increases in net Cl<sup>-</sup> transport through P2Y2 receptor stimulation in rabbit conjunctiva. *Ophthalmic Res* 2004;36:89-93 (BS1)
81. Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A, et al. Regulation of MMP-9 in human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2001;73:449-59 (BS1)
82. Murakami T, Fujita H, Fujihara T, et al. **Novel noninvasive sensitive determination of tear volume changes in normal cats.** *Ophthalmic Res* 2002;34:371-4 (BS1)
83. Yerxa BR, Mundas M, Sylvester RN, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution, a P2Y2 agonist, in patients with mild to moderate dry eye disease. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1251-7 (BS2)
84. Fujihara T, Murakami T, Fujita H, et al. Improvement of corneal barrier function by the P2Y(2) agonist INS365 in a rat dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:96-100 (BS1)
85. Fujihara T, Murakami T, Nagano T, et al. **INS365 suppresses loss of corneal epithelial integrity by secretion of mucin-like glycoprotein in a rabbit short-term dry eye model.** *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:363-70 (BS1)
86. Yerxa BR, Douglass JG, Elena PP, et al. Potency and duration of action of synthetic P2Y2 receptor agonists on Schirmer scores in rabbits *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):261-5 (BS2)
87. Urashima H, Okamoto T, Takeji Y, et al. Rebamipide increases the amount of mucin-like substances on the conjunctiva and cornea in the N-acetylcysteine-treated in vivo model. *Cornea* 2004;23:613-9 (BS1)
88. Tanito M, Takanashi T, Kaidzu S, et al. Cytoprotective effects of rebamipide and carteolol hydrochloride against ultraviolet B-induced corneal damage in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:2980-5 (BS3)
89. Masuda K, Tokushige H, Ogawa T, et al. Effect of topical ecabet sodium on mucin levels in the tear fluid of patients with dry eye. *SERI-ARVO2003*.
90. Toshida H, Nakata K, Hamano T, et al. Effect of gefarnate on the ocular surface in squirrel monkeys *Cornea* 2002;21:292-9 (BS3)
91. Nakamura M, Endo K, Nakata K, Hamano T. Gefarnate increases PAS positive cell density in rabbit conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1320-3

- (BS3)**
92. Nakamura M, Endo K, Nakata K, Hamano T. Gefarnate stimulates secretion of mucin-like glycoproteins by corneal epithelium in vitro and protects corneal epithelium from desiccation in vivo. *Exp Eye Res* 1997;65:569-74 **(BS3)**
  93. Tshida H, Nakata K, Hamano T, et al. Gefarnate stimulates goblet cell repopulation following an experimental wound to the tarsal conjunctiva in the dry eye rabbit. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):353-7 **(BS 3)**
  94. Hamano T. Dry eye treatment with eye drops that stimulate mucin production. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:965-8 **(CS3)**
  95. Jumblatt JE, Cunningham L, Jumblatt MM. Effects of 15(S)-HETE on human conjunctival mucin secretion. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):323-7 **(BS1)**
  96. Gamache DA, Wei ZY, Weimer LK, et al. Corneal protection by the ocular mucin secretagogue 15(S)-HETE in a rabbit model of desiccation-induced corneal defect. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:349-61 **(BS2)**
  97. Jackson RS 2nd, Van Dyken SJ, McCartney MD, Ubels JL. The eicosanoid, 15-(S)-HETE, stimulates secretion of mucin-like glycoprotein by the corneal epithelium. *Cornea* 2001;20:516-21 **(BS2)**
  98. Azar RG, Edelhauser HF. Evaluation of the effects of 15(S)-HETE on corneal epithelial cells: an electrophysiological and cytochemical study. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506(Pt A):329-33 **(BS3)**
  99. Ubels JL, Aupperlee MD, Jackson RS 2nd, et al. Topically applied 15-(S)-HETE stimulates mucin production by corneal epithelium. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):317-21 **(BS2)**
  100. Gamache DA, Wei ZY, Weimer LK, et al. Preservation of corneal integrity by the mucin secretagogue 15(S)-HETE in a rabbit model of desiccation-induced dry eye. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):335-40 **(BS2)**
  101. Jumblatt JE, Cunningham LT, Li Y, Jumblatt MM. Characterization of human ocular mucin secretion mediated by 15(S)-HETE. *Cornea* 2002;21:818-24 **(BS3)**
  102. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan K, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren's syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:174-81 **(CS1)**
  103. Takaya M, Ichikawa Y, Yamada C, et al. Treatment with pilocarpine hydrochloride for sicca symptoms in Sjogren's syndrome. *Ryumachi* 1997;37:453-7 **(CS2)**
  104. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomised 12-week controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1204-7 **(CS2)**
  105. Papas AS, Sherrer YS, Charney M, et al. Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjogren's syndrome patients with oral pilocarpine: A randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study. *J Clin Rheumatol* 2004;4:169-77 **(CS1)**
  106. Aragona P, Di Pietro R, Spinella R, Mobicri M. Conjunctival epithelium improvement after systemic pilocarpine in patients with Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2006;90:166-70 **(CS2)**
  107. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, et al. Double-blind randomized placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46:748-54 **(CS1)**
  108. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol* 2004;138:6-17 **(CS1)**
  109. Geerling G, Daniels JT, Dart JK, et al. Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:948-56 **(BS1)**
  110. Geerling G, Honnicke K, Schroder C, et al. Quality of salivary tears following autologous submandibular gland transplantation for severe dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:45-52 **(BS1)**
  111. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5 **(CS2)**
  112. Geerling G, Hartwig D. Autologous serum eyedrops for ocular surface disorders, in Reinhard T, Larkin F (eds). *Cornea and external eye disease*. Berlin, Heidelberg, Springer, 2005, pp 2-19
  113. Liu L, Hartwig D, Harloff S, et al. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:706-14 **(BS1)**
  114. Tananuvat, N, Daniell M, Sullivan LJ, et al. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea* 2001;20:802-6 **(CS1)**
  115. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005;139:242-6 **(CS1)**
  116. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88:647-52 **(CS1)**
  117. Noda-Tsuruya T, Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Autologous serum eye drops for dry eye after LASIK. *J Refract Surg* 2006;22:61-6 **(CS1)**
  118. Schulze SD, Sekundo W, Kroll P. Autologous serum for the treatment of corneal epithelial abrasions in diabetic patients undergoing vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:207-11 **(BS1)**
  119. Geerling G, Sieg P, Bastian GO, Laqua H. Transplantation of the autologous submandibular gland for most severe cases of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1998;105:327-35 **(CS2)**
  120. Schroder, Sieg P, Framme C, et al. [Transplantation of the submandibular gland in absolute dry eyes. Effect on the ocular surface]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;219:494-501 **(CS2)**
  121. Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4293-301 **(BS1)**
  122. Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Desiccating stress induces T cell-mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 2006;176:3950-7 **(BS1)**
  123. Kaswan RL, Salisbury MA, Ward DA. Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca. A useful model for human keratoconjunctivitis sicca: treatment with cyclosporine eye drops. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1210-16 **(BS2)**
  124. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol* 1994;72:38-42 **(CS2)**
  125. Laibovitz RA, Solch S, Andriano J. Pilot trial of cyclosporin 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1993;12:315-23 **(CS1)**
  126. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease. A dose-ranging, randomized trial. *Ophthalmology* 2000;107:967-74 **(CS1)**
  127. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107:631-9 **(CS1)**
  128. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7 **(BS1)**
  129. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-5 **(BS1)**
  130. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, et al. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000;19:492-6 **(BS1)**
  131. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489-96 **(BS1)**
  132. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004;138:444-57 **(CS1)**
  133. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory drops on dry eye patients: A clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136:593-602 **(CS1)**
  134. Sainz de la Maza Serra SM, Simon Castellvi C, Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75:751-56 **(CS1)**
  135. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:811-6 **(CS3)**
  136. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004;137:337-42 **(CS3)**
  137. Anonymous. Certain ophthalmic antibiotic combination drugs for human use; Drug efficacy study implementation. *Fed Reg* 1982;47:21296
  138. Anonymous. Certain steroid preparations for ophthalmic and/or otic use. *Fed Reg* 1980a;45:57776-80
  139. Anonymous. Certain ophthalmic antibiotic combination drugs for human use; Drug efficacy study implementation. *Fed Reg* 1980b;45:57780-3
  140. Anonymous. Certain steroid preparations for ophthalmic or otic use. *Fed Reg* 1976;41:34340-2
  141. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2847-56 **(RS1)**
  142. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and

- doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83:526-35 (BS1)
143. Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, et al. A multicenter, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. ARVO 2006, E-Abstract 5608 (CS3)
  144. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001;37:209-12 (CS3)
  145. Sator MO, Joura EA, Golaszewski T, et al. Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:100-2 (CS2)
  146. Shine WE, McCulley JP, Pandya AG. Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. *Exp Eye Res* 2003;76:417-20 (CS2)
  147. Dougherty JM, McCulley JP, Silvany RE, et al. The role of tetracycline in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2970-5 (CS2)
  148. Ta CN, Shine WE, McCulley JP, et al. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. *Cornea* 2003;22:545-8 (CS2)
  149. Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, et al. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2544-57 (CS2)
  150. Li Y, Kuang K, Yerxa B, et al. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P2Y2(2) receptor agonists stimulate Cl(-) and fluid secretion. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C595-602 (BS1)
  151. Li DQ, Luo L, Chen Z, et al. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;82:588-96. Epub 2005 Oct 3 (BS1)
  152. Krakauer T, Buckley M. Doxycycline is anti-inflammatory and inhibits staphylococcal exotoxin-induced cytokines and chemokines. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3630-3 (BS1)
  153. Voils SA, Evans ME, Lane MT, et al. Use of macrolides and tetracyclines for chronic inflammatory diseases. *Ann Pharmacother* 2005;39:86-94 (CS3)
  154. Tamargo RJ, Bok RA, Brem H. Angiogenesis inhibition by minocycline. *Cancer Res* 1991;51:672-5 (BS1)
  155. Sapidin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications *J Am Acad Dermatol* 2006;54:258-65 (CS3)
  156. Habif TP. Clinical dermatology, 4th ed. St Louis: Mosby-Year Book, 2004, pp 162-89 (CS3)
  157. Velicer CM, Heckbert SR, Lampe JW, et al. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. *JAMA* 2004;291:827-35
  158. Velicer CM, Heckbert SR, Rutter C, et al. Association between antibiotic use prior to breast cancer diagnosis and breast tumour characteristics (United States). *Cancer Causes Control (Netherlands)* 2006;17:307-13
  159. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A. Use of antibiotics and risk of breast cancer. *Am J Epidemiology* 2005;161:616-9
  160. Macdonald A, Feiweil M. Perioral dermatitis: aetiology and treatment with tetracycline. *Br J Dermatol* 1972;87:315-9 (CS3)
  161. Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med* 1997;90:144-50 (CS3)
  162. Frucht-Pery J, Chayet AS, Feldman ST, et al. The effect of doxycycline on ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1989;107:434-5 (CS2)
  163. Wilkin JK. Rosacea. pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol* 1994;130:359-62 (BS1)
  164. Stone DU, Chodosh J. Oral tetracyclines for ocular rosacea: an evidence-based review of the literature. *Cornea* 2004;23:106-9 (CS1)
  165. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982;89:1173-80 (CS2)
  166. Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P. Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1993;116:88-92 (CS1)
  167. Seal DV, Wright P, Picker L, et al. Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995;79:42-5 (CS1)
  168. Hoeprich PD, Warshauer DM. Entry of four tetracyclines into saliva and tears. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;3:330-6 (BS1)
  169. Gulbenkian A, Myers J, Freis D. Hamster flank organ hydrolase and lipase activity. *J Invest Dermatol* 1980;75:289-92 (BS1)
  170. Aronowicz JD, Shine WE, Oral D, et al. Short term oral minocycline treatment of meibomianitis. *Br J Ophthalmol* 2006;90:856-60 (CS2)
  171. Yoo SE, Lee DC, Chang MH. The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:258-63 (CS2)
  172. Browning DJ, Proia AD. Ocular rosacea. *Surv Ophthalmol* 1986;31:145-58 (CS3)
  173. Esterly NB, Koransky JS, Furey NL, et al. Neutrophil chemotaxis in patients with acne receiving oral tetracycline therapy. *Arch Dermatol* 1984;120:1308-13 (BS1)
  174. Gilbard JP. The scientific context and basis of the pharmacologic management of dry eyes. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:475-84,v (CS3)
  175. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):343S-8S (BS2)
  176. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989;320:265-71 (BS1)
  177. James MJ, Cleland LG. Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:85-97 (CS3)
  178. Kremer JM. n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):349S-51S (CS1)
  179. Barabino S, Rolando M, Camicione P, et al. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea* 2003;22:97-101 (CS2)