
ESTUDIO CLÍNICO DEL TRATAMIENTO DE LA QUERATOCONJUNTIVITIS SECA CON CICLOSPORINA A.

M.T. Peña, F. García, M. Luera, D. Prandi, J. de la Fuente, J. Franch

R E S U M E N

Se ha realizado un estudio clínico de la aplicación de ciclosporina en colirio al 2 % durante dos años y medio, sobre 48 animales afectados de queratoconjuntivitis seca. Los resultados obtenidos se han visto ligados a diferentes factores como son: el valor inicial del test de Schirmer, el estado de la córnea y la etiología y evolución del proceso. En todo caso, su aplicación aumenta la producción de lágrimas de forma significativa y/o proporciona aumento del bienestar ocular por la disminución de la inflamación local, permitiendo eliminar o disminuir la administración concomitante de sustitutos de lágrimas.

Palabras clave: Queratoconjuntivitis seca; Ciclosporina A; Perro; Gato.

A B S T R A C T

We have performed a 2 years long clinical study on 2 % cyclosporine collyre administration on 48 dogs suffering from keratoconjunctivitis sicca.

Results are influenced by several factors, as Schirmer test initial values, corneal status, and the etiology and evolution of the disease. Anyway, 2 % cyclosporine collyre administration significantly increases tear secretion and/or benefits ocular status by reducing local inflammation, thus allowing to diminish or eliminate administration of tear substitutes.

Key words: Keratoconjunctivitis sicca; Cyclosporine A; Dog; Cat.

INTRODUCCIÓN.

Diversas enfermedades oftálmicas observadas en pequeños animales presentan etiologías inciertas y tratamientos poco satisfactorios en cuanto al control de la enfermedad y a la comodidad en su administración. Algunas de estas alteraciones son la queratoconjuntivitis seca, la queratitis superfi-

cial crónica, la infiltración linfoplasmocitaria de la membrana nictitante, el secuestro corneal del gato, la queratitis *punctata*... La ciclosporina A, utilizada desde hace muy poco tiempo en oftalmología, representa una buena alternativa para el tratamiento de todas estas alteraciones^(2,7,17). En el presente estudio analizamos los resultados obtenidos en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca con ciclosporina A en colirio al 2 %, durante dos años y medio.

Unidad de Cirugía. Facultad de Veterinaria.
Universidad Autónoma de Barcelona.
08193 Bellaterra. Barcelona.





Se denomina queratoconjuntivitis seca a la disminución o supresión de la secreción del componente acuoso de las lágrimas, como consecuencia de alteraciones en las glándulas lagrimales principal y/o accesoria. Dicha alteración consiste en una inflamación de las glándulas con posterior fibrosis, que imposibilita la recuperación funcional de las mismas.

La queratoconjuntivitis seca es una alteración muy común; su etiología es muy variada, tal y como aparece en la Tabla I. No obstante suele ser difícil identificar la causa concreta para cada proceso. De hecho, de los 48 casos que presentamos en este artículo, únicamente pudimos llegar al diagnóstico etiológico en cinco de ellos; uno producido por la administración crónica de sulfamidas (colitis ulcerosa), otro acompañado de diabetes mellitus y los otros tres a consecuencia de infecciones por el virus del moquillo.

El tratamiento debe ser de por vida, ya que en escasas ocasiones se han descrito curaciones del proceso, y en esos casos están siempre ligadas a etiologías medicamentosas. El tratamiento médico sustitutorio, así como el quirúrgico (transposición del conducto de Stenon), no son plenamente satisfactorios ya que, en el primero la posología es de varias veces al día en función de la gravedad y, en el segundo, la sustitución no es fisiológica y pueden aparecer alteraciones secundarias ligadas a la intervención quirúrgica⁽¹⁴⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS.

La ciclosporina A es un polipéptido cíclico de 11 aminoácidos procedente de los hongos *Tolypocladium inflatum* y *Cylindrocarpon lucidum*⁽¹⁵⁾. Es un potente inmunosupresor selectivo que actúa sobre los linfocitos T helper impidiendo su activación y proliferación. Con ello evita la producción de interleuquinas⁽¹⁰⁾ y la expresión de los antígenos de histocompatibilidad⁽¹¹⁾. Presenta la ventaja de no disminuir gravemente las defensas antimicrobianas del organismo y la posibilidad de su asociación con los corticoides. Tiene efectos inmunosupresores, antimicóticos, antiinflamatorios y antiparasitarios⁽¹⁰⁾.

La ciclosporina A es lipófila, inestable en contacto con la luz y precipita quedando adherida a las paredes cuando se utilizan recipientes de plástico para contenerla⁽⁴⁾.

Se comercializa únicamente en forma oral e intravenosa. Según diferentes autores^(1, 4, 20), el colirio debe prepararse obligatoriamente a partir de la solución oral y en condiciones de esterilidad,

Tabla I. Etiología de la queratoconjuntivitis seca en el perro^(3, 6, 8, 9, 20).

Congénita	Aplasia gl. lagrimal	
Hereditaria	Schnauzer enano,	Bull dog, Cocker americano
Adquirida	Traumatismos	Exéresis glándula Protusión globo Radiaciones Quemaduras
	Enfermedades sistémicas	Moquillo Diabetes Hipotiroidismo Hipovitaminosis A Insufici. estrogénica Parálisis n. facial
	Neurológica	
	Senil	
	Autoinmune	
	Infl. crónicas oculares	
	Sustancias medicamentosas	Sulfamidas Sulfadiacina... Antihistamínicos Antimuscarínicos Atropina... Anestésicos Halothano... B-bloqueantes Timolol... Psicótropos Neurolépticos

siguiendo la normativa farmacológica para la elaboración de colirios. El motivo para esta elección es el elevado contenido de alcohol (32,9 % v/v) y del tensioactivo cremophor EL, presentes en la solución intravenosa y que son altamente irritantes para el ojo. El preparado oral, en cambio, presenta únicamente un 12,5 % v/v de alcohol y el aceite de oliva como vehículo o excipiente⁽⁴⁾.

Según diferentes autores, la concentración de la ciclosporina para su uso oftálmico varía entre un 1 %^(1, 2, 13) y un 2 %^(12, 17, 20); algunos incluso recomiendan un inicio de la terapia al 2 % para ir disminuyendo al 1,5 o 1 % en función de los resultados obtenidos^(2, 7).

El preparado oral se presenta en una concentración del 10 %, por lo que deberemos diluirlo para su utilización. Para no variar la fórmula suele utilizarse el aceite de oliva como excipiente, ya que es componente mayoritario de la misma. El aceite debe ser neutro (grado de acidez inferior a 0,05) y estéril. Deberá eliminarse todo el alcohol posible de la fórmula, realizar un filtrado para evitar la presencia de partículas en suspensión y guardarlo en frascos de topacio, realizando todas las manipulaciones en el interior de una campana de flujo laminar que evite la contaminación⁽⁴⁾.

El único efecto colateral local de la ciclosporina es la irritación periocular, que se cree relacionada con el vehículo de disolución (aceite no neutralizado y/o aceite comercial o distinto al de oliva), o por una reacción al alcohol, presente en cantidad excesiva para la sensibilidad del globo ocular⁽²⁰⁾.

Hay que tener en cuenta que, una vez abierta la suspensión oleosa oral, presenta una estabilidad de un máximo de 2 meses⁽⁴⁾.





En veterinaria su uso mayoritario es en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca, ya que su empleo induce un aumento en la producción de lágrimas con aumentos significativos en los valores del test de Schirmer. El mecanismo mediante el cual se produce el estímulo es desconocido; no obstante parece ser consecuencia de la inmunosupresión conseguida, además de una cierta acción hormonal comentada por algunos autores^(9, 20).

El tratamiento inicial realizado en nuestra experiencia consiste en la administración de una terapia sustitutoria de lágrimas convencional y la administración concomitante de ciclosporina en colirio al 2 %, a razón de una gota tres veces al día. Se mira además el estado inicial de la córnea (úlceras, neovascularización, pigmentación) y la presencia o no de grandes cantidades de mucus para poder añadir al tratamiento colirios que controlen dichas alteraciones, como antibióticos o de N-acetilcisteína.

Se realizan revisiones a intervalos de 3-4 semanas para comprobar, mediante la realización de un test de Schirmer, la eficacia del tratamiento. El examen debe realizarse mientras el propietario todavía instila ciclosporina en el ojo, y en el tiempo comprendido entre las ocho horas siguientes a la última instilación. De no hacerlo así, la valoración realizada no será correcta, ya que la ciclosporina tiene su efecto máximo durante ese intervalo de tiempo y su acción está condicionada a la instilación crónica del fármaco. El cese de su administración supone la interrupción en la producción de lágrimas, pero la administración posterior hace volver rápidamente al nivel conseguido anteriormente^(3, 20).

Según diferentes autores^(3, 20), no debe desestimarse su eficacia hasta transcurridos 2-3 meses desde el inicio del tratamiento, ya que diferentes factores como el estado de las glándulas lagrimales y el grado de pigmentación corneal pueden influir en la velocidad de la respuesta.

Cuando se consigue un test de Schirmer con valores normales, se cesa el tratamiento concomitante de sustitutos de lágrimas y, posteriormente, puede intentarse la administración de ciclosporina al 2 % únicamente dos veces al día, controlando siempre la efectividad del tratamiento. Otra posibilidad es bajar además la concentración de ciclosporina al 1,5 % en dos aplicaciones al día, ya que, si con esta pauta se mantiene el nivel de producción de lágrimas normal, habríamos conseguido disminuir el coste del tratamiento, siempre agradecido por el propietario. No obstante, por la baja frecuencia de administración, el coste final es

similar al del tratamiento convencional.

Si el test de Schirmer aumenta sin llegar a valores normales puede espaciarse la terapia de sustitutos de lágrimas, haciendo que el tratamiento sea mucho más cómodo para el propietario del animal, y hacer controles posteriores para determinar si la producción de lágrimas sigue en aumento.

En muchos de los casos en los que la respuesta en cuanto a producción de lágrimas es nula, se sigue con la administración de ciclosporina, además de la terapia convencional (que no se habrá suprimido en ningún momento), ya que disminuye la irritación conjuntivo-corneal, disminuye la inflamación, vascularización y pigmentación, y proporciona un aumento importante del bienestar ocular⁽²⁰⁾.

RESULTADOS.

Los animales utilizados para el estudio son casos vistos en la consulta del Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Veterinaria de la U.A.B. (Barcelona) Hemos tratado 47 perros y un gato con queratoconjuntivitis seca durante dos años y medio, obteniendo resultados variables que pueden apreciarse en las Tablas II, III y IV.

Revisando los resultados del tratamiento con ciclosporina A al 2 % pudimos apreciar la relación existente entre el valor del Schirmer inicial y el

Tabla II. Resultados del tratamiento con ciclosporina A al 2 %. En la Tabla se relacionan los valores iniciales y finales del test de Schirmer.

	Schirmer inicial 0 mm bilat.	Schirmer inicial < 0 mm 20 + 1 gato
Buenos (Schirmer > 10 mm)	2	9
Regular (Schirmer 5-10 mm)	3	0
Malos (Schirmer < 5 mm)	13	

Tabla III. Relación entre el valor del test de Schirmer inicial y el tiempo de reacción al tratamiento con ciclosporina A al 2 %.

	Schirmer inicial 0 mm	Schirmer inicial > 0 mm 20 + 1 gato (44 %)
≤ 1 mes	1 (2 %)	4 (8 %)
1-2 meses	4 (8 %)	5 (11 %)
> 2 meses	3 (6 %)	0 (0 %)
No reacción	10 (21 %)	

Tabla IV. Relación entre la evolución de la enfermedad antes del tratamiento y el tiempo de respuesta al mismo.

	Larga evolución	Corta evolución 11 + 1 gato (27 %)
≤ 1 mes	10 (21 %)	4 (8 %)
1-2 meses	6 (6 %)	4 (8 %)
> 2 meses	4 (8 %)	5 (11 %)
No reacción	5 (11 %)	





resultado final tras el tratamiento, de modo que, cuando los valores iniciales del Schirmer son distintos a 0 mm, las posibilidades de éxito de la terapia aumentan.

Un 73 % de animales han respondido al tratamiento, expresado por un aumento en los valores del test de Schirmer. De ellos, un 48 % presentó buenos resultados, con un valor del test superior a los 10 mm y el otro 25 % un resultado que clasificamos como regular, con valores del test entre 5 y 10 mm. Es importante tener en cuenta que la totalidad del 27 % restante de animales que no respondieron al tratamiento, o que lo hicieron de manera insuficiente (Schirmer final inferior a 5 mm) pertenecen al grupo con un valor inicial del test de Schirmer igual a 0 mm.

Entre los animales que no respondieron, cinco fueron intervenidos con transposición del conducto de Stenon bilateral. Del resto, cuatro animales siguieron el tratamiento ya que, aunque no habían experimentado aumento en los valores del test, sí habían mejorado el aspecto de la córnea, bajando la pigmentación, el mucus y la irritación, y proporcionando al paciente un mayor bienestar ocular.

En la totalidad de los animales con buenas respuestas a la ciclosporina pudo espaciarse la dosificación a dos aplicaciones al día, en el 55 % de los casos, y una aplicación al día en el 45 % restante. Los animales con respuestas intermedias mantuvieron la pauta de ciclosporina tres veces al día sin administración concomitante de sustitutos de lágrimas en un 90 % de los casos, y con administración de sustitutos de una a dos veces al día, en el 5 % restante.

DISCUSIÓN.

Los animales afectados pertenecen a un amplio abanico de razas y edades. Aparecen animales de ambos sexos en proporciones similares, contrariamente a lo descrito por Kaswan⁽⁹⁾, que encuentra mayor predisposición en las hembras, relacionada con la esterilización.

Los resultados obtenidos en el tratamiento no están en función de la raza, edad, ni sexo, pero sí están relacionados con otras variables como son: el valor inicial del test de Schirmer, la evolución del proceso y el estado inicial del globo ocular (estado de la córnea y grado de producción de mucus), de acuerdo con lo relatado por Wilkie⁽²⁰⁾, que realiza el tratamiento de forma precoz, ya que obtiene mejores resultados cuando los valores del

test de Schirmer son superiores a 2 mm (respuesta en el 90-100 % de los casos con tratamiento precoz), mientras que tales resultados se dan en sólo el 59 % de los animales con Schirmer inicial entre 2 y 0 mm.

Olivero⁽¹³⁾ dice obtener un aumento superior a los 5 mm del test de Schirmer en el 86,4 % de los casos, sin especificar cuál fue el valor final del test. Añade que en el 72,7 % de los casos se aliviaron los síntomas con una administración mínima de lágrimas o sin ella, mientras que en un 9,1 % se seguían administrando las lágrimas de forma moderada-intensa. El autor une estos resultados para hablar de un 81,8 % de resultados satisfactorios; estos resultados son similares a los de nuestra experiencia, si añadimos al 73 % de animales en los que se daba muy poca o nada medicación sustitutoria cuatro animales (8 %) que continuaban el tratamiento por mejorar el aspecto del ojo, disminuir la vascularización, el mucus y la inflamación, proporcionando mayor bienestar ocular al animal, aunque persistiera la necesidad de administrar terapia sustitutoria.

Dean⁽³⁾ describe estudios en los que se conseguían mejorías de 5 mm del test de Schirmer en el 70 % de los animales tratados, sobre un total de 1.200 casos, y otro en el que el 50 % de los animales volvían a una secreción normal. Resultados por tanto esperanzadores y dentro de la línea de nuestro estudio.

De modo general, vemos que los mejores resultados se obtienen siempre en los pacientes con un test de Schirmer inicial mayor a 0 mm, donde obtenemos un 100 % de respuestas, bajando este porcentaje a sólo el 28 % en los animales con Schirmer 0 mm, resultados igualmente obtenidos por Morgan⁽¹²⁾.

Para Dean⁽³⁾ y Barnett⁽¹⁾, las posibilidades de éxito disminuyen con la evolución de la enfermedad, ya que aumentan las posibilidades de fibrosis de la glándula, salvo en las etiologías medicamentosas, con capacidad de respuesta durante mucho tiempo. Morgan⁽¹²⁾, en cambio, no encontró variación en sus resultados en relación con la duración de la enfermedad previamente a la administración de la ciclosporina. En nuestra experiencia, los porcentajes de fracasos con respecto al total de animales tratados son iguales en ambos grupos, sin embargo hay un ligero aumento del porcentaje de animales con buenas respuestas en el grupo tratado de forma precoz con respecto a los tratados tardíamente (véase Tabla IV). A nuestro parecer es posible que tales variaciones estén influenciadas por las etiologías de los casos, ya que, según éstas, la fibrosis glandular se produce más o menos rápi-





damente. Barnett⁽¹⁾ dice obtener mejores resultados en el tratamiento de las queratoconjuntivitis secas de origen idiopático o medicamentoso.

La pauta de administración del fármaco varía según los autores entre tres administraciones al día para disminuir a dos en el mantenimiento⁽¹²⁾, a dos administraciones al día⁽⁷⁾ o de una a dos administraciones al día⁽²⁰⁾. Nosotros preferimos iniciar el tratamiento con una pauta de tres veces al día, teniendo en cuenta que los picos máximos de acción del producto se producen aproximadamente a las 8 horas de la instilación, para lograr una estimulación máxima inicial, y disminuir luego a dos o incluso una vez al día como tratamiento de mantenimiento en función de los resultados.

En cuanto a la concentración del producto, hay autores que prefieren iniciar el tratamiento con ciclosporina al 2 % y bajar la concentración según los resultados⁽¹⁾, mientras que otros adoptan un sistema opuesto, aumentando la concentración del 1 al 2 % si no se observa respuesta al tratamiento^(12, 13). Nosotros preferimos el primer sistema, ya que en un principio nos parece importante detener el proceso inflamatorio de la glándula lo antes posible para reactivarla antes de que se fibrose, sobre todo si la patología que presenta es severa, y más aún si la evolución es prolongada.

La administración de ciclosporina tópica es además ventajosa con respecto a otros tratamientos

médicos, como la administración de pilocarpina tópica y/u oral, preconizada por Rubin⁽¹⁶⁾, que da lugar a irritación local, salivación, vómitos, diarreas, taquicardia, e incluso bloqueo cardíaco y edema pulmonar en las terapias prolongadas⁽¹⁶⁾. Además, presenta peores resultados en el estímulo de la secreción lagrimal⁽²⁰⁾. Tratamientos sustitutivos como el realizado con hialuronato sódico⁽¹⁹⁾ permiten dosificaciones espaciadas de incluso 1-2 administraciones/día, pero es un producto muy caro y proporciona una humidificación corneal peor que la conseguida por la ciclosporina, al ser esta última por un proceso más fisiológico⁽²⁰⁾.

CONCLUSIÓN.

La ciclosporina A en colirio al 2 % nos parece el mejor tratamiento hasta la fecha, para la queratoconjuntivitis seca ya que permite una reactivación de la secreción lagrimal proporcionando humidificación fisiológica, al tiempo que permite espaciar su administración hasta 1-2 veces al día, con la consiguiente comodidad para el propietario. No es, sin embargo, el tratamiento definitivo ya que no da lugar a la curación de la enfermedad (salvo en los casos de orígenes medicamentosos), y debe administrarse de forma permanente.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Barnett, K.C. Topical cyclosporine in the treatment of keratoconjunctivitis sicca, chronic superficial keratitis and episcleritis in the dog. Abstrat of the International Society of Veterinary Ophthalmology Congress. Roma. Italia. 34, septiembre 1992.
2. Bigelbach, A. Topical cyclosporine in the treatment of corticosteroid-resistant cases of chronic superficial keratitis and plasmoma. European society of veterinary ophthalmology meeting. Roma 24-25 septiembre 1992.
3. Dean, E. Diagnostic et traitement des insuffisances lacrymales. C.N.V.P.A. groupe GEMO, noviembre 1991.
4. Díaz, M., Planells, C. et al. Metodología de preparación del colirio y pomada de Ciclosporina A. Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. 1990.
5. Diehl, K.J., Roberts, S.M. Keratoconjunctivitis sicca in dogs associated with sulfonamide therapy: 16 cases (1980-1990). *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology*, 1(4): 276-281, 1991.
6. Hollingsworth, S.R. et al. Effect of topically administered atropine on tear production in dogs. *JAVMA* 200(10): 1481-1484, 1992.
7. Jackson, P.A., Kaswan, R.L. et al. Chronic Superficial Keratitis in Dogs: A Placebo Controlled Trial of Topical Cyclosporine Treatment. *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology*, 1(4): 269-275, 1991.
8. Jiménez, A., Barrera, R., Mañé, M.C. Queratoconjuntivitis seca en el perro. *Medicina Veterinaria* 8(2): 1991.
9. Kaswan, R.L., Salisbury, M.A., Lothrop, Jr. C.D. Interaction of age and gender on occurrence of canine keratoconjunctivitis sicca. *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology* 1(2): 93-97, 1991.
10. Lafferty, K.J., Bord, J.F., Holkin, P. Cyclosporine A (CSA): Models for the mechanism of action. *Transplant Proc* 15: 2242-2244, 1983.
11. Milton, A.D., Spencer, S.C., Fabre, J.W. The effects of ciclosporine on the induction of donor class I and class II MHC antigens in heart and kidney allografts in the rat. *Transplant* 42: 337-347, 1986.
12. Morgan, R.V., Abrams, K.L. Topical administration of cyclosporine for treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *JAVMA* 199(8): 1043-1046, 1991.
13. Olivero, D.K. et al. Clinical evaluation of 1 % cyclosporine for topical treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *JAVMA* 199(8): 1039-1042, 1991.
14. Peña, M.T., García, F.A. et al. Tratamiento de la queratoconjuntivitis seca. Poster I Jornadas Internacionales de la Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. 1991.
15. Ptacheinski, R.J., Burekart, G.J., Venkataramanan, R. Cyclosporine. Drug in tell. *Clin Pharm* 19(90), 1985.
16. Rubin, L.F., Aguirre, G. Clinical use of pilocarpine for keratoconjunctivitis sicca in dogs and cats. *JAVMA* 151(3): 313-320, 1967.
17. Salisbury, M.A., Pentlarge, V.P., Kaswan, R.L. Superficial punctate keratitis managed with topical cyclosporine. Transactions of the 19th annual scientific program of the american college of veterinary ophthalmologists. 6-8 octubre 1988. Las Vegas. Nevada.
18. Salisbury, M.A., Kaswan et al. Topical application of cyclosporine in the management of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *J Am An Hosp Asso* 26(3): 269-274, 1990.
19. Schadler, H.J. An alternative treatment for keratoconjunctivitis sicca. *Veterinary Medicine* 1145-1148, noviembre 1987.
20. Wilkie, D.A. Management of keratoconjunctivitis sicca in dogs. The Compendium of Small Animal Practice 58-63, enero 1993.

