

Eficacia de rebamipida 2%, suero autólogo y combinación de ambos en la mejoría de los síntomas oculares en ojo seco hiposecretor: estudio piloto cruzado, controlado, aleatorizado y abierto

Emiliano Facundo Ross^{a,b}, Alejandro Berra^b

^a Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Posadas, El Palomar, Buenos Aires, Argentina.

^b Laboratorio Traslacional de Inmunopatología & Oftalmología, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 10 de agosto de 2021.

Aprobado: 21 de septiembre de 2021.

Autor corresponsal

Dr. Emiliano Facundo Ross

Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Posadas

Av. Illia y Marconi

(B1684) El Palomar, Buenos Aires, Argentina

ross.e.facundo@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)

2021; 14(4): 210-218.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Número de aprobación del Comité de Ética Hospital Posadas:

055LuPe50/15

Número de identificación *clinical trials*: NCT03608761

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia de rebamipida 2%, del suero autólogo y su combinación para mejorar la puntuación del test de OSDI en pacientes con ojo seco hiposecretor.

Métodos: Estudio piloto cruzado de dos períodos, controlado, aleatorizado y abierto. Se incluyeron 42 ojos (21 sujetos). Se asignaron aleatoriamente las intervenciones: suero autólogo, rebamipida y tratamiento combinado. Se midieron: puntuación OSDI, tiempo de ruptura lagrimal (BUT), tinción con fluoresceína, tinción con rosa de bengala y test de Schirmer I.

Resultados: En los grupos de tratamiento con rebamipida y combinado la puntuación en el test de OSDI mostró diferencias significativas en la comparación basal-día 90 ($p < 0,01$). El grupo con suero autólogo no mostró diferencias. Cuando se compararon las terapias no se encontraron diferencias en el día 90. Con la terapia con rebamipida, la prueba de Schirmer I y rosa de bengala evidenciaron diferencias significativas entre los valores iniciales y los obtenidos el día 90 ($p < 0,05$). En el análisis por intención a tratar hubo diferencias significativas sólo con rebamipida en los puntajes OSDI basal-día 90 ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias entre los tratamientos para esta variable. El test de Schirmer y rosa de bengala con rebamipida presentaron diferencias significativas ($p < 0,05$).

Conclusiones: El tratamiento con rebamipida fue eficaz para mejorar los síntomas por ojo seco. En la terapia con rebamipida se encontró mejoría objetiva en el test de Schirmer y la tinción con rosa de bengala. Al tratarse de un estudio piloto los resultados deben observarse con cautela; serán necesarios estudios controlados y aleatorios para evaluar el efecto de la rebamipida en esta población.

Palabras clave: ojo seco, rebamipida, suero autólogo, síndrome de Sjögren.

Efficacy of rebamipide 2%, of an autologous serum and of a combination of both at improving the ocular symptoms of hyposalivation dry eye: a randomized open crossover controlled pilot study

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy of rebamipide 2%, of an autologous serum and of the combination of both at improving OSDI scores in patients with hyposalivation dry eye.

Methods: A randomized open crossover controlled pilot study including 42 eyes (21 subjects) who were randomized to treatment with autologous serum (AS), rebamipide (R) and combined therapy (ASR). Efficacy was evaluated in terms of OSDI score, tear break up time (BUT), fluorescein staining, rose bengal staining and Schirmer I test.

Results: Per-protocol-analysis in therapies with R and ASR: OSDI scores evidenced significant differences when baseline values were compared with those obtained on day 90 ($p < 0.01$), unlike AS, which showed no differences. When therapies were compared, no differences were found on day 90. With R therapy, Schirmer I test and rose bengal evidenced significant differences between baseline values and those obtained on day 90 ($p < 0.05$). Intent-to-treat analysis revealed significant differences only with R in OSDI score at baseline vs day 90 ($p < 0.05$). However, no differences between therapies were found for this variable, while there were significant differences for R with Schirmer test and rose bengal ($p < 0.05$).

Conclusions: Treatment with rebamipide was efficacious at improving the symptoms of dry eye.

With R therapy there was an objective improvement in the results obtained with Schirmer test and rose bengal. Since this was a pilot study, results should be appreciated with caution; randomized controlled trials will be required to evaluate the effect of rebamipide on this population.

Key words: dry eye, rebamipide, autologous serum, Sjögren syndrome.

Eficácia de rebamipida 2%, soro autólogo e uma combinação de ambos na melhora dos sintomas oculares no olho seco hipossecrator: um estudo piloto aberto, randomizado, controlado e cruzado

Resumo

Objetivo: avaliar a eficácia da rebamipida a 2%, do soro autólogo e sua combinação para melhorar a pontuação do teste OSDI em pacientes com olho seco hipossecrator.

Métodos: estudo piloto cruzado de dois períodos, controlado, randomizado e aberto. 42 olhos (21 sujeitos) foram incluídos. As intervenções foram distribuídas aleatoriamente: soro autólogo, rebamipida e tratamento combinado. Os seguintes dados foram medidos: pontuação OSDI, tempo de quebra de lágrima (BUT), coloração com fluoresceína, coloração com rosa bengala e teste de Schirmer I.

Resultados: Nos grupos de rebamipida e de tratamento combinado, a pontuação do teste OSDI mostrou diferenças significativas na comparação da linha de base no dia 90 ($p < 0,01$). O grupo com soro autólogo não apresentou diferenças. Quando as terapias foram comparadas, não foram encontradas diferenças no dia 90. Com a terapia com rebamipida, o teste de Schirmer I e a rosa de bengala mostraram diferenças significativas entre os valores iniciais e os obtidos no dia 90 ($p < 0,05$). Na análise de intenção de tratar, houve diferenças significativas apenas com rebamipida nas pontuações OSDI no dia inicial 90 ($p < 0,05$). Não foram encontradas diferenças entre os tratamentos para esta variável. O teste de Schirmer e rosa bengala com rebamipida mostraram diferenças significativas ($p < 0,05$).

Conclusões: O tratamento com rebamipida foi eficaz na melhora dos sintomas de olho seco. Na terapia com rebamipida, a melhora objetiva foi encontrada no teste de Schirmer e na coloração com rosa bengala. Por se tratar de um estudo piloto, os resultados devem ser vistos com cautela; estudos randomizados controlados serão necessários para avaliar o efeito da rebamipida nesta população.

Palavras-chave: olho seco, rebamipida, soro autólogo, síndrome de Sjögren.

Introducción

El síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica autoinmune, se puede presentar de forma primaria entre 1:100 y 1:1000¹ y de forma secundaria asociado a otras enfermedades reumáticas en hasta un 30% aproximadamente².

La infiltración de la glándula lagrimal por linfocitos provoca la disminución progresiva de la secreción lagrimal basal y refleja³ ocasionando una disminución de los componentes acuosos y tróficos como: el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-AB), la vitamina A, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), la fibronectina, el factor de crecimiento tipo insulina 1, los neuropéptidos como la sustancia P, entre otros⁴⁻⁵. Todos ellos regulan la proliferación, la diferenciación y la maduración de las células epiteliales de la superficie ocular²⁻³. Estos factores tróficos se encuentran presentes también en el suero pero en diferentes concentraciones⁶⁻⁷.

A medida que la enfermedad avanza, la sequedad, los síntomas como picazón, sensación de cuerpo extraño, enrojecimiento ocular y fluctuación en la agudeza visual tienen un impacto negativo en los pacientes y sus habilidades para llevar a cabo las tareas habituales⁸. Pueden afectar distintos aspectos de la vida cotidiana de estos pacientes y ocasionar una disminución en la calidad de vida⁹.

Por sus propiedades, el suero autólogo es el tratamiento de elección para el ojo seco hiposecretor moderado o severo. Sin embargo, sus efectos beneficiosos desaparecen inmediatamente luego de suspender su aplicación¹⁰. Existen algunas situaciones que contraindican su utilización como infecciones

virales (HIV, hepatitis B y C), anemias severas y antecedentes de enfermedades oncológicas.

Los epitelios corneal y conjuntival expresan mucinas de superficie del tipo MUC1, MUC4 y MUC16 que se concentran en los micropliegues de las células epiteliales indemnes¹¹. Las células caliciformes también secretan mucinas solubles y otras formadoras de gel, como la MUC5AC. Todas ellas interactúan entre sí y con otros componentes de la película lagrimal para mantener su estabilidad. En el ojo seco hiposecretor, la cantidad de mucinas se ve afectada, así como la distribución y su glicosilación¹². Es por este motivo que el rol de estas mucinas atrajo la atención de aquellos que buscan nuevos tratamientos para el ojo seco¹³.

La rebamipida, al igual que el suero autólogo, induce en las células del epitelio córneo-conjuntival el aumento de la expresión de los genes de las mucinas de superficie¹⁴⁻¹⁶. También estimula la producción y liberación de la MUC-5AC — mucina soluble— en la película lagrimal¹⁵.

Materiales y métodos

Se trató de un estudio piloto cruzado de dos períodos, controlado, aleatorizado y abierto. Todos los procedimientos fueron realizados conforme con los principios contenidos en la declaración de Helsinki y las normas nacionales vigentes para la investigación en seres humanos. Se obtuvo el consentimiento informado de todas las participantes.

Población estudiada: se incluyeron 21 mujeres (42 ojos) derivadas al consultorio de superficie ocular (fig. 1).

Las pacientes tenían diagnóstico de síndrome de Sjögren según criterios ACR-EULAR 2016. Además, debían cumplir al menos con tres de los siguientes criterios oftalmológicos: tiempo de ruptura lagrimal (BUT) menor a 7 segundos en alguno de los ojos; test de Schirmer I sin anestesia menor a 10 mm en 5 minutos en ambos ojos; puntuación de tinción con fluoresceína de 4 o más en ambos ojos y puntuación de tinción con rosa de bengala de 4 o más en ambos ojos; y uno o más signos/síntomas de ojo seco.

Se excluyeron a aquellas que presentaban antecedentes de cirugía de la superficie ocular menor

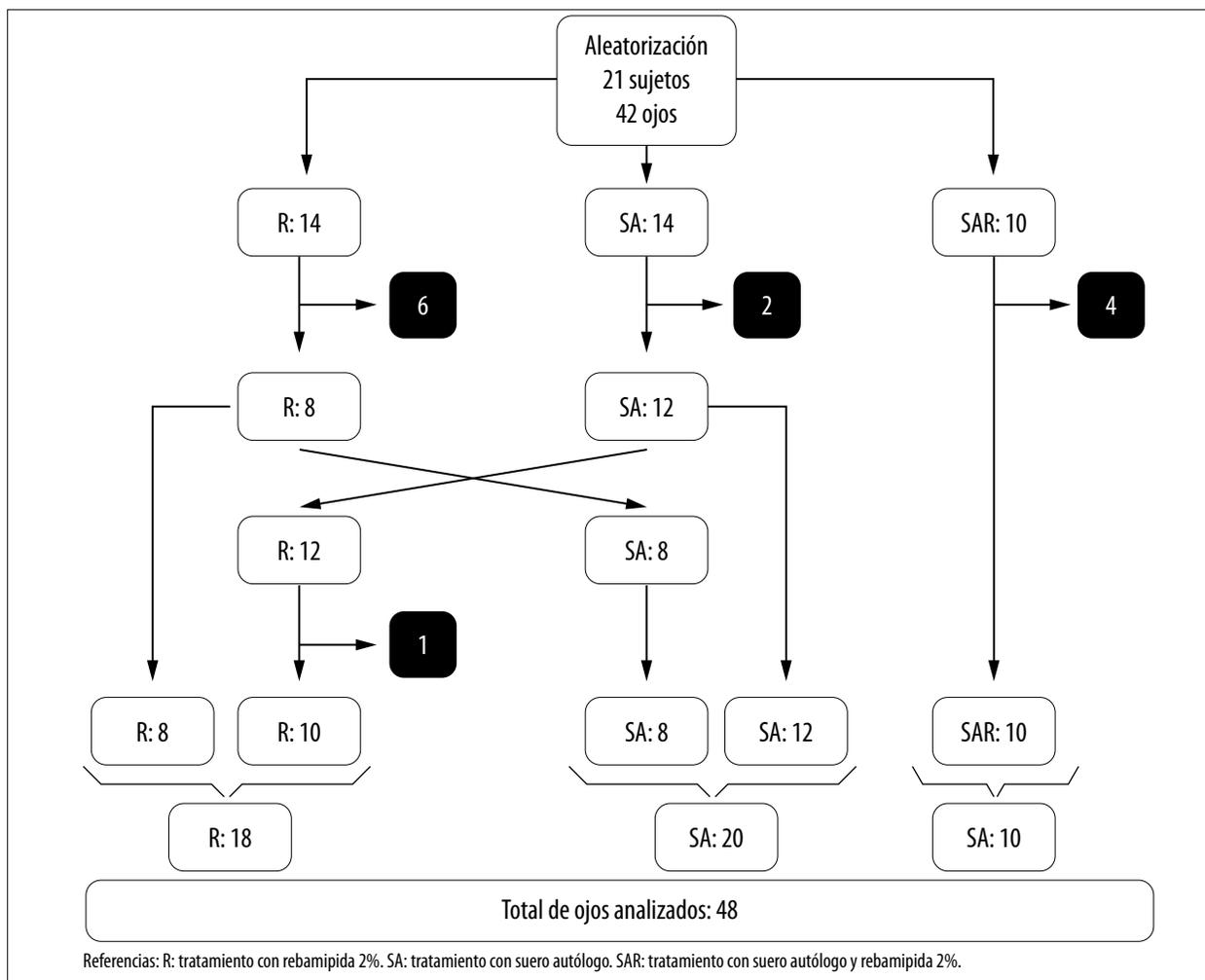


Figura 1. Recorrido de los pacientes durante el estudio.

a un año; uso de gotas de forma crónica, como por ejemplo para glaucoma; enfermedades del segmento anterior como penfigoide ocular cicatricial; colocación de *punctung plug* en uno o ambos puntos lagrimales inferiores; serología positiva para hepatitis B, hepatitis C y HIV; infección conjuntival y/o corneal activa; y aquellas pacientes que estuvieran participando de otro estudio de investigación.

Evaluación de los efectos: para la evaluación de los efectos se utilizaron pruebas diagnósticas habituales en la evaluación clínica de pacientes con ojo seco en el siguiente orden.

Cuestionario para evaluar síntomas oculares: se le entregó a cada participante un cuestionario OSDI (*ocular surface disease index*) para medir la

repercusión de los síntomas por sequedad ocular en la vida diaria. La escala de puntuación comprende valores entre 0 y 100; valores más elevados indican mayor sintomatología y discomfort e indirectamente implica peor estado de la superficie ocular. El cuestionario está validado para su uso en español y es confiable para establecer la severidad de los síntomas y correlaciona con la alteración de otras variables utilizadas en la evaluación de la superficie ocular como el BUT o la tinción con rosa de bengala¹⁷.

Evaluación oftalmológica: test de Schirmer I: se colocó una tira estéril graduada en la unión del tercio medio y externo del párpado inferior de cada ojo. Se registraron los milímetros hume-

decidos luego de 5 minutos. *Tinción con fluoresceína*: se colocó una gota de colorante al 0,25% (Farmacia Magister, Argentina) en cada fondo de saco y se evaluó la superficie corneal en lámpara de hendidura con filtro azul de cobalto. Se utilizó la escala del National Eye Institute/Industry Workshop para establecer la puntuación¹⁸. *Tiempo de ruptura lagrimal (BUT)*: se colocó una gota de fluoresceína y se midió el tiempo transcurrido en segundos entre el último parpadeo y la aparición de la primera disrupción en la película lagrimal. Se registró el promedio de tres determinaciones de cada ojo. *Tinción con rosa de bengala*: se colocó una gota de anestesia tópica (proparacaína clorhidrato 0,5%, Anestalcon, Laboratorios Alcon Argentina) y luego de un minuto se instiló 1 gota de rosa de bengala 1% (Farmacia Magister, Argentina) en cada fondo de saco. Dos minutos después se cuantificó la tinción según la escala del National Eye Institute/Industry Workshop¹⁸.

Al realizar las pruebas en ambos ojos en todas las visitas se presentó a cada ojo como unidad de análisis.

Procedimiento: se conformaron tres grupos de 7 sujetos cada uno: grupo rebamipida (GR), grupo suero autólogo (GSA) y grupo mixto (GSAR).

Dos semanas antes de comenzar con el tratamiento asignado se instruyó a las participantes que suspendieran las gotas que utilizaban como tratamiento para el ojo seco. Se les indicó a todas ellas lubricante ocular carboximetil-celulosa sódica al 1% (AUCIC® 1%, Laboratorio Poen, Argentina) cuatro veces al día. Durante este período, el servicio de hemoterapia del Hospital Posadas preparó el suero autólogo para las participantes asignadas a este grupo.

Finalizado el período de lavado de dos semanas, las participantes comenzaron a recibir sus respectivos tratamientos: el grupo GR recibió rebamipida 2% suspensión oftálmica (receta magistral formulada por Laboratorios Poen Argentina, sin presentación comercial) 4 veces al día. El grupo GSA recibió suero autólogo al 50% (diluido con solución salina estéril 0.9) 6 veces al día. El grupo GSAR recibió rebamipida y suero autólogo 4 veces al día con separación de 30 minutos una de otra. A todas las participan-

tes que recibieron rebamipida se les indicó que previamente a la instilación agitaran el gotero durante un minuto aproximadamente.

Inmediatamente terminado el primer ciclo de intervención de 90 días, se realizó un segundo período de lavado con el objetivo de minimizar cualquier influencia o efecto de arrastre del primer ciclo de tratamiento.

Con la intención de aumentar el tamaño de la muestra se procedió a realizar el entrecruzamiento de los grupos GR y GSA; de esta forma las pacientes recibieron el tratamiento contrario al de inicio (ver figura 1) de igual tiempo de duración. Los controles y las determinaciones de las diferentes variables se realizaron en los días 0, 30 y 90 por el mismo oftalmólogo en todos los casos. El grupo mixto (GSAR) no realizó cruzamiento.

Resultados

Se incluyeron 21 sujetos, el recorrido que realizaron las participantes se observa en la figura 1. Las características de la muestra al inicio del estudio se presentan en la tabla 1.

Cuatro sujetos del grupo rebamipida y dos sujetos que recibían el tratamiento combinado abandonaron el estudio. Estas pacientes refirieron sensación de ardor y quemazón ocular. Dos sujetos además alegaron mal sabor en la boca luego de la instilación. En todos los casos, las molestias cedieron inmediatamente al suspender la medicación. No se constataron efectos adversos graves. En el grupo tratado con suero autólogo no se presentaron efectos adversos.

Se consideró como *end point* primario el puntaje obtenido en los cuestionarios OSDI: para cada grupo de tratamiento se evaluó el comportamiento de la variable a lo largo de los 90 días de tratamiento y entre grupos al día 90 de tratamiento en ambos ciclos. En las pacientes tratadas con rebamipida encontramos diferencias significativas entre los puntajes iniciales con mediana 41 (rango intercuartílico 25/75: 27-55) y los puntajes al final del tratamiento con mediana de 34 (RIC 25/75: 22-46) ($p < 0,01$). En el grupo que recibió tratamiento combinado

Tabla 1. Valores al inicio del tratamiento. Medición basal.

VARIABLE	TRATAMIENTO 1		TRATAMIENTO 2	TRATAMIENTO 3
	Rebamipida n=7		Suero autólogo n=7	Rebamipida + suero autólogo n=7
Edad media (desvío estándar)	54,14 (10,8)		62,71(8,06)	48,71(11,59)
Sjögren primario (casos)	3(42,9)		1(14,3)	1(14,3)
Sjögren secundario (casos)	4(57,1)		6(85,7)	6(85,7)
OSDI mediana (RIC 25-75)	50(40-65)		67(56-75)	35(27-58)
BUT mediana (RIC 25-75)	OD	5(5-7)	4(4-6)	5(4-6)
	OI	5(5-6)	5(4-7)	4(3-5)
SCH mediana (RIC 25-75)	OD	3(1-6)	3(2-7)	3(1-4)
	OI	3(1-6)	4(2-7)	3(1-4)
FLU mediana (RIC 25-75)	OD	4(4-9)	4(2-6)	7(4-10)
	OI	5(4-6)	5(2-7)	9(6-10)
RO mediana (RIC 25-75)	OD	9(7-11)	12(9-16)	11(11-13)
	OI	10(7-11)	10(8-15)	12(9-14)

Referencias: OSDI: ocular *surface disease index* (índice de enfermedad de la superficie ocular). RIC: rango intercuartil. BUT: tiempo de ruptura lagrimal. SCH: test de Schirmer. FLU: test de fluoresceína. RO: rosa de bengala. OI: ojo izquierdo. OD: ojo derecho.

las diferencias entre los registros basales con mediana de 52 (RIC 25/75: 26-69,5) y el día 90 con mediana de 21 (RIC 25/75: 16-26) también fueron significativas ($p < 0,01$). En el grupo tratado con suero autólogo hubo diferencias clínicas pero no alcanzaron la significancia (tabla 2).

Los resultados obtenidos para el test de Schirmer en el GR fueron significativos, presentando una mediana basal de 3 (RIC 25/75) y al final del tratamiento fue de 5,5 ($p < 0,01$). En el mismo grupo, la tinción con rosa de bengala presentó diferencias significativas entre el día 0-90 y día 30-90 (mediana basal de 9,5, día 30 mediana de 9 y día 90 mediana de 7,5) ($p < 0,05$). En la tabla 2 se presenta el resultado del test de Friedman y su respectivo análisis pos-hoc mostrando los pares significativos.

No se encontraron diferencias significativas entre los tres tratamientos para la variable OSDI.

Se realizó la comparación de la puntuación de la variable OSDI basal del primer ciclo contra la puntuación basal del segundo ciclo para ambos tratamientos; para evaluar efecto *carry on* o de arrastre utilizamos el test de Wilcoxon para muestras relacionadas:

Para el grupo tratado con rebamipida:

OSDI día 0 vs día 0: GR orden 1 y luego cruzo a GSA 2 ($p=0.068$)

OSDI día 0 vs día 90: GR orden 1 y luego cruzo a GSA 2 ($p=0.068$)

Para el grupo tratado con suero autólogo:

OSDI día 0 vs día 0: GSA orden 1 y luego cruzo a GR orden 2 $p=0.08$

OSDI día 0 vs día 90: GSA orden 1 y luego cruzo a GR orden 2 $p=0.43$

Los resultados mostraron que no hubo efecto de arrastre al cambiar de un tratamiento al otro.

Discusión

La rebamipida es un derivado de la quinolinona (Otsuka Pharmaceutical) que se utiliza en Japón y otros países asiáticos como tratamiento de la gastritis y úlceras gástricas desde 1990. Protege la mucosa gástrica mediante la estimulación de la síntesis de prostaglandinas endógenas y posee actividad antiinflamatoria¹⁹. En la superficie ocular induce un aumento de la expresión de los genes de las mucinas de superficie en las células epiteliales¹⁴⁻¹⁶ y estimula la producción y liberación de la MUC-5AC en la película lagrimal¹⁵.

Tabla 2. Análisis por protocolo de variables de resultado principales. Comparación entre instancias de evaluación según tratamiento.

TEST	Tratamientos	Evaluación basal	Día 30 de tratamiento	Día 90 de tratamiento	Pv
OSDI Me (1Q-3Q)	Rebamipida	41 (27-55)	38(25-50)	34(22-46)	<0,01
	Suero autólogo	53(38-68)	42,20(29-55)	31(22-40)	0,19
	Rebamipida + Suero autólogo	52(26-69,5)	30(16,5-40)	21(16-26)	<0,01
BUT Me (1Q-3Q)	Rebamipida	6(5,75-6,25)	6(5-7)	6(5-7)	0,61
	Suero autólogo	5(4-6)	4,5(4-5,75)	4(3-6)	0,07
	Rebamipida + suero autólogo	5(4-5,25)	5(4-6)	6,5(4-7)	0,28
SCHIRMER Me (1Q-3Q)	Rebamipida	3(1,75-6)	4(1,75-7,25)	5,5(3-8)	<0,05
	Suero autólogo	4(3-6,75)	4(2,25-7)	4(2-5)	0,53
	Rebamipida + suero autólogo	2,5(1-4)	1(1-3)	2(1-5,5)	0,16
FLUORESCINA Me (1Q-3Q)	Rebamipida	4(3-5)	3,5(2-6)	3,5(2,75-4,5)	0,41
	Suero autólogo	4(2-5,75)	4(2-5)	4(2-5)	0,82
	Rebamipida + suero autólogo	6,5(4,75-10,25)	6,5(5-9)	6(4-8,25)	0,84
ROSA DE BENGALA Me (1Q-3Q)	Rebamipida	9,5(7,75-11,25)	9(6,75-11,25)¥	7,5(5-10)¥	0,04
	Suero autólogo	10(8-13,5)	9,5(9-11,75)	11,5(7-12,75)	0,49
	Rebamipida + suero autólogo	12(10,75-14,25)	10(6,75-12,5)	10,5(7,75-13,75)	0,29

Referencias: OSDI: *ocular surface disease index* (índice de enfermedad de la superficie ocular). BUT: tiempo de ruptura lagrimal. Me: mediana. (1Q-3Q): primer cuartil, tercer cuartil. Pv: p valor. ¥: diferencias significativas entre pares. Prueba de Conover.
 Grupo rebamipida: n=9
 Grupo suero autólogo: n=10
 Grupo tratamiento combinado: n=5

En el grupo tratado con rebamipida los puntajes obtenidos en los cuestionarios OSDI fueron decreciendo en los sucesivos controles en los tres aspectos o dimensiones evaluados por el cuestionario: los síntomas, la funcionalidad y la influencia de factores externos. Las pacientes refirieron disminución de la sensación de cuerpo extraño, del dolor ocular y de las molestias con la luz (fotofobia). Las respuestas también fueron favorables en el segundo aspecto: la funcionalidad. El poder retomar la lectura o las actividades manuales fue lo que se manifestó con mayor frecuencia durante los controles.

Estos resultados son alentadores, ya que la mejoría de los síntomas tiene impacto en confort visual de las pacientes¹⁷. Kinoshita y colaboradores obtuvieron resultados similares en el grupo tratado con rebamipida¹². Los autores observaron que los síntomas oculares —sensación de cuerpo extraño o dolor ocular— mejoraron en el grupo tratado con

esta droga al igual que otras variables objetivas como la tinción con fluoresceína o rosa de bengala.

En la comparación entre tratamientos al día 90 no se encontraron diferencias significativas para los puntajes obtenidos en las encuestas.

En el GSAR los puntajes obtenidos en los cuestionarios al final del ciclo de tratamiento también fueron menores con respecto al basal. En este caso no se cuenta a la fecha con publicaciones que hayan evaluado el efecto conjunto de ambos tratamientos.

La rebamipida también fue efectiva en la recuperación de la superficie ocular; esto se ve reflejado en la disminución de los escores de tinción con rosa de bengala. Otros autores encontraron resultados similares¹². Hori *et al.* mostraron que las mucinas formaban una barrera que evitaba la tinción de la superficie ocular con rosa de bengala en condiciones de integridad del epitelio¹⁴. En contraste con esto, se observó en cultivos celulares en monocapa, en los que no hay expresión de mucinas superficiales ni

solubles, presencia de tinción con rosa de bengala. En base a estos hallazgos los autores plantearon que la falta de tinción con rosa de bengala constituía una forma indirecta de evaluar la integridad de las mucinas¹⁴. En este estudio, a pesar de que la tinción conjuntival y corneal no desapareció completamente, las pacientes refirieron mejoría de los síntomas.

Con respecto del test de Schirmer, la rebamipida mostró cambios estadísticamente significativos al finalizar el período de 90 días de tratamiento. En este aspecto, algunos autores no encontraron diferencias significativas¹². Al igual que lo reportado previamente en la mayoría de las investigaciones, no se hallaron indicios que sugiriesen estímulo a la secreción lagrimal por los tratamientos implementados que justifiquen el aumento en las determinaciones del test de Schirmer I.

Al analizar los resultados obtenidos en cada tratamiento a lo largo del ciclo de intervención, se observó en el grupo tratado con rebamipida que los valores obtenidos en las encuestas OSDI, en el test de Schirmer y en la tinción con rosa de bengala presentaban cambios estadísticamente significativos al final del ciclo de tratamiento de 90 días, pero no en períodos más cortos.

En relación con la población accesible, al inicio fue de 65 pacientes, pero sólo 21 cumplieron con los criterios de inclusión (fig. 1). Al contar con un número de pacientes relativamente bajo, se decidió realizar un estudio piloto con el propósito futuro de estimar un tamaño de muestra adecuado que permita inferir las diferencias reales entre los tres tratamientos, y se optó por un diseño cruzado, ya que presentaba la ventaja de maximizar la cantidad de unidades de análisis con la misma cantidad de pacientes.

Finalmente, registrar los datos de cada ojo de forma individual permitió considerar a cada ojo como unidad de análisis aumentando el tamaño de la muestra.

Para evitar el efecto de arrastre o influencia de los efectos del primer tratamiento sobre los resultados de la segunda fase, se realizó un segundo período de lavado de dos semanas de duración inmediatamente finalizado el tratamiento asignado a los grupos GSA y GR. La ausencia de

efecto de arrastre se comprobó mediante el test de Wilcoxon para muestras pareadas (en todos los casos $p > 0,05$).

Limitaciones del estudio: sospechamos que la pérdida de pacientes podría deberse a la intolerancia a la rebamipida. Las principales quejas fueron ardor y quemazón ocular y mal sabor en la boca. Estas pérdidas fueron de 4 integrantes en el grupo GR y 2 integrantes en el grupo de tratamiento combinado.

La dificultad para el seguimiento, sobre todo en los grupos que hicieron cruce de tratamiento, fue otra de las limitaciones. Para intentar minimizar la pérdida de participantes se citó a un grupo de 7 pacientes por semana para conseguir adherencia al tratamiento.

Creemos que la fortaleza del estudio radica en que los datos obtenidos mostraron resultados que aportan evidencia de la eficacia de la rebamipida para lograr mejoría de los síntomas del ojo seco hiposecretor. Este efecto podría ser beneficioso para aquellas pacientes en las que el suero autólogo está contraindicado o no tienen acceso a las instituciones públicas que lo preparan o no pueden afrontar el elevado costo de preparación en entidades privadas. Debido a sus propiedades antiinflamatorias y de secreción, que favorecen la liberación de mucinas que estabilizarían el film lagrimal, consideramos que esta droga podría utilizarse también en el ojo seco evaporativo.

Por último, al tratarse de un estudio piloto llevado a cabo en una población heterogénea, los resultados deben observarse con cautela y se necesitarán ensayos clínicos controlados y aleatorizados para establecer el verdadero efecto de la rebamipida en esta población.

Conclusión

Existió mejoría de los síntomas oculares en los grupos tratados con rebamipida evaluada mediante el cuestionario OSDI. En la comparación entre tratamientos, la variable OSDI no presentó diferencias significativas.

En el grupo GR, los resultados obtenidos en el test de Schirmer y la tinción con rosa de bengala también mostraron mejoría con respecto

del basal. Al tratarse de un estudio piloto, los resultados deben observarse con cautela. Serán necesarios estudios controlados y aleatorizados para evaluar el efecto de la rebamipida en esta población.

Los resultados obtenidos abren posibilidades terapéuticas en aquellos pacientes que no pueden recibir tratamiento con suero autólogo. Al momento de elegir el tratamiento más adecuado se deben considerar también otros factores externos a los pacientes, como la poca disponibilidad de instituciones públicas que preparen el suero y el costo de este tratamiento en entidades privadas.

Referencias

1. Witte T. Sjögren-Syndrom. *Z Rheumatol* 2019; 78: 511-517.
2. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U *et al.* The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 354-361.
3. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA *et al.* TFOS DEWS II tear film report. *Ocul Surf* 2017; 15: 366-403.
4. Beylerian M, Lazaro M, Magalon J *et al.* Collyres de sérum autologue: traitement à long-terme dans le syndrome sec oculaire. *J Fr Ophtalmol* 2018; 41: 246-254.
5. Xiao X, He H, Lin Z *et al.* Therapeutic effects of epidermal growth factor on benzalkonium chloride-induced dry eye in a mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 191-197.
6. Semeraro F, Forbice E, Nascimbeni G *et al.* Effect of autologous serum eye drops in patients with Sjögren syndrome-related dry eye: clinical and in vivo confocal microscopy evaluation of the ocular surface. *In Vivo* 2016; 30: 931-938.
7. Higuchi A. Autologous serum and serum components. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: DES121-DES129.
8. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ *et al.* Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea* 2012; 31: 472-478.
9. Liu KC, Huynh K, Grubbs J Jr., Davis RM. Autoimmunity in the pathogenesis and treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 403.
10. Tsubota K, Goto E, Fujita H *et al.* Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 390-395.
11. Woodward AM, Argüeso P. Expression analysis of the transmembrane mucin MUC20 in human corneal and conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 6132-6138.
12. Kinoshita S, Oshiden K, Awamura S *et al.* A randomized, multicenter phase 3 study comparing 2% rebamipide (OPC-12759) with 0.1% sodium hyaluronate in the treatment of dry eye. *Ophthalmology* 2013; 120: 1158-1165.
13. Moon I, Kang HG, Yeo A *et al.* Comparison of ocular surface mucin expression after topical ophthalmic drug administration in dry eye-induced mouse model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018; 34: 612-620.
14. Hori Y. Secreted mucins on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: DES151-DES156.
15. Kase S, Shinohara T, Kase M, Ishida S. Effect of topical rebamipide on goblet cells in the lid wiper of human conjunctiva. *Exp Ther Med* 2017; 13: 3516-3522.
16. Shimazaki-Den S, Dogru M, Higa K, Shimazaki J. Symptoms, visual function, and mucin expression of eyes with tear film instability. *Cornea* 2013; 32: 1211-1218.
17. Gomes JAP, Santo RM. The impact of dry eye disease treatment on patient satisfaction and quality of life: a review. *Ocul Surf* 2019; 17: 9-19.
18. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995; 21: 221-232.
19. Arimoto A, Kitagawa K, Mita N. Effect of rebamipide ophthalmic suspension on signs and symptoms of keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome patients with or without punctal occlusions. *Cornea* 2014; 33: 806-811.