

**RESULTADOS CLÍNICOS DEL TRATAMIENTO DE OJO  
SECO MODERADO A SEVERO CON INSULINA TÓPICA**

**AUTOR:**

**Juliana Palacio Varona**

Universidad El Bosque, facultad de medicina, división de posgrados y formación  
avanzada, programa de especialización medico quirúrgica en oftalmología

Bogotá, Mayo 2024

## **PÁGINA DE IDENTIFICACIÓN**

**Universidad:** Universidad el Bosque

**Facultad:** Facultad de medicina, división de posgrados y formación avanzada, programa de especialización medico quirúrgica en Oftalmología

**Título de la investigación:** Resultados clínicos del tratamiento de ojo seco moderado a severo con insulina tópica

**Instituciones participantes:** Universidad el Bosque, Hospital Simón Bolívar

**Tipo de investigación:** trabajo de grado posgrado médico quirúrgico

**Investigador principal:** Juliana Palacio Varona

Residente de Oftalmología. Universidad el Bosque

Teléfono: 3166201901

Correo: [jpalaciov@unbosque.edu.co](mailto:jpalaciov@unbosque.edu.co)

**Asesor temático:** Christian Armando Laverde Cubides

Medico oftalmólogo supra especialista en córnea y segmento anterior, medico institucional del Hospital Simón Bolívar, departamento de oftalmología

Teléfono: 311 2236929

Correo: [cristianlaverdec@gmail.com](mailto:cristianlaverdec@gmail.com)

**Asesor epidemiológico y metodológico:** Fernando Yaacov Peña

Médico oftalmólogo, epidemiólogo. Universidad el Bosque

Teléfono: 313 3948606

Resultados clínicos del tratamiento de ojo seco moderado a severo con insulina tópica

Palacio J.

Correo: [ojosalud@gmail.com](mailto:ojosalud@gmail.com)

**Asesor bioestadístico:** Carlos Eduardo Gomez Zuñiga

Asesor Bioestadístico. Universidad el Bosque

Teléfono: 319 2021616

Correo: [cgomezz@unbosque.edu.co](mailto:cgomezz@unbosque.edu.co)

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## Agradecimientos

Al hospital Simón Bolívar por ser mi principal centro de practica y autorizarme la realización del proyecto y a la Universidad el Bosque por brindarme toda la guía y herramientas académicas para su estructuración

A la farmacéutica laboratorio Tecnoquímicas por la donación de los Carmelub tears utilizados en la preparación de la insulina.

Dedicatoria:

A mi mamá y a mi hermana; porque si se nos desborona el mundo entre las tres lo reconstruimos.

Al Dr Laverde; quien desde el día uno me acompañó, apoyo y luchó conmigo todas las batallas. Gracias por enseñarme más que solo oftalmología, por ser más que mi docente, ser mi amigo.

## GUÍA DE CONTENIDOS

Resumen .....	1
Abstract.....	2
1. Introducción.....	3
2. Marco teórico.....	6
3. Problema del estudio (Justificación científica).....	11
<i>Pregunta de investigación:</i> .....	11
4. Justificación o relevancia del proyecto.....	12
5. Estado del arte .....	14
6. Objetivos.....	18
<i>6,1 Objetivo general</i> .....	18
<i>6,2 Objetivos específicos</i> .....	18
7. Metodología.....	19
<i>7.1 Tipo y diseño general del estudio</i> .....	19
<i>7.2 Periodo de estudio:</i> .....	19
<i>7.3 Población:</i> .....	19
<i>7.4 Muestra:</i> .....	19
<i>7.5 Criterios de inclusión:</i> .....	20
<i>7.6 Criterios de exclusión:</i> .....	20

<i>Procedimiento para la recolección de la información</i> .....	23
8. Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos y animales .....	25
<i>8.1 Conflicto de interés:</i> .....	26
9. Organigrama .....	27
10. Cronograma .....	28
11. Presupuesto .....	29
12. Plan de análisis de los resultados.....	30
13. Resultados.....	31
14. Discusión .....	37
15. Conclusiones.....	41
16. Referencias bibliográficas .....	42
17. Anexos .....	46
<i>17,1 Instrumentos de recolección de información</i> .....	46
<i>17,2 Carta de aprobación Comité de ética en investigación de la Subred Integrada de Servicios de Salud Norte y del hospital Simón Bolívar</i> .....	47



## LISTA DE GRAFICAS

Gráfica 1: <i>Sistema de clasificación Oxford, tomado de DEWS 2007</i> .....	9
Gráfica 2: <i>Organigrama</i> .....	27
Gráfica 3: <i>Formulario para recolección de datos</i> .....	46
Gráfica 4: <i>Proyecto con código SNCEI-180- Ojo seco, acta de aprobación número 70 del 22 de febrero de 2023- extraordinaria</i> .....	47

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1: <i>Variables</i> .....	20
Tabla 2: <i>Cronograma</i> .....	28
Tabla 3: <i>Presupuesto</i> .....	29
Tabla 4: <i>Descripción de variables sociodemográficas</i> .....	31
Tabla 5: <i>Frecuencias antecedentes patológicos</i> .....	32
Tabla 6: <i>Frecuencia de patologías oftalmológicas</i> .....	33
Tabla 7: <i>Antecedentes de tratamientos tópicos previos a la utilización de la insulina</i> .....	34
Tabla 8: <i>Frecuencias de antecedentes quirúrgicos oftalmológicos</i> .....	34
Tabla 9: <i>Cambios encontrados en los marcadores de alteración de la homeostasis de la superficie ocular</i> .....	35

## Resumen

**OBJETIVO:** Determinar la eficacia del tratamiento del ojo seco moderado a severo con insulina tópica. **MATERIALES Y METODOS:** Mediante un estudio descriptivo retrospectivo, se realizó una revisión de historias clínicas de mayores de 18 años tratados con insulina tópica y análisis comparativo en la mejoría de los marcadores de la homeostasis y de la encuesta Ocular Surface Disease Index (OSDI). Se ejecutó análisis de varianza (ANOVA) y de correlación de Pearson-Spearman. **RESULTADOS:** La muestra incluyó 13 pacientes [92,3% (N=12) sexo femenino], con rango de edad de 48-78 años (DE=10,77). El 30,76% (N=4) padecía de algún tipo de enfermedad autoinmune. Se encontró que el Oxford disminuyó en ambos ojos (AO), desde 1.62 (ojo derecho (OD) DE=1,38) y 1,31 (ojo izquierdo (OI) DE=1,37), hasta 1,38 (DE=1,38) y 0.69 (DE=1.31) siendo estadísticamente significativa ( $p=0,009$  OD y  $p=0,027$  OI). La puntuación OSDI disminuyó desde 49,26 (DE=22,01) hasta 35,64 (DE=25,45), no fue estadísticamente significativo ( $p=0,474$ ). El Schirmer aumento en AO a los 15 días de tratamiento [(OD 18,7 mm (DE=12,4) al inicio hasta 22,23mm (DE=10,63)  $p=0,055$  y OI 18,4 mm (DE=8,7) al inicio hasta 22,77 mm (DE=10,7)  $p=0,002$ ]. El TBUT aumento desde 5 segundos (DE=2,7) hasta 11,92 segundos (DE=4,82) no fue estadísticamente significativo ( $p=0,27$ ). **CONCLUSIÓN.** El tratamiento del síndrome de ojo seco con insulina tópica demostró ser efectivo en la disminución de la queratopatía punteada, el aumento la estabilidad de la película lagrimal, pero no hubo mejoría estadísticamente significativa en el OSDI y el aumento producción lagrimal basal no se mantuvo en el tiempo.

Palabras clave: Defecto epitelial; Insulina tópica; Ulcera corneal; Queratopatía; Ulcera corneal neurotrófica; Ojo seco

### Abstract

OBJECTIVE: To determine the treatment effectiveness of treating of treating moderate to severe dry eye with topical insulin MATERIALS AND METHOD: Through a retrospective descriptive study, a review of medical records of patients over 18 years of age treated with topical insulin and a comparative analysis was carried out on the improvement of homeostasis markers and the results of the Ocular Surface Disease Index (OSDI) survey. An analysis of variance (ANOVA) and Pearson-Spearman correlation were performed. RESULTS: A sample of 13 patients was obtained [92.3% (N=12) female], with an age range of 48-78 years (SD=10.77). 30.76% (N=4) suffered from some type of autoimmune. It was found that the Oxford decreased in both eyes (AO), from 1.62 (right eye (RE) SD=1.38) and 1.31 (left eye (LE) SD=1.37), to 1.38 (SD =1.38) and 0.69 (SD=1.31) being statistically significant ( $p=0,009$  RE y  $p=0,027$  LE). The OSDI score decreased from 49.26 (SD=22.01) to 35.64 (SD=25.45), but it was not statistically significant ( $p=0.474$ ). The Schirmer increase in AO after 15 days of treatment [(RE 18.7 mm (SD=12.4) at baseline to 22.23mm (SD=10.63)  $p=0.055$  and LE 18.4 mm (SD= 8.7) at the beginning to 22.77 mm (SD=10.7)  $p=0.002$ ]. The TBUT increase from 5 seconds (SD=2.7) to 11.92 seconds (SD=4.82) was not statistically significant ( $p=0.27$ ). CONCLUSION: Treatment of dry eye syndrome with topical insulin shown to be effective in reducing punctate keratopathy and tear film stability but, there was no statistically significant improvement in OSDI and the increase in basal tear production was not maintained over time.

Keywords: Epithelial defect; Topical insulin; Corneal ulcer; Ketratophaty, Neurotrophic corneal ulcer, Dry eye

## 1. Introducción

El ojo seco es un desorden de superficie ocular frecuente con un muy amplio espectro de presentación clínica (1). Según el estudio DEWS II el ojo seco se define como una “enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por la pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, acompañado de síntomas oculares en donde la estabilidad de la película lagrimal y su hiperosmolaridad resulta en inflamación y daño de la superficie ocular y anormalidades neurosensoriales” (2). Solo en Estados Unidos el ojo seco tiene una carga económica estimada de 3.8 billones de dólares en gastos médicos anuales, además de los costos sociales asociados como la reducción de la productividad, con lo cual se logra sumar casi 55 billones de dólares (1,3).

El diagnóstico de la enfermedad se lleva a cabo mediante la determinación de aparición de síntomas (mediante escalas subjetivas como el OSDI) y de al menos un resultado positivo en la alteración de marcadores la homeostasis de la superficie ocular: el test de Schirmer, el Tear Breakup Time (TBUT), tinción de superficie ocular y el test de osmolaridad (2).

La clasificación del ojo seco se realiza según una combinación tanto de síntomas como signos, siendo más importantes los primeros, por lo cual la clasificación es imprecisa y muchas veces los niveles se suelen traslapar (4). En los casos leves existe una inconsistencia entre los síntomas reportados por el paciente y los hallazgos al examen oftalmológico, llegan a referir: irritación, prurito, incomodidad, sensación de quemazón, sensación de cuerpo extraño y visión borrosa intermitente, su diagnóstico se realiza más por la cronicidad de los síntomas que por los hallazgos al examen oftalmológico (4). En la enfermedad moderada existe un incremento en la sensación de incomodidad, aumenta la frecuencia de

los síntomas y existe un efecto negativo sobre la agudeza visual de manera consistente. En los casos severos la sintomatología es constante y potencialmente inhabilitante (4).

La etiología del ojo seco suele ser multifactorial, razón por la cual su tratamiento debe ser dirigido a estos factores causantes, el tratamiento único con lágrimas artificiales no suele ser suficiente, requiriendo manejos adicionales (4). En casos de ojo seco moderado o severo se cuentan tanto con terapias farmacológicas como quirúrgicas que muchas veces no logran un adecuado control de la patología. Dentro de las terapias farmacológicas se encuentran el uso de anti-inflamatorios, corticoides, suero autólogo, suplementos nutricionales con ácidos grasos esenciales, cámaras húmedas, lentes de contacto terapéuticos, lentes esclerales rígidos gas-permeables y en los quirúrgicos están las oclusiones de los puntos lagrimales, trasplante de glándulas salivales, membranas de mucosa labial, injerto de membrana amniótica y tarsorrafia sin control completo de la patología (4). Por esto es necesario realizar investigación en nuevos métodos terapéuticos con dianas moleculares claves en la fisiopatología de la enfermedad, ya que los tratamientos actuales no generan una resolución definitiva a la patología.

Novedosos tratamientos con insulina tópica han sido utilizados para patologías de la superficie ocular, debido a su habilidad como promotora de la migración celular, estabilizadora de las enzimas corneales y reguladora del ambiente biológico corneal (5). Algunos reportes han demostrado que la insulina es segura para el uso tópico ocular en humanos (6), por lo cual, se considera a la insulina como una terapia promisoriosa en el tratamiento de patologías de superficie ocular como lo es el ojo seco. Sin embargo, no hay reportes de esta terapia en Colombia y los encontrados en la literatura internacional son escasos y la mayoría hacen referencia a reportes de casos.

Las concentraciones de insulina también varían de gran manera entre los diferentes estudios lo que crea falta de homogeneidad en la literatura dificultando su utilización en la práctica clínica. A pesar de las dificultades encontradas en todos los reportes, se hallan buenos resultados con mejorías en la sintomatología y en el examen físico, sin embargo, gran parte son sobre la utilización de insulina en úlceras o defectos epiteliales, encontrando un reporte como tratamiento para el síndrome de ojo seco y una serie de casos para pacientes con síndrome de ojo seco refractario a tratamientos convencionales.

Por esta razón se hizo una revisión de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de síndrome de ojo seco moderado a severo, tratados con insulina tópica en una institución de 3 nivel, con el fin de determinar las características de estos pacientes y analizar si hay mejoría del síndrome con dicho tratamiento describiendo los hallazgos clínicos antes y después del uso de insulina.

## 2. Marco teórico

Según la definición etiológica del ojo seco del DEWS II, este se conforma como un síndrome de alta complejidad tanto en su diagnóstico como en su tratamiento por la variedad de su etiología (2).

Epidemiológicamente, es más frecuente en mujeres y se incrementa su frecuencia con la edad, presentándose principalmente en mujeres adultas mayores de 50 años (2).

El síndrome de ojo seco se puede clasificar según los signos encontrados al examen oftalmológico. Los dos grandes tipos dentro del espectro, son el ojo seco predominantemente evaporativo (en deficiencias de la capa lipídica o disfunción de las glándulas de meibomio) y el ojo seco por deficiencia acuosa (volumen de lágrima reducido) (2). La mayoría de los casos se encuentran ubicados en el espectro del medio, es decir mixto (2).

Los mecanismos de diagnóstico, clasificación y monitoreo del síndrome de ojo seco están definidos por el reporte metodológico DEWS II del 2017 (2). A partir de este estudio se han podido realizar diagnósticos sistemáticos junto con el monitoreo de la enfermedad mediante la presentación de síntomas y de al menos un resultado positivo en la alteración de marcadores de la homeostasis de la superficie ocular, mencionados posteriormente (2). Para el diagnóstico se deben utilizar escalas validadas tanto para los síntomas como para los signos de la enfermedad (3). En situaciones donde se presenten síntomas de



manera crónica, pero con signos limitados y refractarios al tratamiento, se debe considerar el diagnóstico de dolor neuropático más que el de ojo seco (2).





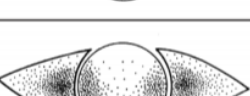
Para poder lograr una determinación de la sintomatología se utilizan escalas subjetivas, dentro de las cuales las más frecuentemente utilizadas son: Ocular Surface Disease Index (OSDI) y the Symptom Assessment In Dry Eye (SANDE) (2,3). Para lograr el diagnóstico sindromático, a estas escalas deben sumarse los marcadores de homeostasis de la superficie ocular: el test de Schirmer, el Tear Breakup Time (TBUT), la matriz de metaloproteasa 9, tinción de superficie ocular y el test de osmolaridad (2,3).

- OSDI es un cuestionario que mediante 12 preguntas evalúa la frecuencia de los síntomas de ojo seco en la semana previa a la realización de este. Su aplicación tarda aproximadamente 5 minutos y la puntuación obtenida se gradúa de 0-100; un puntaje entre 0-12, se considera normal; entre 13-22, cuadro leve; 23-32, moderado y entre 33-100, severo (2,7,8).
- SANDE es un cuestionario basado en una escala análoga visual que cuantifica tanto la severidad como la frecuencia de los síntomas (2,3,8).
- El test de Schirmer se realiza mediante la utilización de papel de filtro de 5x35mm que se pliega y coloca en el tercio temporal del margen palpebral inferior. Se puede realizar colocando previamente anestesia tópica o sin esta. Se considera positivo cuando se encuentra una demarcación de <5mm/5 minutos sin instauración de anestesia previa o de <10mm/5 minutos con la colocación de esta (2).
- El TBUT es el test más frecuentemente utilizado para medir la estabilidad de la película lagrimal. Este se define como el intervalo de tiempo entre un parpadeo completo y la aparición

de la ruptura de la película lagrimal. Se considera como anormal o positivo cuando es menor de 10 segundos (2).

- La determinación de la matriz de metaloproteinasa 9 es importante debido a que es un marcador de la función de la barrera superficial del ojo. Esta prueba refleja el grado de pérdida de función de la barrera, ya que en general las metaloproteinasas de la matriz extracelular son capaces de destruir las uniones celulares fuertes del epitelio. Estas enzimas son excretadas a la película lagrimal durante el síndrome de ojo seco y se consideran como positivas cuando su determinación es mayor de 40 ng/ml (2).
- La tinción de la superficie ocular con fluoresceína es considerada como positiva cuando se encuentran > 5 puntos corneales, que además se puede cuantificar mediante el sistema Oxford. Se considera que este es un signo tardío, pero frecuente del ojo seco (2,7). Los criterios utilizados en el sistema Oxford se muestran en la gráfica 1.

Gráfica 1: Sistema de clasificación Oxford, tomado de DEWS 2007

PANEL	Grado	Criterios
<b>A</b> 	0	Igual a o menor que panel A
<b>B</b> 	I	Igual a o menor que panel B, mayor que A
<b>C</b> 	II	Igual a o menor que panel C, mayor que B
<b>D</b> 	III	Igual a o menor que panel D, mayor que C
<b>E</b> 	IV	Igual a o menor que panel E, mayor que D
<b>&gt;E</b>	V	Mayor que panel E

- Para el test de osmolaridad se necesita de un equipo especial capaz de tomar una muestra del menisco lagrimal y medir la osmolaridad de la misma. Se considera un resultado positivo cuando se encuentran mediciones de  $> 308$  mOsm/L en un ojo o una diferencia interocular de  $>8$  mOsm/L (2).

La etiología del ojo seco suele ser multifactorial, razón por la cual su tratamiento debe ser dirigido a estos factores causantes.

El tratamiento con lágrimas artificiales únicamente no es suficiente en la mayoría de los casos, requiriendo otro tipo de manejos (4). En los casos leves se debe iniciar con lágrimas artificiales, retiro

de factores exacerbantes (cigarrillo, antihistamínicos, diuréticos, etc.), tomar descansos visuales, y hacer parpadeo consciente, entre otras medidas (4). En casos en los que empeore la sintomatología, se debe incrementar la frecuencia de la instilación de los lubricantes, y cambiar la formulación por geles y ungüentos (4). Para el ojo moderado se cuenta tanto con terapias farmacológicas como quirúrgicas. Dentro de las terapias farmacológicas se encuentran el uso de anti-inflamatorios (ciclosporina 0.05%) corticoides (loteprednol etabonato 0.2% y 0.5%, prednisolona 1%, entre otros), suplementos nutricionales con ácidos grasos esenciales, cámaras húmedas, protección ocular, neuroestimulación nasal, agonistas colinérgicos, pilocarpina, suero autólogo, lentes de contacto terapéuticos, y dentro de los quirúrgicos están las oclusiones de los puntos lagrimales, cauterización térmica del punto lagrimal, trasplante de glándulas salivales y membranas de mucosa labial, membrana amniótica y tarsorrafia (4). En algunas ocasiones a pesar del adecuado tratamiento de la patología, la resolución de esta puede no conseguirse, dando así inicio a una enfermedad crónica potencialmente incapacitante.

### 3. Problema del estudio

La prevalencia de ojo seco va en aumento debido al envejecimiento de la población (3). La presencia de esta patología puede llevar a afectar tanto la función visual, las actividades diarias cotidianas, el correcto desempeño de un trabajo y la calidad de vida (1,3). Además, los costos producidos tanto de manera directa como indirecta por esta patología son una carga tanto para la sociedad como para los pacientes (3). Los pacientes con patología moderada o severa suelen requerir combinaciones de tratamiento para tratar los componentes tanto evaporativos, inflamatorios y de deficiencia acuosa de la patología sin existir un régimen de tratamiento con resultados resolutivos en muchos casos (1–4). Muchos de estos tratamientos pueden ser muy agresivos, como las tarsorrafias, o pueden tener efectos secundarios como ocurre con el uso de los corticoides y la ciclosporina (2,4). Finalmente, no se conocen los resultados clínicos del uso de insulina tópica en este grupo de pacientes.

#### *Pregunta de investigación:*

¿Cuáles son los resultados clínicos de los pacientes con ojo seco moderado o severo que han sido llevados a tratamiento con insulina tópica en el Hospital Simón Bolívar desde febrero 2021 a febrero 2023?

#### **4. Justificación o relevancia del proyecto**

Novedosos tratamientos relacionados con insulina tópica han sido utilizados para patologías de la superficie ocular, en donde se cree que esta al ser una proteína anabólica, se asocia a los mecanismos de crecimiento y diferenciación celular pudiendo tener un efecto beneficioso (5). En la superficie corneal se encuentran diferentes receptores de insulina y de factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGF) que ayudan a la migración celular y normalizan el crecimiento y desarrollo de las células epiteliales corneales. Estos receptores están en los queratocitos corneales y en las células epiteliales que son esenciales en la actividad de regeneración de la superficie corneal (5,6). La insulina tópica en bajas concentraciones ha sido promotora de la migración celular, estabilizadora de las enzimas corneales y reguladora del ambiente biológico corneal (5,6). Se ha demostrado que es segura para el uso tópico ocular en humanos (6), por lo cual se considera a la insulina como una terapia óptima en el tratamiento de patologías de superficie ocular.

Aunque hasta el momento existe limitada información respecto a la eficiencia del tratamiento con insulina tópica en patologías de superficie corneal, en diversos estudios sobre el uso de esta terapia en defectos epiteliales persistentes y úlceras neurotróficas, se describen resultados satisfactorios, observándose que este tratamiento puede acelerar y promover la reepitelización de estas lesiones. Además, esta terapia mostró una excelente tolerancia en los participantes (6,9,10).

Por lo anterior, este estudio se busca identificar una nueva terapia con un mecanismo de acción integral en la fisiopatología del ojo seco, costo efectiva y que genere resultados óptimos que muchas veces no

son alcanzados con las terapias convencionales, las cuales se centran principalmente en el alivio sintomático de la patología (11).

## 5. Estado del arte

Una córnea desepitelizada muestra una gran respuesta inflamatoria y ausencia de queratocitos, caracterizada por un proceso de apoptosis posiblemente mediado por interleucina 1 (IL-1), radicales libres de oxígeno y presencia de polimorfonucleares (PMN) (12). Esta reacción puede llevar a cambios osmóticos y metabólicos del estroma que dificultan aún más la reepitelización de la lesión, terminando en posibles úlceras persistentes (melting corneal) (12). Los nuevos tratamientos dirigidos a la curación de estos defectos de superficie ocular deben estar encaminados a los procesos moleculares de reepitelización, para obtener resultados óptimos en el tiempo de curación y la calidad de la misma, evitando procesos de hiperplasia epitelial o proliferación descontrolada de queratocitos estromales que podrían terminar en leucomas o “haze” corneal en estadios tardíos (12).

Aunque actualmente no existe un manejo claramente establecido para el tratamiento de los defectos epiteliales persistentes (DEP) o del ojo seco que los puede causar, se cuenta con múltiples opciones terapéuticas como las terapias convencionales mencionadas previamente. En la actualidad, ha surgido gran interés en la investigación de terapias reemergentes como el efecto de la insulina tópica. El uso de ésta como tratamiento para defectos de superficie ocular, fue descrito por primera vez en 1945 por Aynsley T.R, quien reportó mejoras en los tiempos de curación de úlceras corneales (13,14).

Aunque, no existe un protocolo establecido para la preparación y posología de la mezcla de insulina (desde 1 UI/ml hasta 100 UI/ml) y utilizando diferentes tipos de insulina (insulina regular -Humalog-, insulina humana -Actrapid- y todas preparadas con diferentes tipos de lubricantes) Bourke, et al, Bation, et al, Fai, et al, Wang, et y Diaz, et al. En los estudios revisados, Bourke, et al, Bation, et al, Fai, et al,



Wang, et y Diaz, et al. reportan buenos resultados en la curación de los defectos epiteliales corneales. Solamente en un estudio de los incluidos en esta revisión (Diaz, et al.), se documenta el cierre incompleto del DEP en 4 participantes, con una reducción media del área de 91,5%, lo que indica una alta efectividad de esta terapia, además de no reportarse casos de recurrencia (6).

La insulina Actrapid (marca de insulina humana ADN recombinante de acción rápida) tiene un inicio de acción a los 30 minutos y su efecto máximo se alcanza de 1.5 a 3.5 horas con un tiempo de duración aproximado de 7 u 8 horas (15). La regular, es una insulina humana de ADN recombinante de acción intermedia con un inicio a los 30 minutos y un máximo efecto de 2 a 3 horas después de la aplicación siendo eficaz durante aproximadamente 3 a 6 horas (16). Ambas han sido utilizadas en estudios como manejo de defectos epiteliales persistentes con adecuada evolución y curación de los pacientes, siendo los tiempos de curación mucho mejores con el uso de insulina recombinante en comparación con la insulina regular (6,9,17,18).

Se cree que esta efectividad es secundaria a que la insulina al ser una proteína anabólica se ha asociado a los mecanismos de crecimiento y diferenciación celular (5). En la superficie corneal se encuentran diferentes receptores de insulina y receptores IGF que ayudan a la migración celular y normalizan el crecimiento y desarrollo de las células epiteliales corneales. Estos receptores se encuentran en los queratocitos y en las células epiteliales de la córnea, y son esenciales en la actividad de regeneración de la superficie corneal y de la enervación de esta, aunque su mecanismo exacto no se conoce (5,6,11).

La insulina tópica en bajas concentraciones ha sido promotora de la migración celular, estabilizadora de las enzimas corneales y reguladora del ambiente biológico de la misma (5,6). Es vital para la

proliferación del acino celular de la glándula lagrimal y de las células corneales, adicionalmente, se ha detectado la presencia de esta en la lagrime además de la expresión de IGF-1 (11). Con base en estos conceptos fisiológicos se considera que la aplicación de insulina estimula los IGF-1 con un rol como tratamiento para el síndrome de ojo seco severo, ya que en teoría actúa directamente sobre dianas de la fisiopatología de este.

Se ha demostrado que la insulina es segura para el uso tópico ocular en humanos (6), por lo cual se le considera como una terapia óptima en el tratamiento de patologías de la superficie ocular.

Dentro de la revisión de la literatura realizada, Azmi et al. reportaron el uso de la insulina para el tratamiento de ojo seco en pacientes diabéticos (11) mediante un estudio clínico aleatorizado doble ciego en Malasia. Se reclutaron 230 pacientes de los cuales 160 cumplieron con los criterios de elegibilidad establecidos para participar, haciendo finalmente un seguimiento a 4 meses de 320 ojos. Se evaluó la puntuación del OSDI, la puntuación del “Sjögren’s international collaboration clinical alliance” (SICCA), el TBUT y el Schirmer I. Emplearon insulina Actrapid HM 1.0 unidad/gota, es decir 1,25ml de insulina en 3,75ml de cloruro de sodio al 0,9%. Como resultados obtuvieron mejoría con diferencias estadísticamente significativas en los indicadores de tinción conjuntival ( $p=0.784$ ), mientras que no existieron diferencias significativas en el OSDI ( $p=0.453$ ), el Schirmer test ( $p>0.05$ ) y el TBUT ( $p>0.05$ ), pero todos los parámetros mejoraron con respecto a los basales (11).

La mayoría de los estudios encontrados hacen referencia al tratamiento de DEP con colirios de insulina, siendo muchos de ellos reportes de casos (Bourke, et al., Fobelo, et al y Yeung, et al.) donde se describe que la utilización de la mezcla, logra el cierre completo de los defectos sin efectos adversos. En la

mayoría de estos estudios se trataba de pacientes en quienes ya se habían intentado múltiples terapias tanto medicamentosas como quirúrgicas que fueron fallidos.

También se describe que la utilización del colirio para el manejo de úlceras neurotróficas refractarias al tratamiento médico y quirúrgico, es efectivo para la restauración de la superficie corneal (9). La estabilización de la superficie córnea también se logró en aquellos pacientes que sufrieron desbridamientos mecánicos durante la realización de vitrectomías con periodos de tiempo más cortos en comparación con los tratamientos convencionales (17,18).

Por último, se encontró una publicación realizada por el grupo de Gegundez-Fernandez et al, quienes entre octubre del 2021 y marzo del 2022 trataron 32 ojos de 16 pacientes con diagnóstico ojo seco ya previamente tratado sin mejoría (previamente utilizaban suero autólogo tópico, doxicilina, tapones de puntos lagrimales, tracolimus, fluorometalona y ciclosporina tópica). Añadieron colirio de insulina tópica (concentración de 1 UI/mL con insulina regular, 1 gota cada 6 horas) por tres meses. Obtuvieron mejorías en los síntomas referidos por los pacientes ( $p=0,001$ ), disminución de la hiperemia ( $p<0,001$ ), disminución de la tinción corneal ( $p<0,001$ ), con adecuada tolerancia al tratamiento sin mención de efectos adversos. Demostrando la efectividad de la insulina tópica en ojo seco de difícil manejo y refractario a tratamientos convencionales (19).

## 6. Objetivos

### 6,1 Objetivo general

Determinar los resultados clínicos de los pacientes con ojo seco moderado o severo tratados con insulina como coadyuvante en el manejo terapéutico

### 6,2 Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes
- Determinar los cambios en la tinción del defecto epitelial o de la queratopatía punteada posterior al tratamiento con Insulina, con respecto a la medición y valoración de la consulta inicial.
- Describir los hallazgos oftalmológicos de los pacientes con diagnóstico de ojo seco moderado-severo
- Describir la presencia de efectos adversos o secundarios del tratamiento
- Describir el nivel del cambio o mejoría objetiva utilizando la escala Oxford
- Describir la variación del tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT)
- Describir la presencia de subjetiva en el cuestionario OSDI
- Describir el nivel del cambio o mejoría objetiva en el test de Schirmer

## 7. Metodología

### 7.1 Tipo y diseño general del estudio

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo

### 7.2 Periodo de estudio:

Revisión de historias clínicas de pacientes con ojo seco moderado/severo a quienes se les inició manejo con insulina tópica en los desde febrero 2021 a febrero 2023.

### 7.3 Población:

Estuvo conformada por la totalidad de los pacientes, mayores de 18 años que consultaron en un periodo de dos años a la consulta de córnea y segmento anterior en el Hospital Simón Bolívar con diagnóstico de ojo seco moderado-severo y quienes fueron tratados con insulina tópica.

### 7.4 Muestra:

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de ojo seco moderado-severo en uno o en ambos ojos, mayores de 18 años, en los que se usó insulina tópica para el tratamiento de este.

Definiciones en este estudio:

Se definirán casos de ojo moderado-severo en aquellos pacientes que tuvieron una puntuación en la escala de OSDI >23 puntos más un marcador de la homeostasis de la superficie ocular alterado: TBUT (menor de 10 segundos), Schirmer (demarcación de <10mm/5 minutos) o tinción de la superficie ocular con fluoresceína (presencia de > 5 puntos corneales).

*7.5 Criterios de inclusión:*

- Paciente con diagnóstico de ojo seco moderado a severo que no respondió a tratamiento estándar y se le inició tratamiento con insulina tópica
- Pacientes mayores de 18 años

*7.6 Criterios de exclusión:*

- Mujer en estado de embarazo
- Paciente con historia de úlceras neurotróficas
- Paciente con historia clínica incompleta

## Variables

En la tabla 1 se describen las variables incluidas en el estudio y su operacionalización.

Tabla 1: *Variables*

<b>Nombre</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>
Identificación	Número de identificación en historia clínica	Número de identificación registrado en la cedula de ciudadanía, cedula de extranjería o permiso especial de permanencia	No aplica
Fecha de inicio de tratamiento	Fecha de preparación de la mezcla de insulina	Fecha de la historia clínica en que se inició el tratamiento con insulina	Cuantitativa discreta: Dia/Mes/Año
Edad	Duración de existencia de un individuo	Último año cumplido.	Cuantitativa discreta: por años

Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Sexo con el que se identifica un individuo	Cualitativa nominal: Masculino, Femenino
Antecedentes Farmacológicos Oftalmológicos	Presencia de utilización de agentes medicamentosos o farmacológicos en la región ocular o en anexos.	Referencia por parte del paciente si consume o utiliza algún fármaco dirigido al tratamiento de patologías oculares	Cualitativa dicotómica: 1: Si 2:No
Antecedentes Quirúrgicos oftalmológicos	Presencia de un antecedente de realización de cirugía oftalmológica de cámara anterior o de procedimientos de oculoplástica.	Referencia por parte del paciente si en el pasado fue sometido a alguna intervención quirúrgica dirigida al tratamiento de patologías oculares	Cualitativa dicotómica: 1: Si 2:No
Presencia de otras Patologías Oftalmológicas	Presencia de patologías oftalmológicas previas	Referencia de concomitancia de otras patologías oftalmológicas diferentes al ojo seco	Cualitativa dicotómica: 1: Si 2:No
Presencia de Enfermedades Sistémicas	Presencia de Enfermedades Sistémicas	Referencia de concomitancia de otras patologías sistémicas	Cualitativa dicotómica: 1: Si 2:No
Antecedentes Farmacológicos Sistémicos	Presencia de utilización de agentes medicamentosos o farmacológicos de uso sistémico	Referencia por parte del paciente si consume o utiliza algún fármaco dirigido al tratamiento de patologías sistémicas	Cualitativa dicotómica: 1: Si 2:No
Clasificación del ojo seco	Clasificación según DEWS II	Clasificación etiológica de ojo	Cualitativa politómica: 1:

		seco según el informe DEWS II	Acuoso-deficiente, 2: Evaporativo, 3: Mixto
Puntuación Oxford	Cuantificación de la tinción de la superficie ocular con fluoresceína	Visualización bajo luz azul de cobalto de la tinción con fluoresceína de la superficie corneal para posterior comparación con escala Oxford	Cualitativas ordinales: 0: grado 0, 1: grado I, 2: Grado II, 3: Grado III, 4: Grado IV, 5: Grado V
Puntuación OSDI	Cuestionario que evalúa la frecuencia de los síntomas de ojo seco en la semana previa a la realización de este	Sumatoria de puntaje obtenido en el cuestionario OSDI	Cuantitativa discreta: Números
TBUT	Test utilizado para medir la estabilidad de la película lagrimal. Este se define como el intervalo de tiempo entre un parpadeo completo y la aparición de la ruptura de la película lagrimal	Medición en tiempo de la ruptura lagrimal bajo tinción con fluoresceína y visualización con azul de cobalto	Cuantitativa discreta: Segundos
Resultado test de Schirmer tipo II	Test que determina la producción lagrimal mediante la utilización de papel de filtro diseñado para este fin	Resultado obtenido tras la medición de la producción basal de lagrima bajo anestesia tópica y medida con papel filtro	Cuantitativa discreta: milímetros



*Procedimiento para la recolección de la información*

Previa autorización del Comité de ética en investigación de la Subred Integrada de Servicios de Salud Norte y del hospital Simón Bolívar, se realizó la revisión de historias clínicas de todos los pacientes que asistieron a la consulta de córnea entre febrero de 2021 y febrero de 2023, se seleccionaron todas aquellas con diagnóstico de ojo seco moderado-severo a quienes se les prescribió insulina tópica en colirio como tratamiento y que fue preparada de la siguiente forma:

De un envase de 15mL de carboximetilcelulosa 0,5% (Carmelub tears, laboratorios Tecnoquímicas; Cali, Colombia) se retiraron 5,1mL para lograr obtener 9,9mL en el envase y de un frasco de insulina regular lispro (Humalog 100 U/mL; Eli Lilly, Indianápolis, Estados Unidos de América) se extrae con una jeringa esteril de 1mL debidamente demarcada cada 0,1mL, una alícuota de 0,1mL que corresponden a 10Ui de la solución de comercial, que son diluidos con los 9,9mL carboximetilcelulosa previamente mencionados. Se logra así obtener una solución de 10mL con concentración de 1Ui/mL, en el frasco de carboximetilcelulosa. La posología indicada fue una gota tres veces al día (una gota cada 8 horas).

Posteriormente se revisaron las historias clínicas verificando que la muestra cumpla con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, se procedió a la recolección de los datos registrándolos en el formato creado para este fin (ver Grafica 2, formulario de recolección de datos); luego se creó una nueva

base de datos en el programa de Microsoft Excel con los datos básicos de los pacientes ya previamente descritos.

La base de datos que se realizó en el programa de Microsoft Excel con los siguientes datos: fecha de prescripción, nombres, apellidos, sexo, tipo de identificación, número de identificación, edad, EPS, antecedentes sistémicos y oftalmológicos, además de los hallazgos al examen físico oftalmológico.

La responsable de la recolección de los datos fue la investigadora principal del estudio.

## **8. Consideraciones Éticas**

Teniendo en cuenta la resolución 8430 de 1993 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en seres humanos del Ministerio de Salud (20), este estudio se considera como sin riesgo (Artículo 11 numeral a), debido a que se basa en la revisión de datos secundarios provenientes de historias clínicas. Para el uso de la información se requirió del permiso de la institución: Hospital Simón Bolívar donde se encuentran las historias clínicas. El diseño y la aplicación de un consentimiento informado para el caso del presente estudio no aplica ya que se basa en el análisis de datos secundarios

Siguiendo las normas dictadas por la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en la 59° Asamblea general realizada en Seúl, Corea en octubre del 2008, se tomaron todas las precauciones posibles para guardar la confidencialidad de la información adquirida durante el estudio para reducir al mínimo cualquier daño que se pueda generar sobre la persona involucrada a nivel físico, mental y social (Sección B, artículo 23) (21).

Toda la información recopilada fue de carácter anónimo y confidencial, los datos fueron almacenados en Excel drive al cual solo tienen acceso los investigadores del proyecto. Los datos recopilados fueron utilizados única y exclusivamente para los fines estipulados en el presente documento.

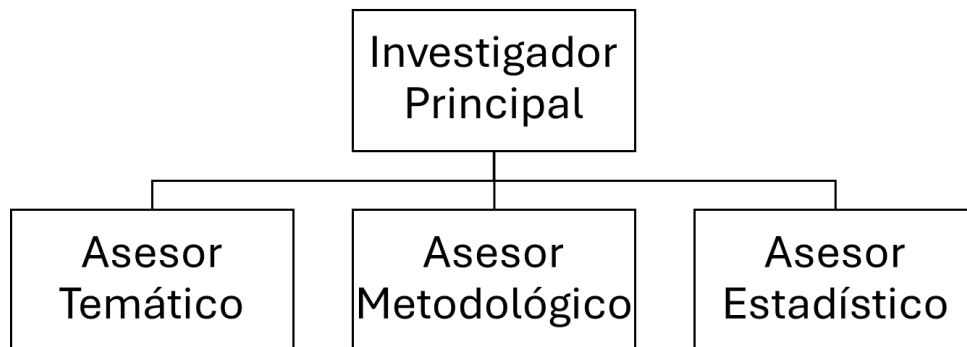
Este proyecto fue presentado al Comité de ética en investigación de la Subred Integrada de Servicios de Salud Norte y del hospital Simón Bolívar para asegurar el cumplimiento de los valores éticos durante el mismo (Proyecto con código SNCEI-180- Ojo seco, acta de aprobación número 70 del 22 de febrero de 2023- extraordinaria)

### *8.1 Conflicto de interés:*

Los pacientes fueron tratados con insulina tópica 1UI/ml en carboximetilcelulosa sódica al 0,5% (Carmelub tears; laboratorios Tecnoquímicas; Cali, Colombia) como lubricante que fue donado por la farmacéutica.

## 9. Organigrama

Gráfica 2: *Organigrama*



### 10. Cronograma

Tabla 2: *Cronograma*

		Mes																				
Actividad	Responsable	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Revisión bibliográfica de la literatura	Dra Palacio																					
Preparación anteproyecto	Dra Palacio Dr Laverde Dr Peña																					
Aprobación																						
Recolección datos	Dra Palacio																					
Análisis	Dra Palacio Dr Laverde Dr Peña																					
Resultados	Dra Palacio Dr Laverde Dr Peña																					
Preparación manuscrito tesis	Dra Palacio																					
Sustentación	Dra Palacio																					

## 11. Presupuesto

Tabla 3: *Presupuesto*

<b>Presupuesto</b>		
<b>Parámetros</b>	<b>Hora al Mes</b>	<b>Valor</b>
Recursos Humanos investigador 1	20	4.800.000
Recursos Humanos investigador 2	12	9.600.000
Recursos Humanos investigador 3	12	9.600.000
Elementos de Oficina		500.000
Uso Equipos (depreciación computador e impresora)		1.000.000
Transporte		300.000
	<b>Total</b>	<b>25.800.000</b>

## **12. Plan de análisis de los resultados**

El análisis estadístico descriptivo incluyo para las variables cuantitativas cálculo de estadísticos de centralización y dispersión, tales como promedios y desviaciones estándar o medianas y rangos según el tipo de variable. Al igual que intervalos de confianza del 95%. Para las variables cualitativas se obtuvieron frecuencias, porcentajes y se realizaron gráficas.

Ademas, se llevó a cabo un análisis de varianza (ANOVA) con diferentes grupos de variables seleccionadas y de correlación de Pearson-Spearman.

El nivel de significancia estadístico se definió como una  $p < 0.05$ . Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico STATA o IBM-SPSS (versión 29), ambos facilitados por la universidad El Bosque.

Igualmente, se obtuvo un análisis de datos a partir de la herramienta EXCEL del paquete de office.



### 13. Resultados

En las 13 historias clínicas evaluadas, el 92,3% (N=12) de los pacientes eran de sexo femenino, con promedio de edad de 62,6 años (rango 48-86 años; DE=10,7), tabla 4.

Tabla 4: Descripción de variables sociodemográficas

		Número de pacientes	Porcentaje (%)	
<b>Sexo</b>	Masculino	1	7,60	
	Femenino	13	92,30	
<b>Edad</b>	Rangos	45-50	1	7,60
		51-55	3	23,00
		56-60	2	15,30
		61-65	2	15,30
		66-70	3	23,00
		71-75	0	0
		76-80	1	7,60
		81-85	0	0
		86-90	1	7,60
	Mediana	62,6		
	Desviación estándar	10,7		
Mínimo	48			
Máximo	86			

En antecedentes patológicos se encontró que el 30,7% (N=4) padecía de algún tipo de enfermedad autoinmune dentro de las cuales se encontraron en orden de frecuencia: Artritis reumatoidea (N=2, 5%), Síndrome de Sjögren (N=1, 2%) y Lupus eritematoso sistémico (N=1, 2%).

Dentro de las patologías de origen no autoinmune se reportaron en primer lugar Diabetes mellitus (N=3, 10,7%), hipertensión arterial (N=3, 10,7%) y enfermedad distiroidea (N=3, 10,7%). El resto de patologías se muestran en la tabla número 5.

La mayoría de pacientes contaban con más de un antecedente patológico y podían presentar tanto patologías de origen autoinmune como no autoinmune.

Tabla 5: *Frecuencias antecedentes patologicos*

	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>De origen autoinmune</b>		
Artritis Reumatoide	2	50
Síndrome de Sjögren	1	25
Lupus Eritematoso sistémico	1	25
Total	4	100
<b>De origen no autoinmune</b>		
Diabetes Mellitus	3	10,7
Hipercolesterolemia	2	7,1
Rinitis	1	3,5
Hipertensión arterial	3	10,7
Asma	1	3,5
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2	7,1
Silicosis	1	3,5
Trastorno afectivo bipolar misto	1	3,5
Trastorno obsesivo compulsivo	1	3,5
Gastritis crónica	3	10,7
Osteoartrosis	2	7,1
Obesidad	1	3,5
Síndrome de Cushing	1	3,5
Artrosis	2	7,1

Enfermedad distiroidea	3	10,7
Colon irritable	1	3,5
Total	28	100,0

Debido a lo anterior el 92,3% (N=12) de los pacientes se encontraban con algun medicamento sistémico para tratar sus patologías de base. Dentro de los cuales se reporta: insulina, losartan, trazodona, metrotexate, calcio, estrógeno, levotiroxina, teofilina, bromuro de ipratropio, lansoprazol, quetiapina, naproxeno, sertralina, sildenafil, fluoxetina, atorvastatina, enalapril, tramadol, ácido fólico, hidroxiclороquina, metformina, amlodipino

La totalidad de los pacientes tenían como diagnóstico ojo seco moderado-severo, pero adicionalmente algunos contaban con diagnósticos oftalmológicos adicionales (Tabla 6).

Tabla 6: *Frecuencia de patologías oftalmológicas*

<b>Antecedentes oftalmológicos</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Ojo seco moderado- severo	13	100
Oclusión vena central de la retina	1	7,6
Herpes zoster oftálmico	1	7,6
Neoplasias escamosas de la superficie ocular	1	7,6
Glaucoma	1	7,6

Dentro de los antecedentes farmacológicos oftalmológicos se encontró que el 84,5% (N=11) de los pacientes se encontraban con algun tipo de tratamiento tópico, sin lograr la resolución de los síntomas o de los signos. Los tratamientos encontrados fueron: colirios lubricantes sin preservantes, lubricantes en formato tipo gel, colirio de ciclosporina tópica 0,1%, colirio de antibiótico tópico y colirio de suero

autologo. Muchos de estos pacientes se encontraban con múltiples tratamientos al mismo tiempo (N= 6, 46,1%), tabla 7.

Tabla 7: *Antecedentes de tratamientos tópicos previos a la utilización de la insulina*

<b>Antecedentes farmacológicos oftalmológicos</b>	<b>Número de Pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Colirio lubricante sin preservantes	11	84,6
Colirio lubricante en gel	4	30,7
Colirio de ciclosporina 0,1%	1	7,6
Colirio de antibiótico	1	7,6
Colirio de suero autologo	1	7,6

La mayoría de los pacientes no habían sido sometidos a cirugías oftalmológicas (N=7; 53,8%). En la tabla 8 se enumeran la cantidad de pacientes que si fueron sometidos a algun tipo de intervencion quirúrgica oftalmológica.

Tabla 8: *Frecuencias de antecedentes quirurgicos oftalmológicos*

	<b>Número de Pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Si</b>	6	46,1
Oclusión de Puntos lagrimales	2	
Electrolisis de Pestañas	1	
Facoemulsificación de cristalino más inserción de lente intraocular	1	
Panfotocoagulación laser	1	
Resección de pterigion/ Neoplasias escamosas de la superficie ocular más injerto de conjuntiva libre	2	
<b>No</b>	7	53,8
<b>Total</b>	13	100

En cuanto a los marcadores de alteración de la homeostasis de la superficie ocular, el Oxford promedio disminuyó en ambos ojos (AO), desde 1.6 (ojo derecho (OD) DE=1,3) y 1,3 (ojo izquierdo (OI) DE=1,3) al inicio, hasta 1,3 (DE=1,3) y 0.6 (DE=1.3) en el último control para el OD y OI respectivamente. Esta variación fue estadísticamente significativa para el OD ( $p=0,009$ ) y para el OI ( $p=0,027$ ). En la puntuación OSDI el promedio evidenció una disminución desde 49,2 (DE=22,0) al inicio, hasta 35,6 (DE=25,4) a los dos meses, sin embargo, esta disminución no fue estadísticamente significativa ( $p=0,474$ ). Tanto en OD como en OI se evidencio un incremento del Schirmer a los 15 días del uso de la insulina, siendo este estadísticamente significativo [(OD 18,7 mm (DE=12,4) al inicio hasta 22,23mm (DE=10,63)  $p=0,055$  y OI 18,4 mm (DE=8,7) al inicio hasta 22,77 mm (DE=10,7)  $p=0,002$ ]. Dicha mejoría disminuyó al mes del tratamiento (OD 15,85 mm y OI 17,08mm al mes de tratamiento) para luego regresar casi a los mismos valores iniciales a los dos meses de tratamiento (OD 19,08mm y OI 18,08mm a los dos meses de tratamiento). El TBUT promedio tuvo un aumento importante desde 5 seg (DE=2,7) al inicio hasta 11,9 seg (DE=4,8) en el último control, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,27$ ), tabla 9.

Tabla 9: Cambios encontrados en los marcadores de alteración de la homeostasis de la superficie ocular

Variable		Inicial	15 días	1 mes	2 mes
<b>OSDI</b>	Media	49,26	40,5	34,5	35,6
	(Rango)	(19-91,6)	(18-75)	(0-71,81)	(0-75)
	DE	22,0	18,2	25,5	25,4
	Correlación de Pearson		0,4	0,3	0,2
	Valor de p		0,133	0,213	0,474
<b>Test de Schirmer (mm) OD</b>	Media	18,7	22,2	15,8	19,0
	(Rango)	(4-35)	(10-35)	(4-35)	(6-35)
	DE	12,4	10,6	8,3	8,9

	Correlación de Pearson		0,5	0,4	0,5
	Valor de p		0,055	0,152	0,042
<b>Test de Schirmer (mm) OI</b>	Media (Rango)	18,4 (3-29)	22,7 (6-35)	17,0 (6-35)	18,0 (4-35)
	DE	8,7	10,7	8,9	10,1
	Correlación de Pearson		0,7	0,6	0,5
	Valor de p		0,002	0,016	0,033
<b>Puntuación Oxford OD</b>	Media (Rango)	1,6 (0-5)	2,0 (1-4)	1,3 (0-4)	1,3 (0-4)
	DE	1,3	1	1,5	1,3
	Correlación de Pearson		0,6	0,7	0,6
	Valor de p		0,14	0,003	0,009
<b>Puntuación Oxford OI</b>	Media (Rango)	1,3 (0-4)	1,3 (0-4)	1,2 (0-4)	0,6 (0-4)
	DE	1,3	1,1	1,4	1,3
	Correlación de Pearson		0,6	0,7	0,6
	Valor de p		0,01	0,002	0,027
<b>TBUT</b>	Media (Rango)	5 (1-9)	9,0 (5-15)	10,0 (5-20)	11,9 (4-20)
	DE	2,7	2,9	4,0	4,8
	Correlación de Pearson		0,0	0,3	-0,3
	Valor de p		0,92	0,254	0,278
**. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).					
*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).					

En cuanto a la instilación del colirio de insulina un paciente (N=1, 7,6%) manifestó sensación de molestia con los mismo (ardor al momento de la instalación de la gota), pero que no requirió la detención del tratamiento.

## 14. Discusión

La insulina tópica como tratamiento del ojo seco-moderado a severo actúa directamente sobre los procesos moleculares de reepitelización y parece ser capaz de modular los procesos pro-inflamatorios (6,19,22). Se trata de un tratamiento que no solo es efectivo en el control de la sintomatología, sino que adicionalmente actúa directamente sobre los mecanismos patológicos y es seguro para su aplicación en la superficie ocular (19,23). La insulina utilizada [insulina recombinante lispro (Humalog 100 U/mL; Eli Lilly, Indianápolis, Estados Unidos de América)] es uno de los tipos de insulina empleados en la literatura encontrada (Wang, et y Diaz, et al). Los autores previamente mencionados demostraron que las insulinas de tipo recombinante tenían mejores tiempos en el cierre de defectos epiteliales en comparación con la insulina regular, siendo este un elemento clave en la fisiopatología del ojo seco (6,9). Los hallazgos obtenidos en esta investigación (mejorías en la escala Oxford) muestran la efectividad del tratamiento, que se correlaciona con lo encontrado la literatura.

Dentro de los pacientes tratados en este estudio, se encontró que un porcentaje importante de ellos sufrían de enfermedades de origen autoinmune (artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico), siendo estas uno de los principales factores de riesgo descritos para la presentación del síndrome de ojo seco moderado-severo (2). En la mayoría de los reportes encontrados en la literatura las causas de DEP eran mecánicas (desbridamiento durante la realización de vitrectomías) las cuales fueron documentadas por Fai, et al, encontrando también que los pacientes con antecedentes sistémicos solo presentaban diagnóstico de diabetes mellitus (Wang, et al., Yeung, et al. y Bastion, et al.), siendo este otro aporte importante de la presente investigación ya que se demuestra que la insulina actúa sobre ojo seco moderado-severo de origen autoinmune. Cabe resaltar que los pacientes con un ojo

seco asociado a enfermedades sistémicas de tipo autoinmune y diabetes suelen ser de difícil manejo por su refractariedad al mismo (2), pero la insulina tópica logra acelerar y ayudar en el cierre de DEP, y en la mejoría de signos y síntomas del ojo seco en pacientes donde previamente ya se intentaron otras medidas farmacológicas sin estas ser efectivas.

Lo anterior lo podemos ver reflejado en la mejoría del Oxford, la disminución de la queratopatía punteada de forma significativa a los dos meses puede estar fuertemente asociado a un aumento en la estabilidad de la película lagrimal en la superficie (demostrado por un incremento en el TBUT, que también mostro mejoría al terminar el tratamiento) y a un aumento en la producción basal de lagrimal (reflejado en el Schirmer). Es importante resaltar que en este estudio todos los parámetros mejoraron con respecto al estado basal de los pacientes, indicando la acción global de la insulina en los mecanismos claves de la patogénesis del ojo seco.

En los reportes encontrados en la literatura se reportó que adicionalmente a la mejoría objetiva, también existe la mejoría subjetiva de la sintomatología referida por los pacientes con la insulina (11,19), demostrando que a pesar de que la mejoría del OSDI obtenía en este estudio no fue estadísticamente significativa, no es un resultado despreciable y su falta de significancia estadística podría estar más relacionada con el tamaño de muestra pequeño con el que se contó, que con una ausencia real de la mejoría sintomática. Esta variabilidad en la significancia de los resultados podría aplicar también a la mejoría en la producción basal de lagrime durante los primeros 15 días de tratamiento, que no se mantuvo en el tiempo.



El vehículo utilizado para la realización de la mezcla en este estudio fue la carboximetilcelulosa sódica al 0,5% (Carmelub Tears de laboratorios Tecnoquímicas; Cali, Colombia). En la mayoría de los estudios encontrados se empleó solución salina (Bastion, et al y Bastion, et al) o polietilenglicol y propilenglicol (Diaz, et al., Bourke, et al. Y Wang, et al), demostrando buenos resultados sin importar el vehículo usado para la realización de la mezcla, mostrando la versatilidad de la utilización de la insulina. Sin embargo, es importante resaltar que faltarían estudios para determinar cuál sería el mejor vehículo para la administración tópica de este fármaco a nivel ocular, probablemente, las lágrimas artificiales, al ser productos diseñados con este fin y al no interferir aparentemente con la composición de la molécula de insulina, podrían ser la mejor opción. Así mismo, la dosis utilizada (1Ui/mL) demostro ser eficaz en el tratamiento mostrando modificacion de las variables valoradas con una adecuada tolerancia en patologías de superficie ocular (6,9,10,19,22).

En cuanto a la instilación del colirio de insulina solo un paciente manifestó molestia (ardor al momento de la instalación de la gota), sin que fuera necesario suspender el tratamiento, por lo cual se puede concluir que la instilación de insulina tópica sobre la superficie ocular es bien tolerada por los pacientes (6,9,10,19). En la revision de la literatura realizada, no se encontraron reportes de efectos adversos o secundarios de la utilización de la insulina tópica. La respuesta fue mucho mejor en pacientes menores de 50 años, una posible explicación puede ser que en pacientes mayores existe una disminución de la sensibilidad corneal más marcada, disminución de la tasa de parpadeo, apoptosis de las células conjuntivales caliciformes e incrementos del estrés oxidativo y la inflamación conjuntival (1,2).

Por último, cabe resaltar que los resultados obtenidos en la mejoría objetiva y subjetiva del ojo seco moderado-severo con la insulina tópica son congruentes con lo encontrado en la literatura. Dentro de los artículos revisados se encuentra el trabajo realizado por Gegundez-Fernandez et al, quienes contaban con una muestra de 32 ojos de 16 pacientes tratados con insulina tópica con seguimiento a 3 meses en quienes obtuvieron mejoría de la sintomatología, la hiperemia y la tinción corneal (19). Estos resultados también coinciden con los obtenidos por Azmin et al (11), demostrando que la efectividad encontrada en este trabajo de la insulina tópica es reproducible y confiable.

Como limitaciones importantes de este estudio se encuentra el reducido tamaño de la muestra de pacientes, al ser una muestra pequeña se puede afectar la significancia de los marcadores valorados y limita la capacidad de extrapolación de los resultados. A pesar de esto se encontró un cambio significativo en la mejoría de algunos de los marcadores evaluados (objetivos y subjetivos). Hasta donde se revisó la literatura, la mayoría de los artículos cuentan con muestras pequeñas, lo que limita los análisis relacionados con la utilización de la insulina y demuestra que es necesario continuar con estudios con mayor tamaño de muestra.

Otra limitante es el diseño del estudio al ser descriptivo retrospectivo que no permite la comparación en tipos de insulina, concentraciones ni vehículos, esta es una característica que se repite en la bibliografía revisada, encontrándose allí otro punto de mejora para continuar la investigación del tratamiento de la insulina tópica en el ojo seco.

## 15. Conclusiones

El tratamiento del síndrome de ojo seco con insulina tópica a los dos meses de seguimiento demostró ser efectivo en la mejoría de dos marcadores de homeostasis de la película lagrimal. Tales marcadores fueron la disminución de la queratopatía punteada en todo el seguimiento, y el aumento de la producción lagrimal basal a los 15 días de tratamiento. Se encontró una mejoría en la estabilidad de la película lagrimal, aunque este hallazgo no fue estadísticamente significativo. El OSDI, único marcador subjetivo del estudio mejoró de igual manera, pero no tuvo una diferencia estadísticamente significativa. Es importante resaltar que en este estudio todos los parámetros mejoraron con respecto al estado basal de los pacientes, indicando la acción global de la insulina en los mecanismos claves de la patogénesis del ojo seco, así se demuestra que la utilización de insulina para ojo seco moderado-severo es efectivo y seguro.

## 16. Referencias bibliográficas

1. Clayton JA. Dry eye. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2212–23.
2. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* [Internet]. 2017;15(3):539–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.001>
3. O’Neil EC, Henderson M, Massaro-Giordano M, Bunya VY. Advances in dry eye disease treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(3):166–78.
4. Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, Lin A, Rhee MK, et al. Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2019;126(1):P286–334.
5. Cubayachi C, Lemos CN, Pereira F, Dias K, Herculano RD, de Freitas O, et al. Silk fibroin films stabilizes and releases bioactive insulin for the treatment of corneal wounds. *Eur Polym J* [Internet]. 2019;118(January):502–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.06.022>
6. Diaz-Valle D, Burgos-Blasco B, Gegundez-Fernandez JA, Garcia-Caride S, Puebla-Garcia V, Peña-Urbina P, et al. Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. *Eur J Ophthalmol*. 2020;
7. Subcomité de Epidemiología de DEWS. DEWS Definición y clasificación de la enfermedad del ojo seco. *Ocul Surf*. 2007;5(2):75–92.
8. Amparo F, Schaumberg D, Dana R. Comparison of Two Questionnaires for Dry Eye Symptom

- Assessment: The Ocular Surface Disease Index and the Symptom Assessment in Dry Eye. *Ophthalmology*. 2016;176(1):139–48.
9. Wang AL, Weinlander E, Metcalf BM, Barney NP, Gamm DM, Nehls SM, et al. Use of Topical Insulin to Treat Refractory Neurotrophic Corneal Ulcers. *Cornea*. 2017;36(11):1426–8.
  10. Tong CM, Iovieno A, Yeung SN. Topical insulin for neurotrophic corneal ulcers. *Can J Ophthalmol* [Internet]. 2020;55(5):e170–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjjo.2020.04.001>
  11. Aniah Azmi N, Bastion MLC. Short-Term Results of Trial of Topical Insulin for Treatment of Dry Eyes in Diabetics. *Eye Contact Lens*. 2020;46(January):S25–32.
  12. Ghiasi Z, Gray T, Tran P, Dubielzig R, Murphy C, McCartney DL, et al. The effect of topical substance-p plus insulin-like growth factor-1 (IGF-1) on epithelial healing after photorefractive keratectomy in rabbits. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(1):1–7.
  13. Serrano-Giménez R, Contreras-Macías E, García-Bernal A, Fobelo-Lozano MJ. Insulina tópica en el tratamiento de úlcera corneal refractaria en un paciente no diabético: a propósito de un caso. *Farm Hosp*. 2020;44(6):297–9.
  14. Bremond-Gignac D, Daruich A, Robert MP, Chiambaretta F. Recent innovations with drugs in clinical trials for neurotrophic keratitis and refractory corneal ulcers. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2019;28(11):1013–20. Available from: <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1677605>
  15. CIMA AE de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica o resumen de las características del producto ACTRAPID 100UI/ML Solución inyectable en un via. Agencia Eur

- Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from:  
ec.europa.eu/health/documents/community.../anx\_130850\_es.pdf
16. AEMPS. Ficha técnica Humulina Regular. Agencia Española Medicam y Prod Sanit [Internet]. 2015;8. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56317/56317\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56317/56317_ft.pdf)
  17. Bastion MLC, Ling KP. Topical insulin for healing of diabetic epithelial defects?: A retrospective review of corneal debridement during vitreoretinal surgery in Malaysian patients. *Med J Malaysia*. 2013;68(3):208–16.
  18. Fai S, Ahem A, Mustapha M, Mohd Noh UK, Catherine Bastion ML. Randomized controlled trial of topical insulin for healing corneal epithelial defects induced during vitreoretinal surgery in diabetics. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2017;6(5):418–24.
  19. Burgos-Blasco B, Diaz-Valle D, Rego-Lorca D, Perez-Garcia P, Puebla-Garcia V, Fernandez-Vigo JI, et al. Topical insulin, a novel corneal epithelial regeneration agent in dry eye disease. *Eur J Ophthalmol*. 2023;1–7.
  20. Salud M de. Resolución Numero 8430 de 1993. 1993;8430:1–10.
  21. Manzini JL. Declaración De Helsinki: Principios Éticos Para La Investigación Médica Sobre Sujetos Humanos. *Acta Bioeth*. 2000;6(2):321–34.
  22. Cubayachi C, Lemos CN, Pereira F, Dias K, Herculano RD, de Freitas O, et al. Silk fibroin films stabilizes and releases bioactive insulin for the treatment of corneal wounds. *Eur Polym J* [Internet]. 2019;118(June):502–13. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.06.022>
  23. Diaz-Valle D, Burgos-Blasco B, Gegundez-Fernandez JA, Garcia-Caride S, Puebla-Garcia V,

Peña-Urbina P, et al. Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. Eur J Ophthalmol. 2021;31(5):2280–6.