



► Artículo original

Evaluación de ojo seco en pacientes mestizos con diagnóstico de acné tratados con isotretinoína en el Hospital General de México

Evaluation of dry eye in mestizo patients with diagnosis of acne treated with isotretinoin in the Hospital General de México

Miguel Ángel Villanueva-Nájera,¹ María Dolores Cortés-Rodrigo,¹ María Estela Arroyo-Yllanes,¹ Anselmo Fonte-Vázquez.²

¹ Servicio de Oftalmología, Hospital General de México, México D.F., México.

² Curso de Posgrado de Oftalmología, Hospital General de México, México D.F., México.

Palabras clave:

Ojo seco, isotretinoína, Schirmer, México.

► Resumen

Introducción: El síndrome de ojo seco corresponde a la alteración de la película lagrimal que resulta de la disminución en la producción lagrimal, evaporación precoz o anomalía de los componentes oleosos y mucinosos.

Objetivo: Se evaluó la película lagrimal de pacientes con diagnóstico de acné y uso de isotretinoína vía oral, en un periodo de seis meses.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo.

Resultados: Se estudió un total de 25 pacientes referidos del Servicio de Dermatología. La valoración de Schirmer, la sensación de cuerpo extraño, ardor y lagrimeo al sexto mes

► Abstract

Introduction: Dry eye syndrome corresponds to the alteration of the tear film that results from decreased tear production, evaporation, or abnormality of early oil components and mucinous.

Objective: We evaluated the tear film of patients with acne and oral isotretinoin over a period of six months.

Methods: An observational, descriptive, longitudinal and prospective.

Results: A total of 25 patients referred to the Dermatology Service. The measurement of Schirmer, foreign body sensation, burning and tearing the sixth month of treatment all were abnormal, tear breakup time were 17 abnormal cases

Keywords:

Dry eye, isotretinoin, Schirmer, Mexico.

de tratamiento, la totalidad eran anormales, el tiempo de ruptura lagrimal se detectaron 17 casos anormales y sólo ocho casos normales, lo que indica una diferencia estadísticamente significativa. A la totalidad de pacientes se les aplicó el cuestionario de McMonnies para ojo seco. En el primer mes de tratamiento, se obtuvo una media de calificación de 1.2 (DE 1.5); en el segundo mes la media fue de 2.15 (DE 3.30); en el tercer mes la media de calificación fue de 3.60 (DE 5.09); la calificación promedio en el cuarto mes fue de 6.96 (DE 5.94); en el quinto mes de tratamiento la media aritmética se elevó a 8.56 (DE 6.57); y en el sexto mes, se obtuvo la mayor calificación promedio, alcanzando el 10.08 (DE 4.88).

Conclusiones: En este estudio se encontró que existe una diferencia estadísticamente significativa entre el primer mes de tratamiento y el sexto mes de tratamiento, con las diferentes variables utilizadas.

and only eight normal cases, indicating a statistically significant difference. In all patients received the questionnaire for dry eye McMonnies. In the first month of treatment, we obtained a mean score of 1.2 (SD 1.5); in the second month the average was 2.15 (SD 3.30); in the third month the mean rating was 3.60 (SD 5.09); the average score in the fourth month was 6.96 (SD 5.94); in the fifth month of treatment the mean rose to 8.56 (SD 6.57); and in the sixth month, had the highest average rating, reaching 10.08 (SD 4.88).

Conclusions: *This study found that if there is a statistically significant difference between the first month of treatment and the sixth month of treatment with the different variables used.*

► Introducción

El síndrome de ojo seco corresponde a las manifestaciones de la alteración de la película lagrimal que resultan de la disminución en la producción lagrimal, la evaporación precoz o anomalía de los componentes oleosos y mucinosos de la película lagrimal, que protege la superficie ocular. Esta alteración de la película lagrimal se asocia a la persistencia de un proceso inflamatorio, que empeora los síntomas y conduce al daño de la superficie ocular.¹

Se estima que existe una prevalencia en Estados Unidos cercana al 14% o 17% de la población.² Se ha descrito que el síndrome de ojo seco es más frecuente en personas mayores de 65 años, y que predomina en mujeres. El síndrome de ojo seco se asocia a otros factores como enfermedades sistémicas crónicas en especial colagenopatías, enfermedades autoinmunes, posmenopausia, tabaquismo y personas que consumen multivitamínicos.

Los mecanismos responsables del ojo seco son la hiperosmolaridad e inestabilidad de la película lagrimal. El primero ocurre como consecuencia de una excesiva evaporación de agua de la superficie ocular, y es el principal responsable de la inflamación y destrucción de la superficie ocular, así

como de los síntomas asociados al ojo seco. La hiperosmolaridad estimula una cascada de eventos inflamatorios en las células epiteliales superficiales, produciendo la muerte de estas células.

El segundo ocurre cuando se produce una rotura de la película lagrimal antes del parpadeo, dando lugar a una desecación local, hiperosmolaridad de la superficie ocular y alteración de la superficie epitelial y mucinas de las células caliciformes. Si se produce una rotura de la película lagrimal posterior al parpadeo pero en un periodo inferior a 10 segundos, también se considera que la película lagrimal es inestable.^{3,4}

Los retinoides se utilizan en el tratamiento del acné recalcitrante grave nodular, acné vulgar, psoriasis grave y como inductor de remisión en pacientes con leucemia. Los efectos adversos oculares están relacionados con la dosis, probablemente representan las manifestaciones secundarias más comunes de estos fármacos.⁵

La isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) derivado sintético de la vitamina A, se metaboliza como ella.⁶ En la piel esta sustancia causa atrofia de los acinos de las glándulas sebáceas, y disminución en la producción de sebo. Su uso sistémico altera además la función de la glándula de Meibomio, su estructura y desaparición de la misma,

siendo responsable de complicaciones oculares como ojo seco, blefaritis, conjuntivitis, así como un enorme incremento en la flora conjuntival por estafilococo dorado, visión borrosa, intolerancia al uso de lentes de contacto, fotodermatitis, fotofobia, opacidades corneales, miopía transitoria, cataratas y disminución en la adaptación a la oscuridad.^{7,8} Se han informado casos de hipertensión intracraneal, papiledema, seudotumor cerebral con paresia del VI nervio craneal,^{6,8,9} los mismos efectos fueron informados con el uso de la vitamina A. Estos nuevos medicamentos que tienen en su núcleo el mismo de la vitamina A, se metabolizan como ella en el hígado y se acumulan en el mismo, estos efectos secundarios pueden tardar casi seis meses para que desaparezcan del todo. En relación al ojo seco se han informado casos con una duración de más de dos años.¹⁰ Muy probablemente esto sea debido a que la glándula lagrimal puede secretar la isotretinoína junto con el retinol, y a que la superficie ocular se encuentra expuesta a la sustancia por vía lagrimal.¹¹ El objetivo del presente trabajo es evaluar la película lagrimal de pacientes con diagnóstico de acné y uso de isotretinoína vía oral, en un periodo de seis meses.

► Métodos

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo. Se estudio a la totalidad de pacientes referidos del Servicio de Dermatología, que cubrían con los criterios de inclusión y exclusión, durante el periodo comprendido entre agosto a octubre del 2009, y se realizó seguimiento durante seis meses de tratamiento. Se incluyó todo paciente con diagnóstico de acné con uso de isotretinoína vía oral. Exclusión: pacientes con tratamiento para ojo seco, pacientes con evidencia de alguna otra patología que produzca ojo seco, pacientes con uso de lentes de contacto, pacientes con síndrome de Sjögren.

Eliminación: pacientes que no acudan a sus citas programadas para evaluación.

Se utilizaron las siguientes variables: valoración de Schirmer, valoración del tiempo de ruptura lagrimal (TRPL), sensación de cuerpo extraño (SCE), ardor en ojos, ojo rojo, lagrimeo, puntuación de McMonnies.

A todos los pacientes se les realizó prueba de Schirmer I, la cual se hizo instaurando un tira de papel filtro número 5 en el fondo de saco temporal

inferior, esta tira tiene una escala milimétrica de 0 a 30 mm, se evaluó a los cinco minutos. Una prueba positiva fue cuando el papel filtro tuvo por lo menos 10 mm de infiltración de lágrima.

El tiempo de ruptura lagrimal se evaluó teniendo al paciente en la lámpara de hendidura, se colocó una tira impregnada con fluoresceína, se le pidió al paciente que parpadeara tres veces, se colocó el filtro de azul de cobalto y el examinador contó el tiempo en segundos en que tardó en evaporarse la película lagrimal ya teñida.

Se realizó un interrogatorio intencionado buscando síntomas de ojo seco con el cuestionario de McMonnies. Las evaluaciones se realizaron cada mes con citas programadas hasta el término de seis meses.

Las variables cualitativas, dicotómicas, se analizaron mediante la prueba no paramétrica de *ji cuadrada* en tablas multicelulares, con dos renglones y seis columnas (cinco grados de libertad) a un 95% de confianza.

Las calificaciones de McMonnies se obtuvieron por la media aritmética y la desviación estándar (DE), y se analizó mediante la prueba de análisis de varianza (ANOVA), para establecer la diferencia entre las medias a un 95% de confianza.

► Resultados

Con el propósito de evaluar las alteraciones de la película lagrimal en pacientes con uso de isotretinoína vía oral para el tratamiento de acné, se estudió un total de 25 pacientes referidos del Servicio de Dermatología del Hospital General de México.

Todos los pacientes se evaluaron en forma mensual durante un periodo de seis meses, entre agosto de 2009 y junio de 2010.

El grupo de estudio se integró por 19 pacientes del sexo femenino (76%), y seis pacientes del sexo masculino (24%).

En cuanto a la edad de los 25 pacientes, se encontraron entre los 16 y 25 años, con una media aritmética de 20.64 y una DE 3.63.

De acuerdo a la valoración de Schirmer en los 25 pacientes con acné tratados con isotretinoína, se pudo observar que en los dos primeros meses de tratamiento, 24 de ellos estaban normales y sólo un paciente anormal.

Esta situación se revertió a partir del quinto mes, en donde 23 ya presentaban una valoración anormal; y en el sexto mes de tratamiento, la

totalidad de pacientes eran anormales según la valoración de Schirmer, esta distribución de normales y anormales en los seis meses, si presenta una diferencia estadísticamente significativa ($X^2=104.07$; 5 gl; $p<0.05$) a un 95% de confianza (**Figura 1**).

En lo que se refiere a la valoración del TRPL, al sexto mes de tratamiento se detectaron 17 casos anormales y sólo ocho casos normales, lo que indica una diferencia estadísticamente significativa ($X^2=50.67$; 5 gl; $p<0.05$) a un 95% de confianza (**Figura 1**).

En cuanto a la SCE en el sexto mes, la totalidad de los pacientes manifestaron tener esa sensación, lo que indica que existe una asociación significativa ($X^2=98.83$; 5 gl; $p<0.05$) entre tomar la isotretinoína durante seis meses y presentar sensación de cuerpo extraño a un 95% de confianza (**Figura 1**).

En relación con la presencia de ardor en los tres últimos meses de tratamiento, predominaron los casos de presencia de ardor.

Es notorio que en el quinto y sexto mes, la totalidad de los pacientes presentaron ardor, con una diferencia estadísticamente significativa ($X^2=105.20$; 5 gl; $p<0.05$) entre tomar la isotretinoína

durante seis meses y presentar sensación de cuerpo extraño a un 95% de confianza (**Figura 1**).

La presencia de ojo rojo en el primer mes de tratamiento, no se detectó en ningún paciente. Pero se fueron incrementando el número de casos conforme aumentaban los meses, al sexto mes en su totalidad presentaron ojo rojo, esto asegura que si hay una asociación significativa de presentar ojo rojo y recibir el medicamento de isotretinoína al sexto mes ($X^2=97.50$; 5 gl; $p<0.05$) (**Figura 1**).

En lo que se refiere al lagrimeo, se encontró que existía en el primer mes de tratamiento, conforme fue avanzando éste se fue incrementando el síntoma, y es notorio que a partir del tercer mes, la mayoría ya lo presentaban; es importante hacer notar que en el quinto mes todos los pacientes lo presentaban.

La distribución de los pacientes con lagrimeo en todos los meses de tratamiento si presenta una diferencia estadísticamente significativa, a un 95% de confianza (**Figura 1**).

A la totalidad de pacientes se les aplicó el cuestionario de McMonnies para ojo seco.

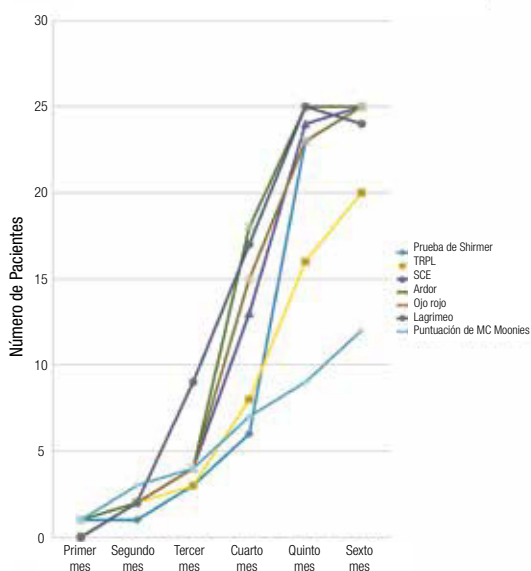
En el primer mes de tratamiento se obtuvo una media de calificación de 1.2 (DE 1.5), en el segundo mes la media fue de 2.15 (DE 3.30), en el tercer mes la media de calificación fue de 3.60 (DE 5.09), la calificación promedio en el cuarto mes fue de 6.96 (DE 5.94), en el quinto mes de tratamiento la media aritmética se elevó a 8.56 (DE 6.57), y en el sexto mes se obtuvo la mayor calificación promedio, alcanzando el 10.08 (DE 4.88), con estos valores se aplicó la prueba estadística de ANOVA, encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios.

Con los datos anteriores se puede afirmar que existe la suficiente evidencia que la calificación del cuestionario de McMonnies se incrementa significativamente, del primer al sexto mes de tratamiento con isotretinoína, a un 95% de confianza (ANOVA $F=13.95$; $p<0.05$) (**Tabla 1**) (**Figura 2**).

Discusión

Los efectos adversos oculares de los fármacos representan un gran número de consultas en oftalmología. La rica vascularización hace que el ojo sea particularmente susceptible a presentar trastornos asociados con diversos tratamientos. Afortunadamente, la mayoría de las reacciones oculares adversas remiten cuando se interrumpe

► **Figura 1.** Comparación de síntomas en pacientes mestizos con acné tratados con isotretinoína en el Servicio de Oftalmología del Hospital General de México, durante los seis meses de seguimiento.



► **Tabla 1.** Puntuación de McMonnies en pacientes mestizos con acné tratados con isotretinoína, en el Servicio de Oftalmología del Hospital General de México 2009-2010.

No.	Mes de tratamiento					
	1	2	3	4	5	6
1	0	0	0	0	0	6
2	0	0	0	0	0	6
3	2	2	4	8	8	8
4	0	0	0	0	0	6
5	2	2	4	8	8	8
6	2	2	2	12	12	12
7	0	0	0	0	6	6
8	0	0	6	6	8	8
9	2	2	2	6	6	8
10	0	0	0	4	4	4
11	0	0	0	4	4	4
12	2	2	2	14	14	14
13	5	5	5	5	16	16
14	0	12	12	12	16	16
15	2	2	2	14	16	16
16	0	0	22	22	22	22
17	2	2	2	14	14	14
18	5	5	5	5	16	16
19	0	12	12	12	16	16
20	0	0	0	0	0	6
21	2	2	4	8	8	8
22	2	2	2	12	12	12
23	0	0	0	0	0	6
24	0	0	0	0	0	6
25	2	2	4	8	8	8
Media	1.2	2.16	3.60	6.96	8.56	10.08
Desviación estándar	1.5	3.30	5.09	5.94	6.57	4.88
ANOVA	F=13.95; p<0.05					

el tratamiento. Sin embargo, si el efecto no se reconoce a tiempo, el daño puede ser irreversible.

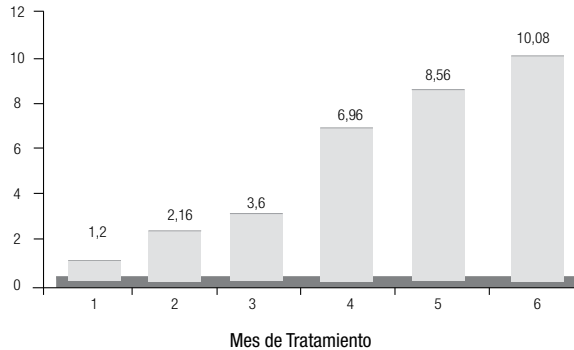
En muchos casos el diagnóstico de ojo seco se dificulta por la pobre correlación entre los síntomas y los hallazgos clínicos. En algunos casos el lagrimeo es uno de los síntomas manifestados por los pacientes, se considera que este síntoma es el resultado de un reflejo de producción acuosa excesiva debido a patología corneal.

Según Egger y colaboradores¹² en la piel esta sustancia causa atrofia de los acinos de las glándulas sebáceas, y disminución en la producción de

sebo. Su uso sistémico altera además la función de la glándula de Meibomio, su estructura y desaparición de la misma, siendo responsable de complicaciones oculares como ojo seco, blefaritis, conjuntivitis, así como un enorme incremento en la flora conjuntival por el estafilococo dorado, visión borrosa, intolerancia al uso de lentes de contacto, fotodermatitis, fotofobia, opacidades corneales, miopía transitoria, cataratas y disminución en la adaptación a la oscuridad.

Según Fraunfelder y colaboradores,¹³ el tiempo de aparición de los síntomas puede estar entre los

► **Figura 2.** Puntuación de McMonnies en pacientes mestizos con acné tratados con isotretinoína en el Servicio de Oftalmología del Hospital General de México, durante los seis meses de seguimiento.



dos a tres meses y se ha visto que en términos generales, los efectos secundarios desaparecen entre uno y seis meses después de suspender la isotretinoína. En cuanto a la formación de catarata por el uso de la isotretinoína, no es reversible.

Según S. Lerma¹⁴ estudió el material cristalino obtenido de pacientes operados de catarata por la técnica extracapsular, si informa una asociación del Accutane® (isotretinoína) con la formación de catarata, las proteínas cristalinas de estos pacientes demostraron una elevación de la absorción UV (entre 330-390 nm), comparado con el material obtenido de cristalinios del banco de ojos; y el análisis HPLC demostró un pico anormal de sus perfiles, los cuales fueron muy similares a muestras de control incubadas con ácido retinoico y que no estuvieron presentes en muestras de proteínas cristalinas derivadas de cataratas no asociadas con la terapia con Accutane®. Menciona que la vitamina A está contraindicada en el embarazo debido a efectos teratogénicos como microftalmos, hipertelorismo orbitario e hipoplasia del nervio óptico y por consiguiente, estos mismos efectos indeseados han sido descritos para la isotretinoína.

En este estudio encontramos que a partir del quinto mes, la gran mayoría de los pacientes estudiados ya presentaban una valoración anormal, y en el sexto mes de tratamiento, la totalidad de pacientes eran anormales según la valoración de Schirmer. La literatura médica refiere cambios en la película lagrimal por atrofia de glándulas de Meibomio, a partir del cuarto mes todas estas

alteraciones son reversibles al suspender el tratamiento.

También se encontró que el tiempo de ruptura lagrimal era anormal a partir del cuarto mes, así como la sensación de cuerpo extraño, ojo rojo y lagrimeo fueron en aumento. Lo cual sugiere que al aumentar la dosis acumulada, se exacerban los síntomas en los pacientes tratados con isotretinoína.

Como se ha mencionado por diversos autores la isotretinoína produce muchos efectos secundarios destacando entre ellos fotofobia, cuya causa puede residir a que el fármaco se une durante la renovación de los lípidos segregados por las glándulas de Meibomio.

También existe una disminución de los lípidos segregados por las glándulas de Meibomio, las cuales son glándulas sebáceas modificadas, a las que al quitarle la función sebácea se pueden ver afectadas, ocasionando deficiencia en la capa lipídica de la película lagrimal precorneal.

Existen muchos cuestionarios para evaluación de ojo seco, en este estudio se utilizó el cuestionario de McMonnies, el cual reportó un aumento de puntuación conforme pasaron los meses, lo que sugiere un aumento en la sintomatología de los pacientes estudiados.

Se requerirá un estudio en población mayor con un tiempo superior de seguimiento, evaluando los síntomas durante el tratamiento y después de suspender el mismo, para así poder evaluar la reversión de las alteraciones producidas durante el uso de este fármaco.

► Conclusiones

En este estudio se encontró que si existe una diferencia estadísticamente significativa en la evaluación de ojo seco entre el primer y sexto mes de tratamiento con las diferentes variables utilizadas, en pacientes mestizos con diagnóstico de acné, tratados con isotretinoína en el Hospital General de México.

► Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

► Financiamiento

Los autores no recibieron ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.



Referencias

1. Begley CG, Chalmers RL, Abertz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753-4761.
2. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, et al. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-326.
3. Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992;76:157-158.
4. Lui Z, Pflugfelder SC. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999;106:936-943.
5. Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular Adverse Effects Associated with Systemic Medications: recognition and management. *Drugs* 2007;67(1):75-93.
6. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Corbett JJ. Isotretinoin-associated intracranial hypertension. *Ophthalmology* 2004;111:1248-1250.
7. Paranipe DR, Foulks GN. Therapy for meibomian gland disease. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16:37-42.
8. Egger SF, Huber-Spitz V, Bohler K, et al. Ocular side effects associated with 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris: clinical features, alterations of tearfilm and conjunctival flora. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:355-357.
9. Heuberger A, Buchi ER. Irreversible cataract as a possible side effect of isotretinoin. *Klin Monbl Augenheilkd* 1994;204:465-467.
10. Rismondo V, Uebel JL. Isotretinoin in lacrimal gland fluid and tears. *Arch Ophthalmol* 1987;105(3):416-420.
11. Fraunfelder FW. Ocular side effects associated with isotretinoin. *Drugs Today (Barc)* 2004;40(1):23-27.
12. Egger SF, Huber-Spitz V, Bohler K, et al. Isotretinoin administration in treatment of acne vulgaris. A prospective study of the kind and extent of ocular complications. *Ophthalmologie* 1995;92(1):17-20.
13. Fraunfelder FT, LaBraico JM, Meyer SM. Adverse ocular reactions possibly associated with isotretinoin. *Am J Ophthalmol* 1985;100(4):534-537.
14. Lerman S. Ocular side effects of Accutane therapy. *Lens eye Toxic res* 1992;9(3-4):429-438.