



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

“VIGILANCIA DEL EFECTO SECUNDARIO OCULAR  
EN PACIENTES MEXICANOS CON ACNÉ INFLAMATORIO  
EN TRATAMIENTO CON ISOTRETINOÍNA ORAL”

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

PRESENTA :

DRA. DANIELA SIERRA TÉLLEZ

ASESOR DE TESIS:  
DR. LEONEL FIERRO ARIAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA



MÉXICO D.F.

2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **TÍTULO**

**“VIGILANCIA DEL EFECTO SECUNDARIO OCULAR EN PACIENTES  
MEXICANOS CON ACNÉ INFLAMATORIO EN TRATAMIENTO CON  
ISOTRETINOÍNA ORAL”**

**DR. FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ  
JEFE DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.**

**DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN  
DERMATOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.**

**AUTOR DE TESIS**

**DRA. DANIELA SIERRA TÉLLEZ**

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

**TUTOR DE TESIS**

**DR. LEONEL FIERRO ARIAS**

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

Y DERMATO-ONCOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

**COTUTOR DE TESIS**

**DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA**

JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DERMATOLOGÍA UNAM

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

## **Dedicatoria**

A los dos grandes ejemplos de superación en mi vida:  
mi madre y mi abuela.

Sobre todo a ti mami, por darme una carrera para mi futuro, por tu amor, tus  
consejos y tu apoyo incondicional en todo momento.

A ti abue, gracias por seguir cuidándome desde arriba.

## **Agradecimientos**

A aquellas personas que compartieron sus conocimientos conmigo para hacer posible la conclusión de esta tesis, en especial a mi tutor el Dr. Leonel Fierro Arias. Al Q.F.B. Javier Araiza Santibáñez y al servicio de Oftalmología: la Dra. María Dolores Cortés Rodrigo y el Dr. Miguel Angel Villanueva Nájera.

A la Dra. Rosa María Ponce Olivera y el Dr. Amado Saúl Cano, por haberme dado la oportunidad hace 3 años de formar parte de su servicio y sus enseñanzas.

A mis maestros del servicio de Dermatología, Dermato-Oncología, Micología y Dermato-Patología, por su apoyo en mi formación.

A ti Dios, por haber puesto a las mejores personas a mi alrededor y darme la oportunidad de seguir viviendo. Gracias.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN ESTRUCTURADO</b>	.	.	.	.	.	.	.	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	.	.	.	.	.	.	.	<b>5</b>
<b>PARTE I. ANTECEDENTES</b>								
1.1. ACNÉ	.	.	.	.	.	.	.	6
1.2. ISOTRETINOÍNA	.	.	.	.	.	.	.	8
1.3. EFECTOS SECUNDARIOS OCULARES	.	.	.	.	.	.	.	13
<b>PARTE II. MATERIAL Y MÉTODOS</b>								
1. Planteamiento del problema	.	.	.	.	.	.	.	17
2. Justificación	.	.	.	.	.	.	.	17
3. Hipótesis	.	.	.	.	.	.	.	17
4. Objetivo general	.	.	.	.	.	.	.	17
5. Objetivos específicos	.	.	.	.	.	.	.	17
6. Metodología	.	.	.	.	.	.	.	18
a. Tipo y diseño del estudio	.	.	.	.	.	.	.	18
b. Población y tamaño de la muestra	.	.	.	.	.	.	.	18
c. Criterios de inclusión	.	.	.	.	.	.	.	18
d. Criterios de no inclusión	.	.	.	.	.	.	.	19
e. Criterios de exclusión	.	.	.	.	.	.	.	19
f. Variables evaluadas	.	.	.	.	.	.	.	19
g. Procedimiento	.	.	.	.	.	.	.	20
7. Análisis de resultados	.	.	.	.	.	.	.	21

8. Aspectos éticos y de bioseguridad	.	.	.	.	.	.	.	.	22
9. Resultados	.	.	.	.	.	.	.	.	22
10. Discusión	.	.	.	.	.	.	.	.	25
11. Conclusiones	.	.	.	.	.	.	.	.	31

### PARTE III. ANEXOS

Anexo A. Hoja de recolección de datos Dermatología	.	.							33
Anexo B. Hoja de recolección de datos Oftalmología	.	.							34
Anexo C. Consentimiento informado	.	.	.	.	.	.	.	.	36
Anexo D. Cartas de aprobación por el Comité de Ética e Investigación									42

### PARTE IV. ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1	.	.	.	.	.	.	.	.	44
Gráfico 1	.	.	.	.	.	.	.	.	44
Tabla 2	.	.	.	.	.	.	.	.	45
Gráfico 2	.	.	.	.	.	.	.	.	45
Tabla 3	.	.	.	.	.	.	.	.	46
Gráfico 3	.	.	.	.	.	.	.	.	46
Tabla 4	.	.	.	.	.	.	.	.	47
Gráfico 4	.	.	.	.	.	.	.	.	47
Tabla 5	.	.	.	.	.	.	.	.	48
Gráfico 5	.	.	.	.	.	.	.	.	48
Tabla 6	.	.	.	.	.	.	.	.	49
Gráfico 6	.	.	.	.	.	.	.	.	49
Tabla 7	.	.	.	.	.	.	.	.	50



Gráfico 7	.	.	.	.	.	.	.	.	.	50
Tabla 8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	51
Gráfico 8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	51
Tabla 9	.	.	.	.	.	.	.	.	.	52
Gráfico 9	.	.	.	.	.	.	.	.	.	52
<b>PARTE V. REFERENCIAS</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>53</b>

---

## **RESUMEN ESTRUCTURADO**

### **ANTECEDENTES**

La isotretinoína es un derivado de primera generación de la vitamina A, actúa selectivamente sobre la glándula sebácea disminuyendo la sebogénesis, normalizando la queratinización folicular alterada y de modo indirecto en el microclima folicular con reducción del *Propionibacterium acnes*. Es el agente sebosupresor más efectivo en la terapia del acné. Dentro de los efectos secundarios registrados, la afectación ocular es uno de los más comunes llegando a presentarse en un 20 a 50% de los pacientes entre la tercera y quinta semanas del inicio del fármaco. La sequedad, irritación ocular, meibomitis, intolerancia a los lentes de contacto, visión borrosa y opacidades corneales son los efectos oculares mayormente reportados durante el manejo sistémico con isotretinoína.

### **JUSTIFICACIÓN**

Valorar los efectos en la superficie ocular en pacientes mexicanos con acné que ameriten manejo con isotretinoína.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio prospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal. Se evaluaron los cambios oculares en pacientes con acné pápulo-pustuloso severo, nódulo-quístico y/o rebeldes al tratamiento convencional tratados con isotretinoína sistémica que acudieron a la consulta externa de Dermatología del Hospital General de México en el periodo comprendido del 1 de marzo del 2010 al 30 de junio del 2011. Se realizó valoración por Oftalmología previo al inicio (visita 0, basal), al mes (visita 1), a la mitad

---

(visita 2), al término (visita 3) y al mes de finalizar el tratamiento (visita 4). A todos los pacientes se les realizó una exploración oftalmológica completa con prueba de Schirmer I, evaluación del tiempo de ruptura lagrimal y un interrogatorio intencionado buscando síntomas de ojo seco con el cuestionario de Mc Monnies.

## **RESULTADOS**

Los pacientes se encontraban comprendidos entre edades de los 16 a 25 años (media: 20.64 años). Se incluyó un total de 25 pacientes, se observó una predilección por el sexo femenino, con 19 pacientes (76%). Cinco casos (20%) correspondieron a acné pápulo-pustuloso severo, 6 casos (24%) a acné nódulo-quístico y 14 casos (56%) a acné rebelde al tratamiento convencional. Todos recibieron una dosis de 0.3mg/kg/día hasta una dosis total acumulada de 150mg/kg. En las pruebas realizadas todos los pacientes se encontraron en parámetros normales en la visita 0 (basal).

En cuanto a la valoración de Schirmer I el 100% (n=25) de los pacientes presentaron una disminución en la secreción lagrimal en su visita 2, el cual se mantuvo hasta concluir el tratamiento (visita 3) y recuperación de la producción lagrimal en la visita 4 en el 84% (n=21) de los casos.

El tiempo de ruptura lagrimal (TRPL) mostró anormalidad desde la visita 1, en el 12% (n=3), en su visita 2 se incrementaron a un 64% (n=16) de los casos y progresivamente hasta la visita 3 en un 68% (n=17) de resultados anormales; con recuperación en la visita 4, en el 88% (n=22) de los pacientes.

En cuanto a la sensación de cuerpo extraño se manifestó notablemente en su visita 2 y 3 donde el 100% (n=25) de los pacientes la refirieron, con remisión posterior en la visita 4, donde el 88% (n=22) de los pacientes negó la sensación.

---

En relación a la presencia de ardor se evidenció hasta la visita 2 y 3 en el 100% (n=25) de los pacientes, con remisión posterior y en la visita 4, 96% (n=24) negó dicha sintomatología.

La presencia de ojo rojo en la visita 1, fue solo en el 8% (n=2) de los pacientes, el cual fue incrementando y en la visita 2 y 3, el 100% (n=25) de los pacientes lo presentaron; con remisión en la visita 4, en el 84% (n=21) de los pacientes.

En cuanto al lagrimeo, solo el 8% (n=2) de los pacientes refirieron disminución en la visita 1; en la visita 2 y 3, el 96% (n=24) de los pacientes refirió una disminución notable del lagrimeo, el cual se recuperó en la visita 4 en el 92% (n=23) de los casos.

La puntuación del cuestionario de Mc Monnies para ojo seco, tuvo un incremento progresivo alcanzando un puntaje máximo en la visita 3 con una media de 10.72 puntos y posterior disminución con una media de 2.68 puntos en la visita 4.

Durante el estudio no se observaron otros efectos adversos reportados en la literatura como la blefaritis, meibomitis, conjuntivitis, visión borrosa, opacidades corneales, cataratas, etc.

## **CONCLUSIONES**

Los primeros cambios detectables a nivel ocular se presentaron en el 6% de los pacientes al primer mes de tratamiento con isotretinoína sistémica, incrementando a un 93% a la mitad del tratamiento y un 94% al finalizarlo.

A una dosis de 0.3mg/kg/día (20mg/día) de isotretinoína oral, se evidenció la afectación de la película lagrimal, mediante la evaluación de la prueba de Schirmer I, el tiempo de ruptura lagrimal (TRPL), la valoración de ojo rojo, el cuestionario Mc

---

Monnies y la sintomatología interrogada (sensación de cuerpo extraño, ardor y lagrimeo).

A una dosis de 0.3mg/kg/día (20mg/día) de isotretinoína oral, en pacientes mexicanos no se reportaron otros efectos secundarios oculares severos (blefaritis, meibomitis, conjuntivitis, visión borrosa, opacidades corneales y cataratas).

La recuperación de la película lagrimal fue del 88% de los casos a 1 mes de finalizar el tratamiento.

En ninguno de los casos la afectación ocular ameritó la suspensión del tratamiento.

Consideramos oportuno realizar un interrogatorio dirigido en las consultas de seguimiento de los pacientes tratados con isotretinoína (sobre todo a partir del tercer mes) para detectar la afectación ocular y en su caso referirlo al Oftalmólogo.

**Palabras clave:** Acné, isotretinoína, efectos secundarios, afectación ocular, ojo seco.

---

## INTRODUCCIÓN

La isotretinoína es un derivado de primera generación de la vitamina A. Es un regulador de la reproducción, proliferación y diferenciación celular<sup>1</sup>. En 1982 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el uso de la isotretinoína para el tratamiento del acné nódulo-quístico y recalcitrante. Y desde entonces se ha considerado el agente más efectivo en la terapia del acné<sup>2</sup>.

La incidencia y severidad de los efectos secundarios de la isotretinoína se relacionan con la dosis, los cuales son reversibles con su disminución o con la suspensión del fármaco. Los principales efectos adversos involucran piel y membranas mucosas. Los efectos secundarios que afectan la superficie ocular se encuentran entre los más frecuentes, suelen presentarse en un 20 a 50% de los pacientes, generalmente entre la tercera y quinta semanas del inicio. Siendo más frecuentemente asociados a una dosis promedio de 0.8mg/kg<sup>3</sup>.

Se ha sugerido que la isotretinoína puede afectar la superficie ocular debido a la similitud entre las glándulas de Meibonio y las glándulas sebáceas en la piel<sup>4-7</sup>. Alterando su función y ocasionando las complicaciones oculares mayormente reportadas durante el manejo sistémico con este fármaco: ojo seco, irritación ocular, blefaritis, meibomitis, conjuntivitis, intolerancia a los lentes de contacto, visión borrosa, opacidades corneales, miopía transitoria, cataratas y disminución en la adaptación a la oscuridad<sup>8-11</sup>.

---

## PARTE I. ANTECEDENTES

### 1.1 ACNÉ

El acné es una enfermedad cosmopolita inflamatoria de la unidad pilo-sebácea que llega a afectar aproximadamente al 80% de los adolescentes y adultos jóvenes entre los 11 y 30 años de edad<sup>12</sup>. En el Primer Consenso Mexicano para el Manejo del Acné realizado en el 2001, se concluyó que es la dermatosis más frecuente en la consulta dermatológica privada con un 59.24% y representa un 43.2% de la consulta a nivel institucional en nuestro país. En Estados Unidos la incidencia es mayor<sup>13</sup>. En la experiencia del servicio de Dermatología del Hospital General de México, las estadísticas arrojan que representa el primer motivo de consulta, con una población anual de 3121 pacientes que corresponde al 12.19%, actualizado a diciembre 2010.

En su patogénesis están implicados varios factores: el paso inicial es el estímulo hormonal para la producción sebácea; la queratinización anormal obstruye la apertura del conducto folículo-sebáceo; la flora intrafolicular, principalmente *Propionibacterium acnes* prolifera en un medio rico en ácidos grasos elaborando mediadores inflamatorios que resulta en la aparición de pápulas, pústulas, nódulos y en las formas más severas quistes, abscesos, costras sanguíneas y cicatrices diversas. Su topografía habitual es donde abundan las glándulas sebáceas seboreicas primordialmente en la cara, pecho y espalda<sup>13-15</sup>.

Existen diversas clasificaciones clínicas del acné y diagramas de flujo para su terapéutica, uno de los más recurridos por las características de población es el avalado por el CILAD (Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología), la clasificación G.L.E.A (Grupo Latinoamericano de Estudio del Acné) que se divide en: acné comedónico, acné pápulo-pustuloso (leve, moderado, severo), acné nódulo-

---

quístico (moderado, severo), formas especiales (acné conglobata, acné fulminans) y variantes (acné escoriado, neonatal, infantil, prepuberal, del adulto, cosmético, mecánico o friccional, ocupacional, inducido por fármacos)<sup>16</sup>. Otro ejemplo que tiene difusión internacional es el algoritmo para el tratamiento del acné propuesto por el *Global Alliance* que clasifica el acné en base a la severidad de las lesiones (comedones, pápulo-pustular, nodular y nodular-conglobata) en leve moderado y severo<sup>17</sup>. En ambos casos el manejo de la isotretinoína está sustentado para los casos de acné nódulo-quístico, acné inflamatorio moderado a severo, cuando hay falta de respuesta al manejo convencional o el acné es recidivante, acné conglobata, acné fulminans, acné que esté dejando cicatrices, acné asociado a hiperandrogenismo periférico<sup>18</sup>.

En cuanto al tratamiento del acné, se dividen en tópicos y sistémicos, la indicación de los mismos dependerá de la severidad del cuadro. En el manejo tópico se encuentran los comedolíticos como el peróxido de benzoílo, los retinoides; el ácido azelaico tiene efecto antibacteriano y comedolítico; en acné moderado e inflamatorio puede usarse fosfato de clindamicina tópica o eritromicina en varias concentraciones, hay combinaciones diversas en la actualidad como peróxido de benzoílo o retinoides con antibióticos. En el manejo sistémico se encuentran las tetraciclinas (oxitetraciclina, minociclina, doxiciclina, lomeciclina), eritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol, por periodos de uno a tres meses en acné moderado a severo; la diaminodifenilsulfona en acné conglobata; los antiandrógenos (por ejemplo: acetato de ciproterona/etinilestradiol, espironolactona, flutamida y drospirenona) y la isotretinoína oral<sup>19,20</sup>.

La incorporación de los retinoides sintéticos en el arsenal terapéutico de la dermatología se inició en 1979 y desde ese momento comenzó una escalada que ha



---

revolucionado el tratamiento y pronóstico de un número significativo de enfermedades cutáneas que habían sido previamente refractarias a terapias convencionales<sup>2</sup>. El primer retinoide estudiado fue la tretinoína, indicada en el tratamiento del acné vulgar desde los años 60, desde entonces se han ido introduciendo otros retinoides que están indicados en el tratamiento de diversas dermatosis. Estos nuevos retinoides pertenecen a tres generaciones. La primera está formada por los retinoides no-aromáticos (retinol, tretinoína), la segunda por los llamados mono-aromáticos (etretinato, acitretino) y la tercera por los poli-aromáticos (adapaleno, tazaroteno)<sup>21</sup>. Los retinoides son mediadores de la diferenciación celular interviniendo en la reproducción, proliferación y apoptosis al fijarse a los receptores nucleares retinoicos. Existen dos tipos de receptores retinoicos, los RXR (receptores para retinoides X) y RAR (receptores para ácido retinoico). Cada uno de ellos, se divide además en  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . Todos estos receptores son estructuralmente parecidos pero muestran diferentes afinidades hacia los distintos tipos de retinoides, difiriendo también su distribución en el organismo, lo que explica la multiplicidad de procesos fisiológicos en los que intervienen<sup>20,22,23</sup>.

## **1.2 ISOTRETINOINA**

La isotretinoína es un retinoide de uso oral, isómero del ácido 13-*cis*-retinoico, derivado de primera generación de la vitamina A. Fue aprobado en 1982 por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento del acné nódulo-quístico y recalcitrante. Desde entonces se ha considerado el agente más efectivo en la terapia del acné<sup>2</sup>. Como todos los retinoides, la isotretinoína es un regulador de la reproducción, proliferación y diferenciación celular<sup>1</sup>.

---

Aún cuando en el presente existen diversas formas de dosificación de la isotretinoína oral en la terapia del acné y aunque el rango de las dosis publicadas ha variado desde 0.1 a 1mg/kg/día, estudios clínicos han demostrado que lo importante es llegar a una dosis acumulada de 120 a 150mg/kg alcanzando una remisión prolongada hasta en un 85% de los casos y se calcula que el 15% no presentará remisión completa<sup>1,19,22,24</sup>.

En cuanto a su farmacocinética la isotretinoína se absorbe en el tracto gastrointestinal. Después de la administración oral ésta se absorbe en 2 a 4hrs. La biodisponibilidad de una dosis oral es aproximadamente de un 25%, la cual se incrementa de 1½ a 2 veces más cuando se ingiere con alimentos, principalmente aquellos ricos en grasa. Uno de los principales metabolitos, la 4-oxo-isotretinoína está presente en concentraciones plasmáticas máximas después de 6 horas de una dosis única, permaneciendo en un estado constante después de 7 días de su administración. La vida media de eliminación de la isotretinoína es de 7 a 37 horas. Este fármaco atraviesa la barrera placentaria<sup>22,23</sup>.

Se une a las proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la albúmina (99.9%). Los principales metabolitos de la isotretinoína detectados en sangre y orina son la 4-oxo-isotretinoína y la 4-*hidroxi*-isotretinoína, mientras que otros glucurónidos conjugados se detectan en la bilis. La vida media de la 4-oxo isotretinoína es de 29 horas (11 a 50 horas), siendo su metabolismo predominantemente hepático. La concentración sérica de la 4-oxo isotretinoína generalmente es superior a la de la isotretinoína después de 6 horas<sup>23</sup>.

---

La concentración epidérmica es bastante baja y no se ha encontrado una acumulación progresiva en suero, epidermis o tejido celular subcutáneo. Al discontinuar el tratamiento, la isotretinoína desaparece del suero y piel en 2 a 4 semanas<sup>23</sup>.

La isotretinoína y sus metabolitos son posteriormente metabolizados en productos conjugados los cuales son entonces excretados en la orina y las heces. No existen diferencias farmacocinéticas significativas entre pacientes pediátricos y adultos<sup>23</sup>.

En cuanto a su farmacodinamia el mecanismo de acción definitivo de la isotretinoína es desconocido. Actúa con preferencia sobre los receptores RAR y sus efectos sobre el acné y otras condiciones dermatológicas se debe a que actúa sobre los cuatro factores patogénicos principales:

**Supresión sebácea:** la isotretinoína es un agente efectivo en la reducción del volumen de la secreción grasa (más del 90%) a través de la disminución de las glándulas sebáceas, evitando la producción de sebo y la diferenciación de las glándulas sebáceas *in vivo*. En consecuencia se produce una disminución de los ésteres de cera y del escualeno y un incremento de los niveles de colesterol. Además, la isotretinoína disminuye la fracción de triglicéridos, así como de esteroides libres y de las ceramidas totales, mismas que se encuentran incrementadas en la composición de los lípidos presentes en los comedones. Estudios *in vitro* han mostrado los efectos directos de la isotretinoína en la proliferación, síntesis de lípidos y diferenciación de las glándulas sebáceas humanas, así como reducción del volumen de la glándula<sup>23</sup>.

**Inhibición de la hiperqueratinización intraductual:** la isotretinoína inhibe la proliferación de los queratinocitos foliculares y altera su diferenciación terminal hacia

---

epitelios no queratinizados con reducción de los tonofilamentos. Se produce una disminución de la cohesión de las células del estrato córneo, con alteración de la función de barrera y un incremento de la pérdida de agua transepidérmica, causando el efecto queratolítico de los retinoides<sup>23</sup>.

**Inhibición del crecimiento de *Propionibacterium acnes*:** aunque la isotretinoína no tiene un efecto bactericida directo contra *P. acnes*, su efecto inhibitorio sobre la producción de sebo le permite actuar en el microambiente folicular e indirectamente inhibe el crecimiento y la diferenciación de este microorganismo<sup>23</sup>.

**Propiedades antiinflamatorias:** la isotretinoína es un potente inhibidor del leucotrieno B4 y de la colagenasa, los cuales inducen la migración de las células polimorfonucleares en la piel. La isotretinoína inhibe la producción de óxido nítrico y el factor de necrosis tumoral por los queratinocitos humanos<sup>23</sup>.

Con lo anterior se considera el tratamiento de primera línea en el acné severo, así como en los pacientes en los que ha fallado el tratamiento convencional o en sujetos que presentan cicatrices en forma precoz o con afectación psicológica importante independientemente de la severidad del cuadro<sup>1,24</sup>. Ha mostrado también utilidad en otras condiciones distintas del acné, como rosácea, seborrea, hidradenitis supurativa, foliculitis por gram-negativos, desórdenes de la queratinización y en la prevención del cáncer cutáneo no melanoma en individuos de elevado riesgo<sup>18, 23,25,26,35</sup>.

La isotretinoína se clasifica dentro de la categoría X de riesgo en el embarazo y está absolutamente contraindicada en el mismo. Se deben establecer las medidas

---

anticonceptivas apropiadas y no se deberán retirar hasta un mes después de discontinuar el tratamiento<sup>23</sup>.

El riesgo de embarazo durante la terapia con isotretinoína se estima en 8 x 1,000 mujeres/año y el riesgo de malformaciones congénitas en mujeres expuestas a isotretinoína durante el primer trimestre del embarazo se estima en 30% comparado contra el riesgo basal en mujeres no expuestas de 3-5%<sup>3,27</sup>. Las manifestaciones incluyen anomalías del sistema nervioso central (hidro-microcefalia), alteraciones cardiovasculares (malformaciones aórticas, comunicación interventricular, bloqueos cardiacos); anomalías de los pabellones auriculares (microtia, anotia, orejas rudimentarias, ausencia de canales auditivos), alteraciones faciales dismórficas (micrognatia y hendidura palatina), entre otras. La frecuencia de abortos espontáneos es elevada<sup>27</sup>.

Se desconoce si la isotretinoína se excreta en la leche humana. La vitamina A, estructuralmente similar, si se excreta en ella. Debido a las reacciones adversas que puede producir sobre el lactante, la lactancia está contraindicada si la madre se encuentra bajo tratamiento con este fármaco<sup>3</sup>.

Por lo tanto se considera estrictamente contraindicada en embarazo, lactancia y severa disfunción hepática y renal. Así como en pacientes con hipersensibilidad a la tretinoína, acitretina o a otros retinoides incluyendo la vitamina A<sup>3,28</sup>. Son contraindicaciones relativas: leucopenia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipotiroidismo, síntomas depresivos o ideación suicida y pseudotumor *cerebri*. Se debe evitar la ingesta concomitante de tetraciclinas por el riesgo de desarrollar

---

hipertensión intracraneal, así como de bebidas alcohólicas por el incremento en los niveles de triglicéridos<sup>18,23</sup>.

Las referencias sobre los efectos secundarios de la isotretinoína son extensas, dando lugar a cuantificar, calificar y evaluar los riesgos asociados con su utilización. La incidencia y severidad se relacionan con la dosis, las cuales son reversibles con su disminución o con la suspensión del fármaco. Los principales efectos adversos involucran piel y membranas mucosas, éstos son: queilitis (96%), dermatitis facial (55%), sequedad de mucosa nasal (51%), piel seca, prurito, descamación, dermatitis irritativa (20-50%), conjuntivitis (19%), caída de cabello (13%), impetiginización (7.5%), fotosensibilidad (1-5%), artralgias y mialgias (15-20%), cefalea (5-16%), depresión y cambios de estado de ánimo (poco frecuentes)<sup>3,18,29</sup>.

La toxicidad de la isotretinoína está asociada a la hipervitaminosis A, ello incluye manifestaciones dosis-dependientes como son los efectos indeseables mucocutáneos, elevación de lípidos séricos (aproximadamente 20%), hiperostosis y calcificaciones extra esqueléticas<sup>1-3,13,15</sup>.

### **1.3. EFECTOS SECUNDARIOS OCULARES**

Los efectos secundarios esperados que afectan la superficie ocular suelen presentarse en un 20 a 50% de los pacientes, generalmente entre la tercera y quinta semanas del inicio. Siendo más frecuentemente asociados a una dosis promedio de 0.8mg/kg. Se ha sugerido que la isotretinoína puede afectar su función debido a la similitud entre las glándulas de Meibonio y las glándulas sebáceas en la piel<sup>4-7</sup>. Alterando la función y desaparición de las glándulas de Meibomio y ocasionando las

---

complicaciones oculares mayormente reportadas durante el manejo sistémico con este fármaco: ojo seco, irritación ocular, blefaritis, meibomitis, conjuntivitis, intolerancia a los lentes de contacto, visión borrosa, opacidades corneales, miopía transitoria, cataratas, disminución en la adaptación a la oscuridad, así como un enorme incremento en la flora conjuntival por *Staphylococcus aureus*. Además se ha observado que la isotretinoína se secreta en las lágrimas y puede ocasionar disfunción de las glándulas de Meibomio<sup>8-11</sup>. En la literatura se reporta resolución de estos efectos adversos 1 a 6 meses posteriores a la suspensión del fármaco<sup>4</sup>.

En la Declaración de posición conjunta sobre el uso de isotretinoína en acné común, realizada recientemente en nuestro país, se describe que el uso de lentes de contacto no está contraindicado, sin embargo, se requieren recomendaciones específicas para estos pacientes, como la lubricación frecuente<sup>18</sup>.

Sabemos que la función principal de la película lagrimal es producir una superficie óptica, proveer oxígeno y nutrientes, además de lubricación durante el parpadeo y una acción antibacteriana mediada por lisozimas e inmunoglobulinas. Está compuesta de tres capas: una capa superficial oleosa, producida predominantemente por las glándulas de Meibomio, y por las de Zeis y Moll en los párpados; una capa acuosa media producida por el tejido lagrimal accesorio de las células de Goblet de la conjuntiva<sup>30,31</sup>. En Dermatología los retinoides sistémicos (isotretinoína, etretinato y acitretino) son los fármacos que ocasionan afectación ocular a éste nivel, con los efectos secundarios oculares previamente comentados<sup>5</sup>. Principalmente el síndrome de ojo seco, el cual es clasificado dentro del déficit de producción acuosa no asociada a síndrome de Sjögren, cuando es secundario al uso de retinoides sistémicos<sup>30</sup>.

---

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<sup>30</sup>.

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 (células de Goblet). Si se produce una rotura de la película lagrimal posterior al parpadeo pero en un periodo inferior a diez segundos, también se considera que la película lagrimal es inestable<sup>32,33</sup>.

Los síntomas por los cuales se sospecha la presencia de síndrome de ojo seco son: sensación de cuerpo extraño, prurito, irritación, dolor, fotofobia, visión borrosa, epifora. Estos síntomas tienden a empeorar en el transcurso del día y empeoran con factores ambientales de exposición de la superficie ocular<sup>30</sup>.



---

Los pacientes con síndrome de ojo seco experimentan disminución marcada de la producción lagrimal en horas de la noche, por tanto pueden manifestar presencia de secreción mucosa al levantarse o en horas de la mañana<sup>30</sup>.

Los métodos diagnósticos más comúnmente utilizados son<sup>34-36</sup>:

- Tiempo de ruptura de la película lagrimal (TRPL).
- Tinciones vitales:  $\beta$  Fluoresceína, lisamina verde, rosa de bengala.
- Test de Schirmer: medición de la producción lagrimal acuosa por unidad de tiempo.

Se puede realizar una medida de producción basal (Schirmer I) y una medida de producción refleja (Schirmer II).

- Laboratorio clínico para detectar enfermedad sistémica asociada al síndrome de ojo seco.
- Pruebas de sensibilidad corneal con aplicador o con estesiómetro.

Los pacientes con síndrome de ojo seco severo pueden llegar a presentar: queratinización superficial, úlceras corneales, cicatrización, adelgazamiento corneal, neovascularización, queratitis microbiana, queratolisis corneal estéril y perforación corneal<sup>30,37</sup>.

En la literatura no se cuenta con información respecto a la afectación ocular secundaria al uso de isotretinoína sistémica en población mexicana con acné, motivo por el cual se realiza el presente estudio.

---

## **PARTE II. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

No existen en nuestro medio estudios que evalúen la afectación ocular secundaria al uso de isotretinoína.

### **2. JUSTIFICACIÓN**

Valorar los efectos en la superficie ocular en pacientes mexicanos con acné que ameriten manejo con isotretinoína.

### **3. HIPÓTESIS**

¿Cuál es la frecuencia y cuáles son los efectos secundarios más comunes que afectan la superficie ocular durante el uso de la isotretinoína sistémica?

### **4. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el impacto a nivel de la superficie ocular de la isotretinoína sistémica en pacientes mexicanos con acné pápulo-pustuloso severo, nódulo-quístico y/o rebeldes al tratamiento convencional.

### **5. OBJETIVO ESPECÍFICO**

Evaluar la película lagrimal en pacientes con acné en tratamiento con isotretinoína con prueba de Schirmer I, tiempo de ruptura lagrimal y el cuestionario de Mc Monnies.

Determinar:

El inicio del efecto adverso, su severidad.

Tipo de afectación.

Sintomatología.

---

## **6. METODOLOGÍA**

### **a) Tipo y diseño del estudio.**

Intervención del investigador: pasiva, observacional.

Direccionalidad: causa, efecto.

Temporalidad: Prospectivo.

Número de poblaciones estudiadas: Descriptivo.

Número de mediciones hechas: Longitudinal.

Método de recolección de datos: primarios (proyectivos).

### **b) Población y tamaño de la muestra.**

Pacientes que acudan a la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital General de México en el periodo comprendido del 1 de marzo del 2010 al 30 de junio del 2011 que cumplan criterios diagnósticos de acné pápulo-pustuloso severo, nódulo-quístico y/o rebeldes al tratamiento convencional. Realizando seguimiento y valoración oftalmológica previo al inicio (visita 0, basal), al mes (visita 1), a la mitad (visita 2), al término (visita 3) y al mes de finalizar el tratamiento (visita 4), con una dosis acumulada de 120 a 150mg/kg.

### **c) Criterios de inclusión.**

Pacientes con acné pápulo-pustuloso severo, nódulo-quístico y/o rebeldes al tratamiento convencional que requieran manejo con isotretinoína que acudan al servicio de Dermatología del Hospital General de México en el periodo comprendido del 1 de marzo al 30 de mayo del 2010 (reclutamiento de pacientes).

Pacientes de cualquier edad.

Pacientes de cualquier género.

---

Pacientes sanos, que no cursen con otras comorbilidades.

**d) Criterios de no inclusión.**

Pacientes que hayan recibido manejo previo con isotretinoína.

Pacientes con acné pápulo-pustuloso con buena respuesta al manejo convencional.

Pacientes con afecciones oftalmológicas previas.

Pacientes con evidencia de alguna otra patología que produzca ojo seco.

Pacientes con enfermedades renales, hepáticas, gastrointestinales y pulmonares.

**e) Criterios de exclusión.**

Lesión oftalmológica no relacionada con isotretinoína.

Suspensión por reacciones secundarias y adversas de la isotretinoína sistémica.

Pacientes que reciban manejo oftalmológico tópico.

Abandono del estudio.

**f) Variables evaluadas.**

**Valoración de Schirmer I:** Variable cualitativa, nominal, dicotómica expresada en normal y anormal.

**Valoración del tiempo de ruptura lagrimal (TRPL):** Variable cualitativa, nominal, dicotómica, expresada en normal y anormal.

**Sensación de cuerpo extraño (SCE):** Variable cualitativa, nominal, dicotómica, expresada en si o no.

**Ardor en ojos:** Variable cualitativa, nominal, dicotómica, expresada en si o no.

**Ojo rojo:** Variable cualitativa, nominal, dicotómica, expresada en si o no.

---

**Lagrimeo:** Variable cualitativa, nominal, dicotómica, expresada en si o no.

**Puntuación de Mc Monnies:** Variable cuantitativa obtenida mediante la aplicación del cuestionario.

**g) Procedimiento.**

Se realizó un reclutamiento de los pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital General de México en el periodo comprendido del 1 de marzo al 30 de mayo 2010 que cumplieron con los criterios diagnósticos de acné pápulo-pustuloso severo, nódulo-quístico y/o rebeldes al tratamiento convencional, así como con los criterios de inclusión, se solicitaron biometría hemática, glucosa, urea, creatinina, pruebas de funcionamiento hepático y perfil de lípidos para valorar el inicio de la isotretinoína oral. Al contar con los estudios en parámetros adecuados y sin contraindicación para el uso de éste fármaco, se inició a una dosis de 0.3mg/kg/día (20mg/día), con una dosis acumulada de 150mg/kg, se realizó seguimiento de los pacientes de manera mensual en Dermatología con control de laboratorios previamente comentados al mes y posteriormente cada 3 meses para vigilar otros efectos adversos de la isotretinoína hasta completar el tratamiento (ANEXO A).

Posterior al reclutamiento y valoración para el inicio de la isotretinoína oral en el servicio de Dermatología se refirió a los pacientes al servicio de Oftalmología para su valoración previo al inicio (visita 0, basal), al mes (visita 1), a la mitad (visita 2), al término (visita 3) y al mes de finalizar el tratamiento (visita 4). A todos los pacientes se les practicó un examen oftalmológico completo que incluyó: valoración de la agudeza visual sin y con corrección utilizando la cartilla de optotipos de Snellen, biomicroscopía en lámpara de hendidura. Se les realizó la

---

prueba de Schirmer I instaurando una tira de papel filtro número 5 en el fondo de saco temporal inferior, ésta tira tiene una escala milimétrica de 0 a 30 mm, evaluándose a los 5 minutos. Una prueba positiva resulta cuando el papel filtro tenga por lo menos 10 mm de infiltración de lagrime. El tiempo de ruptura lagrimal se evaluó teniendo al paciente en la lámpara de hendidura, se colocó una tira impregnada con fluoresceína, pidiendo al paciente que parpadee 3 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, registrando los valores inferiores a 10 segundos como anormales.

Se realizó un interrogatorio intencionado buscando síntomas de ojo seco (ardor, ojo rojo y lagrimeo) con el cuestionario de Mc Monnies, sugestivo de ojo seco al obtener una puntuación mayor de 15 puntos. Los datos se recolectaron en hojas especialmente diseñadas para el estudio. (ANEXO B).

Una vez concluido el tratamiento y la valoración final oftalmológica al mes de concluido el tratamiento con isotretinoína oral, se realizó el análisis estadístico en base a los datos obtenidos.

## **7. ANÁLISIS DE RESULTADOS**

El análisis descriptivo de los resultados se representó mediante tablas y gráficas, registrando la frecuencia de los efectos en la superficie ocular en pacientes mexicanos con acné que recibieron manejo con isotretinoína. Se realizó el registro de los hallazgos de acuerdo a la visita 0: valoración basal, previo al inicio de la isotretinoína; visita 1: valoración al mes del tratamiento; visita 2: valoración a la mitad del tratamiento; visita 3: valoración al término del tratamiento; visita 4: valoración 1 mes posterior de finalizar el tratamiento.

---

## 8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El presente estudio cumple con los acuerdos de la declaración de Helsinki en materia de investigación en humanos, con el compromiso de promover y velar por la salud de los pacientes que en él participen, teniendo como objetivo un manejo conjunto por parte del servicio de Dermatología y Oftalmología del Hospital General de México para evaluar el impacto a nivel de la superficie ocular de la isotretinoína sistémica para poder otorgar un mejor manejo a los pacientes con acné pápulo-pustuloso severo, nódulo-quístico y/o rebeldes al tratamiento convencional.

Se contará con firma de consentimiento informado.

## 9. RESULTADOS

Se incluyó un total de 25 pacientes en el estudio, los cuales cumplían con los criterios de selección. Los pacientes se encontraban comprendidos entre edades de los 16 a 25 años (media: 20.64 años). Se observó una predilección por el sexo femenino, con 19 pacientes (76%) y 6 hombres (24%) (Tabla 1, gráfico 1). En cuanto al diagnóstico, 5 casos (20%) correspondieron a acné pápulo-pustuloso severo, 6 casos (24%) a acné nódulo-quístico y 14 casos (56%) a acné rebelde al tratamiento convencional (Tabla 2, gráfico 2). Todos ellos sin contraindicación para el uso de isotretinoína sistémica, se inició a una dosis de 0.3mg/kg/día (20mg/día) hasta una dosis total acumulada de 150mg/kg.

De acuerdo a la **valoración de Schirmer I** en los 25 pacientes con acné tratados con isotretinoína sistémica, se pudo observar que en su visita 0 (basal), el 100% (n=25) de los pacientes se encontraban normales; en su visita 1 el 96% (n=24)

---

tuvieron un registro normal, solo el 4% (n=1) presentó un resultado anormal en la prueba; en su visita 3, al cumplir la mitad del tratamiento, el 100% (n=25) de los casos tuvieron un resultado anormal, el cual se mantuvo hasta el final del tratamiento (visita 3); en su visita 4, 84% (n=21) de los casos presentaron una prueba normal, con solo 16% (n=4) de los pacientes anormal (Tabla 3, gráfico 3).

**El tiempo de ruptura lagrimal (TRPL)** en los 25 pacientes con acné tratados con isotretinoína sistémica, su visita 0 fue normal en el 100% (n=25) de los casos, en su visita 1, 88% (n=22) de los pacientes resultaron normales y 12% (n=3) anormales; en su visita 2 se incrementaron significativamente los tiempos anormales con un 64% (n=16) de los casos con disminución del tiempo de evaporación de la película lagrimal, con 36% (n=9) normales; en su visita 3 se incrementó a un 68% (n=17), los pacientes con resultados anormales y 32% (n=8) normales; en su control al finalizar el tratamiento, visita 4, el 88% (n=22) registraron una prueba normal, manteniendo solo 12% (n=3) resultados anormales (Tabla 4, gráfico 4).

En cuanto a la **sensación de cuerpo extraño** en los 25 pacientes con acné tratados con isotretinoína sistémica, en su visita 0 el 100% (n=25) reportaron no tener esa sensación; en su visita 1 solo el 8% (n=2) dio una respuesta afirmativa, refiriendo el 92% (n=23) de los casos continuar sin esa sensación; en su visita 2 y 3 el 100% (n=25) de los pacientes manifestaron sensación a cuerpo extraño; en su visita 4 solo 12% (n=3) continuó con una respuesta afirmativa y en el 88% (n=22) de los pacientes remitió la sensación (Tabla 5, gráfico 5).



---

En relación con la presencia de **ardor** en los 25 pacientes con acné tratados con isotretinoína sistémica, en su visita 0 y 1 el 100% (n=25) de los casos negaron dicha sintomatología, la cual se invirtió en la visita 2 y 3 donde el 100% (n=25) de los pacientes refirió la presencia de ardor; en su visita 4, 96% (n=24) negó dicha sintomatología y solo 4% (n=1) continuó con ardor (Tabla 6, gráfico 6).

La presencia de **ojo rojo** en los 25 pacientes con acné tratados con isotretinoína sistémica, en su visita 0 fue negativa en el 100% (n=25) de los casos; en su visita 1, 92% (n=23) continuaron sin ojo rojo, solo 8% (n=2) de los pacientes lo presentaron, el cual fue incrementando conforme avanzaba el tratamiento y en su visita 2 y 3, el 100% (n=25) de los pacientes lo presentaron; en su visita 4, 16% (n=4) continuaron con ojo rojo y 84% (n=21) de los pacientes regresaron a la normalidad (Tabla 7, gráfico 7).

En cuanto al **lagrimeo** en los 25 pacientes con acné tratados con isotretinoína sistémica, se encontró que existía en el 100% (n=25) de los casos en su visita 0; en su visita 1, solo el 8% (n=2) de los pacientes refirieron disminución y el 92% (n=23) continuó sin cambios; en la visita 2 y 3, el 96% (n=24) de los pacientes refirió una disminución notable del lagrimeo, solo 4% (n=1) se reportó sin cambios; en su visita 4, el 92% (n=23) negó la ausencia del lagrimeo y solo el 8% (n=2) continuó con disminución del mismo (Tabla 8, gráfico 8).

A los 25 pacientes con acné tratados con isotretinoína sistémica se les aplicó el **cuestionario de Mc Monnies** para ojo seco. En su visita 0, se obtuvo una media de calificación de 1.2; en la visita 1, una media de 2.16 puntos; en su visita 2, una

---

media de 10.08 puntos; en su visita 3, incrementó a una media de 10.72 puntos y en su visita 4 con una disminución, a una media de 2.68 puntos (Tabla 9, gráfico 9).

## **10.DISCUSIÓN**

El acné es una enfermedad inflamatoria de la unidad pilo-sebácea que llega a afectar aproximadamente al 80% de los adolescentes y adultos jóvenes entre los 11 y 30 años de edad<sup>3</sup>. En su patogénesis están implicados varios factores: el estímulo hormonal es el paso inicial para la producción sebácea; la descamación anormal obstruye la apertura del conducto folículo-sebáceo, la flora intrafolicular, principalmente *Propionibacterium acnes* prolifera en un medio rico en ácidos grasos elaborando mediadores inflamatorios que resulta en la aparición de pápulas, pústulas, nódulos y en las formas más severas quistes, abscesos, costras sanguíneas y cicatrices diversas. Su topografía habitual es donde abundan las glándulas sebáceas seboreicas primordialmente en la cara, pecho y espalda<sup>4-6</sup>.

Existen diversas clasificaciones clínicas del acné, uno de los más recurridos por las características de población es el autorizado por el CILAD (Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología), la clasificación G.L.E.A (Grupo Latinoamericano de Estudio del Acné) y el algoritmo para el tratamiento del acné propuesto por el Global Alliance. En ambos casos el manejo de la isotretinoína está sustentado para los casos de acné nódulo-quístico, acné inflamatorio moderado a severo, cuando hay falta de respuesta al manejo convencional o el acné es recidivante, acné conglobata, acné fulminans, acné que esté dejando cicatrices, acné asociado a hiperandrogenismo periférico<sup>34</sup>.

---

La isotretinoína oral es considerada la única terapia que afecta los cuatro factores patogénicos previamente comentados involucrados en el acné. Es un retinoide de uso oral, isómero del ácido 13-*cis*-retinoico, derivado de primera generación de la vitamina A. Como todos los retinoides, la isotretinoína es un regulador de la reproducción, proliferación y diferenciación celular<sup>1</sup>.

Aún cuando en el presente sostienen diversas formas de dosificación de la isotretinoína oral en la terapia del acné y aunque el rango de las dosis publicadas ha variado desde 0.1 a 1mg/kg/día, estudios clínicos han demostrado que lo importante es llegar a una dosis acumulada de 120 a 150mg/kg alcanzando una remisión prolongada hasta en un 85% de los casos y se calcula que el 15% no presentará remisión completa<sup>1,8,10,11</sup>.

Sabemos que existen diversas dermatosis que presentan afectación ocular, como la queratoconjuntivitis atópica y las cataratas en los pacientes con dermatitis atópica; la queratoconjuntivitis de la rosácea; la uveítis anterior y posterior en la enfermedad de Behcet, las opacidades del cristalino en la alopecia areata, entre otras. Así mismo, el uso de fármacos en Dermatología pueden tener efectos secundarios a nivel ocular, como lo son los bifosfonatos (uveítis, conjuntivitis, epiescleritis y escleritis) y los retinoides sistémicos (isotretinoína, etretinato y acitretino)<sup>18</sup>.

Las referencias sobre los efectos secundarios de la isotretinoína son extensas, dando lugar a cuantificar, calificar y evaluar los riesgos asociados con su utilización. La incidencia y severidad se relacionan con la dosis, las cuales son reversibles con su disminución o con la suspensión del fármaco. Los principales efectos adversos

---

involucran piel y membranas mucosas: oídos, ojos, sistema cardiorrespiratorio, gastrointestinal, genitourinario, nervioso y musculoesquelético<sup>15</sup>.

Los efectos secundarios esperados que afectan la superficie ocular suelen presentarse en un 20 a 50% de los pacientes, generalmente entre la tercera y quinta semanas del inicio. Siendo más frecuentemente asociados a una dosis promedio de 0.8mg/kg. Se ha sugerido que la isotretinoína puede afectar su función debido a la similitud entre las glándulas de Meibomio y las glándulas sebáceas en la piel<sup>17-20</sup>. Alterando la función y desaparición de las glándulas de Meibomio y ocasionando las complicaciones oculares mayormente reportadas durante el manejo sistémico con este fármaco: ojo seco, irritación ocular, blefaritis, meibomitis, conjuntivitis, intolerancia a los lentes de contacto, visión borrosa, opacidades corneales, miopía transitoria, cataratas, disminución en la adaptación a la oscuridad, así como un enorme incremento en la flora conjuntival por *Staphylococcus aureus*. En la literatura se reporta resolución de estos efectos adversos 1 a 6 meses posteriores a la suspensión del fármaco<sup>17</sup>.

Lamert y Smith demostraron que la administración sistémica de isotretinoína en conejos disminuye la densidad de las células de Goblet de la conjuntiva y aumenta el adelgazamiento y queratinización de los ductos y del contenido de lípidos de las glándulas de Meibomio<sup>17</sup>.

Mathers y cols confirmaron dichos resultados al realizar meibografías en humanos, encontrando un aumento en la osmolaridad lagrimal<sup>32</sup>.

---

Con el objetivo de evaluar la superficie ocular en pacientes mexicanos con acné que reciban manejo con isotretinoína sistémica se realiza un estudio prospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal, de manera conjunta en el servicio de Dermatología y Oftalmología del Hospital General de México, se llevó a cabo del 1 de marzo del 2010 al 30 de junio del presente año. Se estudiaron un total de 25 pacientes. Los pacientes se encontraban comprendidos entre edades de los 16 a 25 años (media: 20.64 años). Se observó una predilección por el sexo femenino, 19 pacientes (76%). 5 casos (20%) correspondieron a acné pápulo-pustuloso severo, 6 casos (24%) a acné nódulo-quístico y 14 casos (56%) a acné rebelde al tratamiento convencional. Recibieron una dosis de 0.3mg/kg/día (20mg/día) hasta una dosis total acumulada de 150mg/kg. Se realizó valoración Oftalmológica y registro de los hallazgos de acuerdo a la visita 0: valoración basal, previo al inicio de la isotretinoína; visita 1: valoración al mes del tratamiento; visita 2: valoración a la mitad del tratamiento; visita 3: valoración al término del tratamiento; visita 4: valoración 1 mes posterior de finalizar el tratamiento. Manteniendo valoración mensual en el servicio de Dermatología para la vigilancia de otros efectos secundarios y la respuesta clínica al tratamiento.

En las pruebas realizadas todos los pacientes se encontraron en parámetros normales en la visita 0 (basal). En cuanto a la valoración de Schirmer I el 100% (n=25) de los pacientes presentaron una disminución en la secreción lagrimal en su visita 2, el cual se mantuvo hasta concluir el tratamiento (visita 3), con recuperación de la producción lagrimal a 1 mes de finalizar el tratamiento (visita 4) en el 84% (n=21) de los casos.

---

El tiempo de ruptura lagrimal (TRPL) mostró anormalidad desde la visita 1, en el 12% (n=3), en su visita 2 se incrementaron significativamente los tiempos anormales en un 64% (n=16) de los casos y progresivamente hasta la visita 3 en un 68% (n=17); con recuperación en la visita 4, donde el 88% (n=22) registraron una prueba normal. En cuanto a esta prueba, los reportes en la literatura han sido inconsistentes. Milson y cols encontraron un TRPL normal, mientras que Ensik y cols y Egger y cols reportaron una disminución en el TRPL estadísticamente significativa al comparar la valoración basal, final y al mes postratamiento con una  $p < 0.001$ <sup>17</sup>.

En cuanto a la sensación de cuerpo extraño se manifestó notablemente en su visita 2 y 3 donde el 100% (n=25) de los pacientes la refirieron, con remisión de la misma en su visita 4, donde el 88% (n=22) de los pacientes negó la sensación.

En relación a la presencia de ardor se evidenció hasta la visita 2 y 3 en el 100% (n=25) de los pacientes, con remisión posterior y en la visita 4, 96% (n=24) negó dicha sintomatología.

La presencia de ojo rojo en la visita 1, fue solo en el 8% (n=2) de los pacientes, el cual fue incrementando y en la visita 2 y 3, el 100% (n=25) de los pacientes lo presentaron; con remisión en la visita 4, en el 84% (n=21) de los pacientes.

En cuanto al lagrimeo, solo el 8% (n=2) de los pacientes refirieron disminución en la visita 1; en la visita 2 y 3, el 96% (n=24) de los pacientes refirió una disminución notable del lagrimeo, el cual se recuperó en la visita 4 en el 92% (n=23) de los casos.

---

La puntuación del cuestionario de Mc Monnies para ojo seco, tuvo un incremento progresivo alcanzando un puntaje máximo en la visita 3 con una media de 10.72 puntos y posterior disminución con una media de 2.68 puntos en la visita 4, sin alcanzar resultados mayores a 15 puntos.

Durante el estudio no se observaron otros efectos adversos reportados en la literatura como la blefaritis, meibomitis, conjuntivitis, visión borrosa, opacidades corneales, cataratas, etc. Como los referidos por Milson y cols, quienes reportaron blefaroconjuntivitis en 43% de los pacientes que recibieron isotretinoína a 2mg/kg y 20% en aquellos que solo recibieron 1mg/kg. Fraunfelder y cols reportaron blefaroconjuntivitis y meibomitis en un 37% de los pacientes, visión borrosa en un 17% y opacidades corneales en un 5% a dosis de 2mg/kg. Karalezli y cols encontraron blefaroconjuntivitis y meibomitis en el 36% de los pacientes con dosis de 0.8mg/kg de isotretinoína<sup>17</sup>.

Según Fraunfelder y cols el tiempo de aparición de los síntomas puede estar entre los dos a tres meses y se ha visto que en términos generales los efectos secundarios desaparecen entre uno y seis meses después de suspenderla<sup>19</sup>. En nuestro estudio encontramos que el 6% de los pacientes presentaron cambios detectables en la superficie ocular desde el primer mes de tratamiento con isotretinoína sistémica, incrementando a un 93% a la mitad del tratamiento y un 94% al finalizar el manejo, en su seguimiento encontramos que en el 88% de los pacientes desaparecieron los efectos secundarios oculares al mes de finalizar el tratamiento.

---

## 11. CONCLUSIONES

- Los primeros cambios detectables a nivel ocular se presentaron en el 6% de los pacientes al primer mes de tratamiento con isotretinoína sistémica, incrementando a un 93% a la mitad del tratamiento y un 94% al finalizarlo.
- A una dosis de 0.3mg/kg/día (20mg/día) de isotretinoína oral, se evidenció la afectación de la película lagrimal, mediante la evaluación de la prueba de Schirmer I, el tiempo de ruptura lagrimal (TRPL), la valoración de ojo rojo, el cuestionario Mc Monnies y la sintomatología interrogada (sensación de cuerpo extraño, ardor y lagrimeo).
- A una dosis de 0.3mg/kg/día (20mg/día) de isotretinoína oral, en pacientes mexicanos no se reportaron otros efectos secundarios oculares severos (blefaritis, meibomitis, conjuntivitis, visión borrosa, opacidades corneales y cataratas).
- La recuperación de la película lagrimal fue del 88% de los casos a 1 mes de finalizar el tratamiento.
- En ninguno de los casos la afectación ocular ameritó la suspensión del tratamiento.



- 
- El presente estudio ofrece una herramienta útil para el médico especialista que decide utilizar la isotretinoína en pacientes mexicanos con acné.
  - Consideramos oportuno realizar un interrogatorio dirigido en las consultas de seguimiento de los pacientes tratados con isotretinoína (sobre todo a partir del tercer mes) para detectar la afectación ocular y en su caso referirlo al Oftalmólogo.
  - El presente estudio es el primero de su tipo en nuestro medio y abre la oportunidad para realizar seguimientos más amplios y en una serie más extensa, *en pro del beneficio de nuestros pacientes.*

---

**PARTE III. ANEXOS**

**ANEXO A. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE DERMATOLOGÍA**  
“VIGILANCIA DEL EFECTO SECUNDARIO OCULAR EN PACIENTES MEXICANOS  
EN TRATAMIENTO CON ISOTRETINOÍNA ORAL”.

FECHA:

NO. EXPEDIENTE:	
NOMBRE:	
EDAD:	
GÉNERO:	
PESO:	
TALLA:	
DOSIS ACUMULADA (mg/kg):	
DOSIS TOTAL:	
MARCA DE ISOTRETINOÍNA:	
NÚMERO DE CAJAS:	
MÉTODO DE PLANIFICACIÓN:	

**LABORATORIOS**

FECHA							
GLUCOSA							
UREA							
CREATININA							
COLESTEROL							
TRIGLICERIDOS							
LEUCOCITOS							
NEUTRÓFILOS							
LINFOCITOS							
EOSINÓFILOS							
ERITROCITOS							
HEMOGLOBINA							
HEMATOCRITO							
VCM							
CMHbC							
PLAQUETAS							
BILIRRUBINA TOTAL							
BD/BI							
TGO							
TGP							
GGT							
FA							
DHL							

---

**ANEXO B. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE OFTALMOLOGÍA**  
**“VIGILANCIA DEL EFECTO SECUNDARIO OCULAR EN PACIENTES MEXICANOS EN TRATAMIENTO CON ISOTRETINOÍNA ORAL”.**

Nombre:

Edad:

Expediente:

Antecedentes Personales Patológicos:

Inicio de Tratamiento:

Dosis:

Agudeza Visual:

Capacidad Visual:

Segmento Anterior:

	SCHIRMER	TRPL	SCE	ARDOR	OJO ROJO	LAGRIMEO	PUNTUACION Mc Monnies
Sin Tratamiento							
Un mes							
Dos meses							
Mitad							
Final							
1 mes postratamiento							

\*TRPL (tiempo de ruptura lagrimal)

\*SCE (sensación de cuerpo extraño)

---

**ANEXO B. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE OFTALMOLOGÍA**  
"VIGILANCIA DEL EFECTO SECUNDARIO OCULAR EN PACIENTES MEXICANOS  
EN TRATAMIENTO CON ISOTRETINOÍNA ORAL".

**CUESTIONARIO DE Mc MONNIES**

<b>Género</b>	<b>Edad</b>	<b>Score</b>
<b>Hombre o mujer</b>	<25	0
<b>Hombre</b>	25-45	1
<b>Mujer</b>	25-45	3
<b>Hombre</b>	>45	2
<b>Mujer</b>	>45	6

1. ¿Le han recetado gotas o algún otro tratamiento para "ojo seco"?  
Si ( 2 ) No ( 0 ) No sabe ( 1 )
2. ¿Ha experimentado alguno de los siguientes síntomas oculares?  
Comezón ( 1 ) Resequedad ( 1 ) Visión borrosa ( 1 ) Dolor ( 1 ) Enrojecimiento ( 1 )
3. ¿Qué tan frecuente ha experimentado esos síntomas?  
Nunca ( 0 ) Algunas veces ( 1 ) Casi siempre ( 2 ) Constantemente ( 3 )
4. ¿Sus ojos resisten al humo del cigarro, contaminación, aire acondicionado, calor?  
Si ( 0 ) No ( 2 )
5. ¿Sus ojos se ponen rojos cuando nada en albercas o agua clorada?  
Si ( 2 ) No ( 0 )
6. ¿Están sus ojos secos o irritados después de tomar alcohol?  
Si ( 4 ) No ( 0 ) Algunas veces ( 2 )
7. Usted consume medicamentos como:
  - a) Antihistamínicos ( 2 )
  - b) Diuréticos ( 2 )
  - c) Píldoras para dormir ( 2 )
  - d) Anticonceptivos ( 2 )
  - e) Tranquilizantes ( 2 )
  - f) Medicamentos para hipertensión ( 2 )
  - g) Medicamentos para problemas digestivos ( 2 )
8. ¿Padece usted artritis?  
Si ( 2 ) No ( 0 )
9. ¿Experimenta resequead en nariz, boca, garganta, pecho o vagina?  
Nunca ( 0 ) Algunas veces ( 1 ) Casi siempre ( 2 ) Constantemente ( 4 )
10. ¿Padece alguna anomalía de la tiroides?  
Si ( 2 ) No ( 0 ) No sabe
11. ¿Duerme con sus ojos entreabiertos?  
Si ( 2 ) No ( 0 )
12. ¿Sus ojos se encuentran irritados cuando despierta?  
Si ( 2 ) No ( 0 )

**Total:**

Puntuación mayor de 15 puntos sugestivo de ojo seco.

---

---

### **ANEXO C. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

“VIGILANCIA DEL EFECTO SECUNDARIO OCULAR EN PACIENTES MEXICANOS EN TRATAMIENTO CON ISOTRETINOÍNA ORAL”.

México, D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 20\_\_.

Esta forma de consentimiento informado pudiera tener palabras que usted no entienda. Le pedimos que pregunte a su médico del estudio que le explique cualquier palabra que usted no entienda totalmente.

Se le está invitando a participar en este estudio de investigación para evaluar los efectos oculares durante el uso de la isotretinoína oral, tratamiento que se ha indicado por su tipo de acné.

#### **Justificación del estudio**

Valorar los efectos en la superficie ocular en pacientes mexicanos con acné que ameriten tratamiento con isotretinoína oral.

#### **Objetivos del estudio**

Evaluar el impacto a nivel de la superficie del ojo por la isotretinoína oral en pacientes mexicanos con acné.

El estudio completo, desde la primera hasta la última consulta es en base a la dosis del medicamento que requerirá de acuerdo a su peso y la cuál será especificada por su médico, recibirá atención y manejo por parte del servicio de Dermatología y Oftalmología. Dividiéndose en 2 fases:

Fase de selección de pacientes, que es el periodo en el que usted firma esta forma de consentimiento informado y se llena un formato en donde se encuentran sus datos iniciales. El médico del estudio le hará varias preguntas respecto a su salud, antecedentes médicos, medicamentos que pudiera estar tomando, método de

---

planificación familiar y le solicitarán exámenes de laboratorio. El doctor determinará si usted puede participar en el estudio.

Fase de tratamiento, que equivale a la toma de la isotretinoína y la vigilancia de Dermatología y Oftalmología. Si usted fuera elegido para participar en este estudio, deberá acudir al hospital con su médico del estudio de Dermatología cada mes y al servicio de Oftalmología antes de iniciar la isotretinoína, al mes, a la mitad, al término y al mes de que termine el tratamiento.

Si está dispuesto a participar en este estudio, se le pedirá que suspenda cualquier tratamiento para su enfermedad de la piel, puesto o tomado. También se le pide que durante el estudio no utilice o ingiera ningún producto que no haya sido indicado por el médico del estudio.

La isotretinoína oral, el medicamento que usted debe de tomar por su tipo de acné, es un derivado de la vitamina A, actúa al disminuir la actividad de la glándula grasa, una disminución en el tamaño de las glándulas y un efecto antiinflamatorio.

El medicamento le ocasionará efectos a nivel de sus ojos: resequedad, enrojecimiento, irritación, visión borrosa e incomodidad con el uso de lentes de contacto. Es importante que si presenta cualquier reacción al tratamiento, que usted considere que es seria o incómoda, o que de cualquier manera le preocupe, debe comunicarse con el doctor tan pronto como sea posible. El médico le dará seguimiento a las molestias que pudiera presentar hasta su resolución.

En cada consulta de Dermatología y Oftalmología, se le preguntará respecto a cualquier cambio en su salud general, cualquier nuevo medicamento que pudiera estar tomando, así como su control de laboratorio previo al inicio del tratamiento, al mes y posteriormente cada 3 meses para vigilar otros efectos secundarios que le serán explicados.

---

Es importante que acuda a todas sus visitas y si experimenta cualquier problema entre una y otra visita, regrese al hospital con su médico del estudio o notifique por teléfono al doctor del estudio respecto a sus problemas con el medicamento.

Previo a este estudio ya se han realizado otros para el conocimiento de los efectos secundarios a nivel ocular y en otros órganos.

La decisión de retirar a un paciente del estudio estará basada en el juicio del médico tratante y los deseos del paciente. Al paciente que sea retirado del estudio se le ofrecerá el tratamiento que el médico decida y que esté a la venta al público. Los productos en estudio pueden tener otros efectos, los cuales se describirán adelante. Por esto es muy importante que reporte cualquier reacción o cambio en su salud al doctor del estudio.

No existe garantía que usted obtendrá un beneficio al participar en este estudio; sin embargo, usted y los futuros pacientes podrían sacar provecho de cualquier investigación médica. Tales beneficios incluyen la posibilidad de que este estudio permita un mejor tratamiento en los efectos oculares que provoca la isotretinoína.

Las visitas a los servicios de Dermatología y Oftalmología se le van a proporcionar sin costo.

Los archivos del estudio que lo identifican se mantendrán confidenciales. Excepto cuando lo requieran las leyes, no se le identificará por su nombre, domicilio, número de teléfono o cualquier otro identificador personal directo en los registros del estudio divulgados fuera del centro del estudio. Las fotografías no incluirán tatuajes u otro tipo de marcas que puedan servir como identificación y serán utilizadas para publicaciones y/o con propósitos de presentación en la comunidad médica. Usted tiene derecho de realizar cualquier pregunta, en cualquier momento, respecto al estudio, incluyendo los riesgos potenciales y conocidos. Si en cualquier momento tiene cualquier pregunta

---

relacionada con este estudio o experimenta una lesión relacionada con la investigación, por favor contacte de inmediato al Dr. Leonel Fierro Arias al conmutador 2780-2000 ext. 1055 (lunes a viernes de 8 a 14hrs).

Si tiene cualquier pregunta respecto a sus derechos como paciente de investigación, se puede comunicar con la Dra. Hilda Hidalgo Loperena, Presidente de la Comisión de Ética del Hospital General de México, en la calle Dr. Balmis 148, Col. Doctores, México, D.F. al teléfono 2789-2000 extensión 1368.

No firme esta forma a menos que haya tenido la oportunidad de preguntar y haya recibido respuestas adecuadas a todas sus preguntas.

Usted puede decidir no participar en el estudio, o, si decide participar en el estudio, se puede retirar del mismo en cualquier momento.

Su decisión de no participar o de retirarse del estudio, no significará ningún castigo o pérdida de beneficios a los cuales tenga derecho, y no evitará su acceso a la atención médica. Si decide retirarse, por favor notifique al Dr. Leonel Fierro Arias por escrito y hágale saber que se está retirando del estudio

El domicilio es el siguiente: Servicio de Dermatología, Hospital General de México, Dr. Balmis, 148, col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México D. F., C.P. 06720.

Si usted decide retirarse del estudio, aún así es posible que alguna persona pueda preguntarle respecto a su experiencia con el producto. También le pudiéramos pedir que coopere para realizar cualquier prueba de laboratorio y reconocimiento físico que el doctor del estudio considere necesario.

En caso necesario, el hospital cubrirá los gastos médicos, incluyendo hospitalización que usted pudiera tener si esto ocurre como resultado directo del uso de la isotretinoína en cumplimiento con el protocolo y de acuerdo con cualquier cosa que el doctor del estudio determine.



---

Ni los investigadores ni el hospital proporcionarán compensación o pago alguno por participar en el estudio, ya que su participación es voluntaria.

Ni los investigadores ni el hospital pagarán por ningún gasto médico no relacionado con el producto del estudio, con el estudio o que de alguna manera sean atribuibles a la causa natural de una enfermedad subyacente o proceso de tratamiento. Tanto los investigadores como el hospital son y serán responsables por usted en relación a su participación en el estudio, con la excepción de aquello mencionado expresamente en este consentimiento informado, y cumplirá con sus obligaciones y responsabilidades bajo las leyes aplicables.

Nombre y firma del paciente \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_

Investigador principal: Dr. Leonel Fierro Arias.

Fecha \_\_\_\_\_

Dirección: Servicio de Dermatología, Hospital General de México, Dr. Balmis, 148, col.

Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México D.,.F., C.P. 06720.

Teléfono: conmutador 2780-2000 ext. 1055.

Testigo 1(Nombre) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_

Relación con el paciente \_\_\_\_\_

---

Testigo 2 (Nombre) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_

Relación con el paciente \_\_\_\_\_

Si el paciente o los familiares creen que el paciente tiene algún problema relacionado con este estudio, por favor contacte(n) de inmediato al Dr. Leonel Fierro Arias al tel. 55235535, cel. 044 55 54359109 cel. (24hrs) o a la Dra. Rosa María Ponce Olivera al conmutador 2780-2000 ext. 1055 (lunes a viernes de 8 a 16hrs).

En caso de requerir atención médica acudir al Servicio de Dermatología del Hospital General de México de lunes a viernes de 8 a 16hrs o al Servicio de Urgencias del Hospital General de México disponible las 24hrs.

**ANEXO D. CARTAS DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN**

**“VIGILANCIA DEL EFECTO SECUNDARIO OCULAR EN PACIENTES MEXICANOS EN TRATAMIENTO CON ISOTRETINOÍNA ORAL”.**



“2010, Año de la Patria, Bicentenario de la Independencia y Centenario del Inicio de la Revolución”



Of. No. DI/03/10/183

México, D. F., a 14 de abril de 2010.

**DR. LEONEL FIERRO ARIAS**  
Servicio de Dermatología  
Presente.

Por este conducto hago de su conocimiento que el proyecto de investigación titulado “VIGILANCIA DEL EFECTO SECUNDARIO OCULAR EN PACIENTES MEXICANOS CON ACNE INFLAMATORIO EN TRATAMIENTO CON ISOTRETINOÍNA ORAL”, con clave de registro DI/10/109/04/034, fue presentado a las Comisiones de Ética e Investigación quienes dictaminaron **A P R O B A C I O N**. Le informo que el apoyo de los recursos para su proyecto, dependerán de la disponibilidad del presupuesto asignado a la Dirección de Investigación.

Atentamente

“A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida”  
Director de Investigación

  
**DR. DAVID KERSHENOBICH S.**

NOTA: Este protocolo será apoyado con presupuesto federal.

DKS/YRT/cvc.



ISO  
9001:2000  
ECMX-0333/06

POLITICA DE CALIDAD: Apoyar la conducción de la investigación que se realiza al interior del Hospital General de México a través del registro y seguimiento de proyectos, utilizando la infraestructura instalada, conduciendo la capacitación, así como la difusión y publicación de resultados obtenidos con el objeto de organizar y administrar el conocimiento que se genera con la investigación, cumpliendo con el requerimiento del cliente; todo ello bajo un marco de mejora continua del Sistema de Gestión de la Calidad.

Dr. Balmis 148, U-301 2º, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, México, DF 06726  
T. +52 (55) 2789-2000, +52 (55) 5004-3842 y 43 www.hgm.salud.gob.mx

**ANEXO D. CARTAS DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN**

**“VIGILANCIA DEL EFECTO SECUNDARIO OCULAR EN PACIENTES MEXICANOS EN TRATAMIENTO CON ISOTRETINOÍNA ORAL”.**

“2010, Año de la Patria. Bicentenario de la Independencia y Centenario del Inicio de la Revolución”

Of. No. CI/010/120  
México, D. F., a 2 de junio de 2010

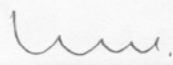
**DR. LEONEL FIERRO ARIAS**  
Servicio de Dermatología  
Presente.

Estimado Dr. Fierro:

Por este conducto, notificamos a Usted, la autorización del protocolo titulado “VIGILANCIA DEL EFECTO SECUNDARIO OCULAR EN PACIENTES MEXICANOS CON ACNE INFLAMATORIO EN TRATAMIENTO CON ISOTRETINOÍNA ORAL”.

Sin más por el momento quedo de Usted.

Atentamente,  
“A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida”  
El Presidente de la Comisión de Investigación

  
**DR. JAIME BERUMEN CAMPOS**

JBC/GVS/cvc.

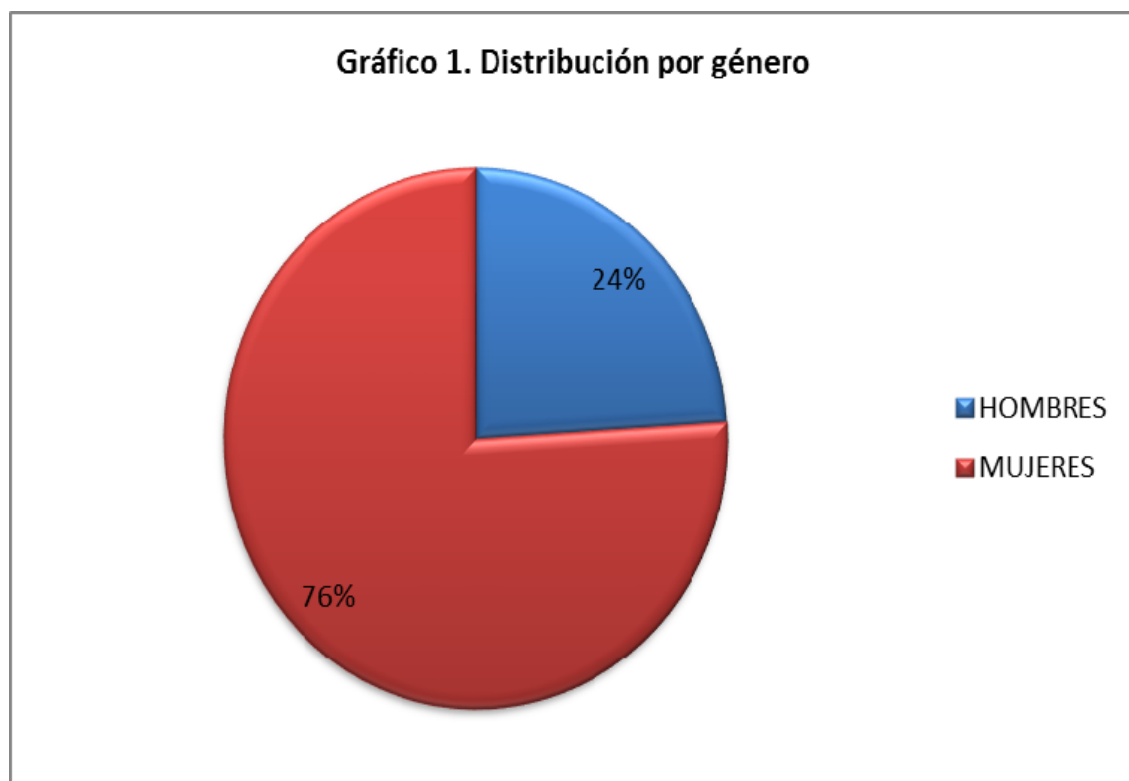
Dr. Balmis 148, Torre de Gobierno, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc.  
México, DF 06726

---

## PARTE IV. ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

**Tabla 1. Distribución por género**

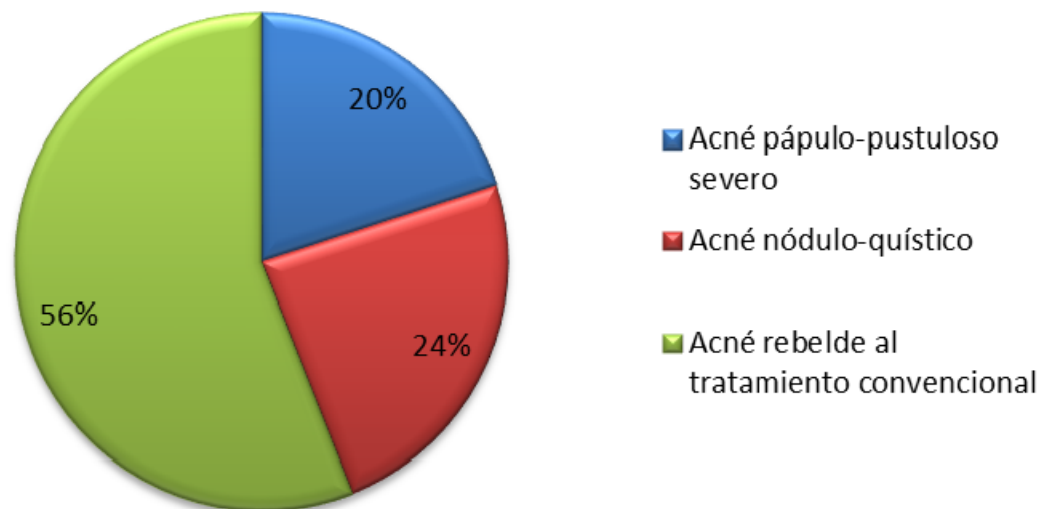
GÉNERO	
F	M
n(%)	n(%)
19 (76%)	6 (24%)



**Tabla 2. Distribución por diagnóstico**

<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>n (%)</b>
Acné pápulo-pustuloso severo	5 (20%)
Acné nódulo-quístico	6 (24%)
Acné rebelde al tratamiento convencional	14 (56%)

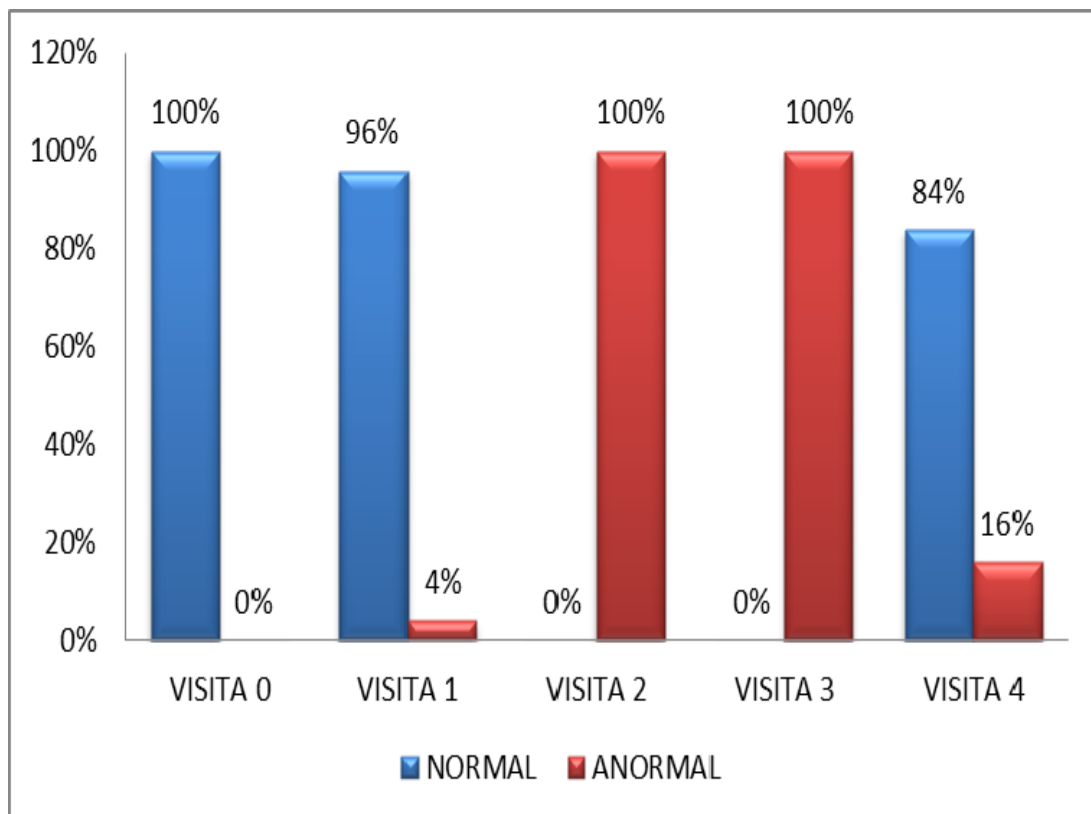
**Gráfico 2. Distribución por diagnóstico**



**Tabla 3. Valoración de Schirmer I en pacientes mexicanos con acné inflamatorio en tratamiento con isotretinoína oral**

	<b>NORMAL n (%)</b>	<b>ANORMAL n (%)</b>
VISITA 0	25 (100%)	0 (0%)
VISITA 1	24 (96%)	1 (4%)
VISITA 2	0 (0%)	25 (100%)
VISITA 3	0 (0%)	25 (100%)
VISITA 4	21 (84%)	4 (16%)

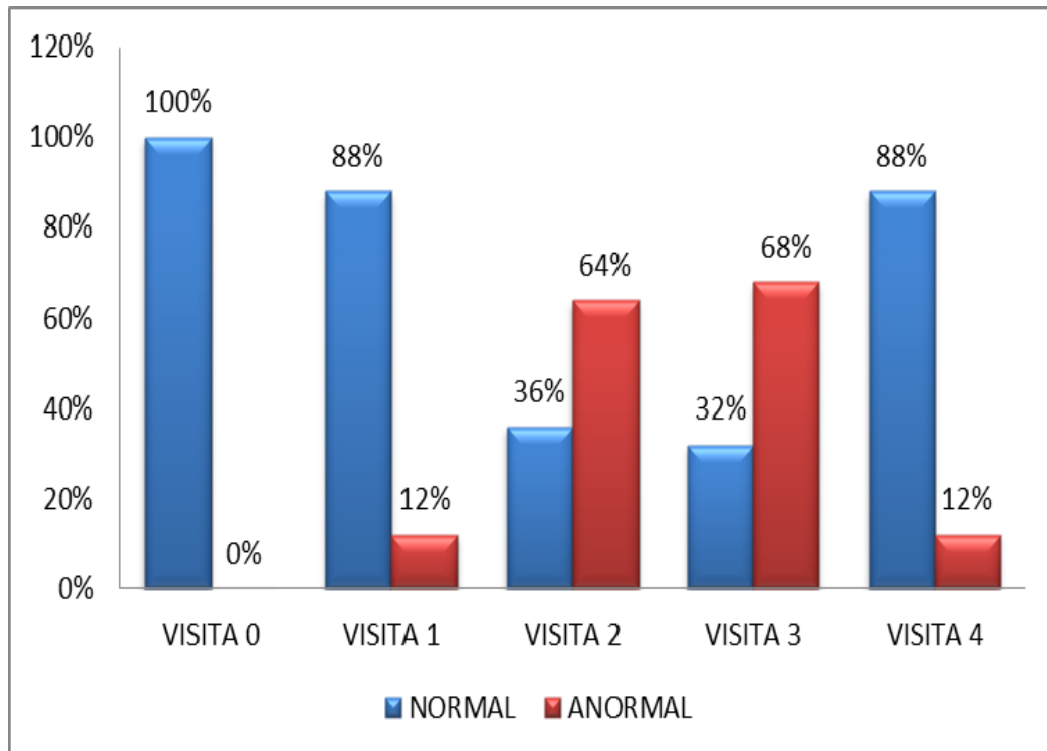
**Gráfico 3. Valoración de Schirmer I en pacientes mexicanos con acné inflamatorio en tratamiento con isotretinoína oral.**



**Tabla 4. Valoración del Tiempo de Ruptura de la Película Lagrimal (TRPL) en pacientes mexicanos con acné inflamatorio en tratamiento con isotretinoína oral**

	<b>NORMAL n (%)</b>	<b>ANORMAL n (%)</b>
VISITA 0	25 (100%)	0 (0%)
VISITA 1	22 (88%)	3 (12%)
VISITA 2	9 (36%)	16 (64%)
VISITA 3	8 (32%)	17 (68%)
VISITA 4	22 (88%)	3 (12%)

**Gráfico 4. Valoración del Tiempo de Ruptura de la Película Lagrimal (TRPL) en pacientes mexicanos con acné inflamatorio en tratamiento con isotretinoína oral**

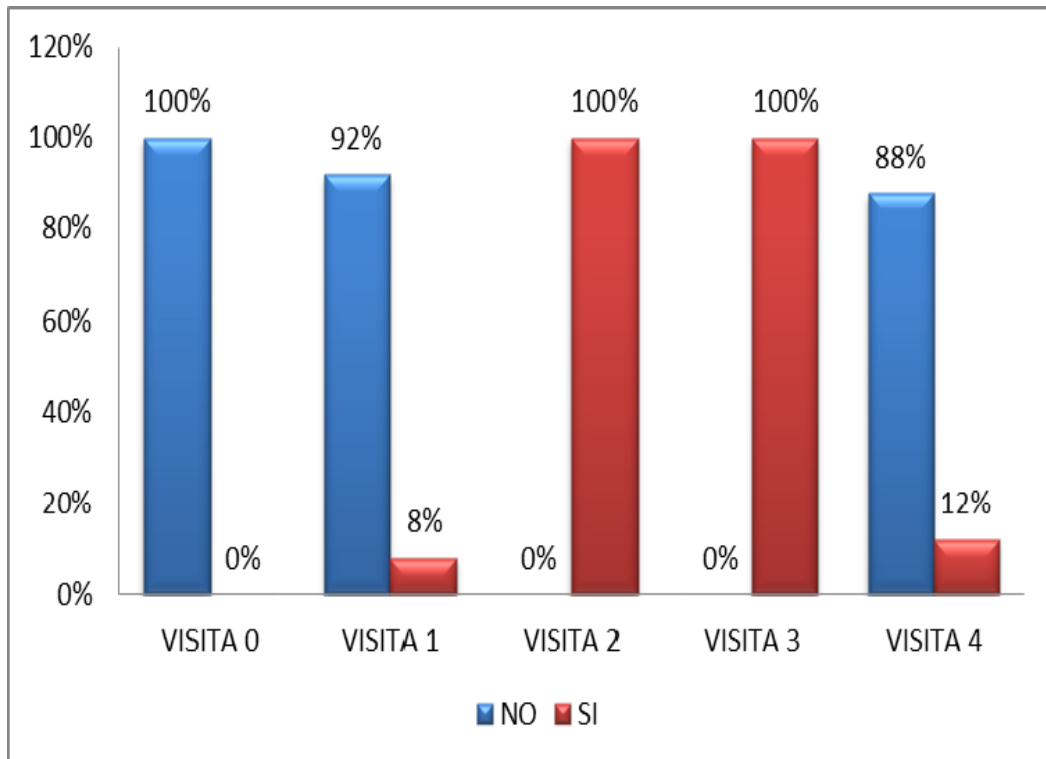




**Tabla 5. Sensación de cuerpo extraño (SCE) en pacientes mexicanos con acné inflamatorio en tratamiento con isotretinoína oral**

	<b>NO n (%)</b>	<b>SI n (%)</b>
VISITA 0	25 (100%)	0 (0%)
VISITA 1	23 (92%)	2 (8%)
VISITA 2	0 (0%)	25 (100%)
VISITA 3	0 (0%)	25 (100%)
VISITA 4	22 (88%)	3 (12%)

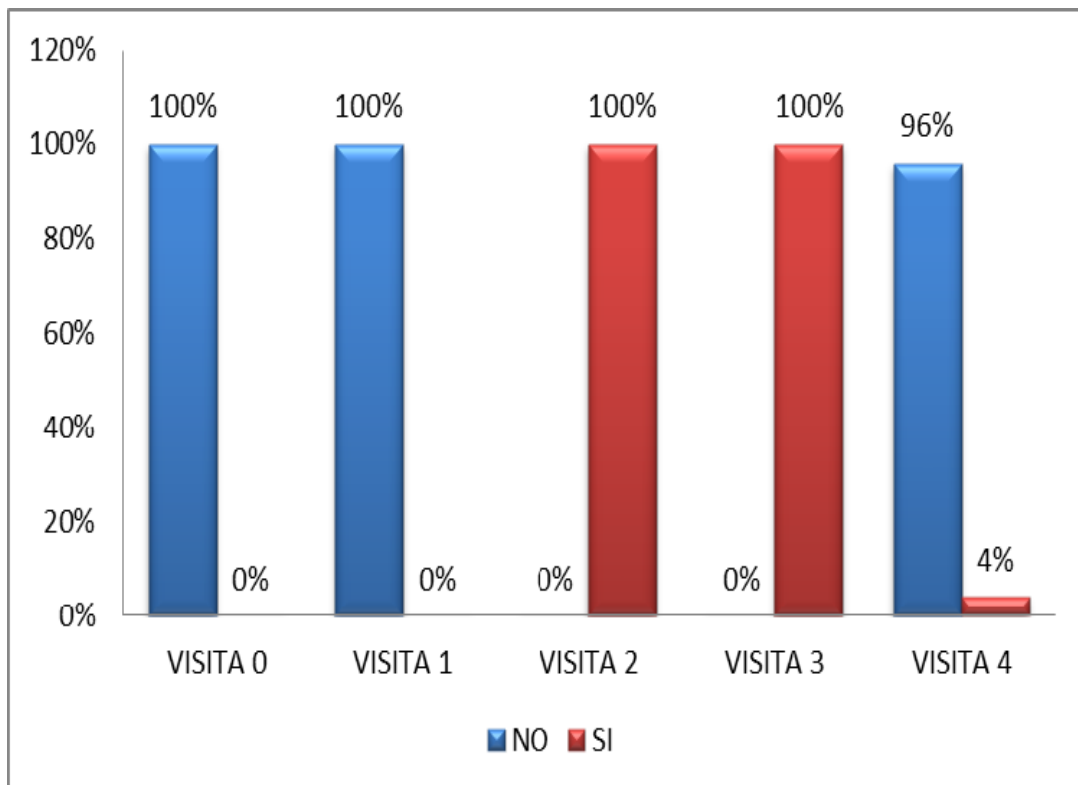
**Gráfico 5. Sensación de cuerpo extraño (SCE) en pacientes mexicanos con acné inflamatorio en tratamiento con isotretinoína oral**



**Tabla 6. Ardor ocular en pacientes mexicanos con acné inflamatorio en tratamiento con isotretinoína oral**

	<b>NO n (%)</b>	<b>SI n (%)</b>
VISITA 0	25 (100%)	0 (0%)
VISITA 1	25 (100%)	0 (0%)
VISITA 2	0 (0%)	25 (100%)
VISITA 3	0 (0%)	25 (100%)
VISITA 4	24 (96%)	1 (4%)

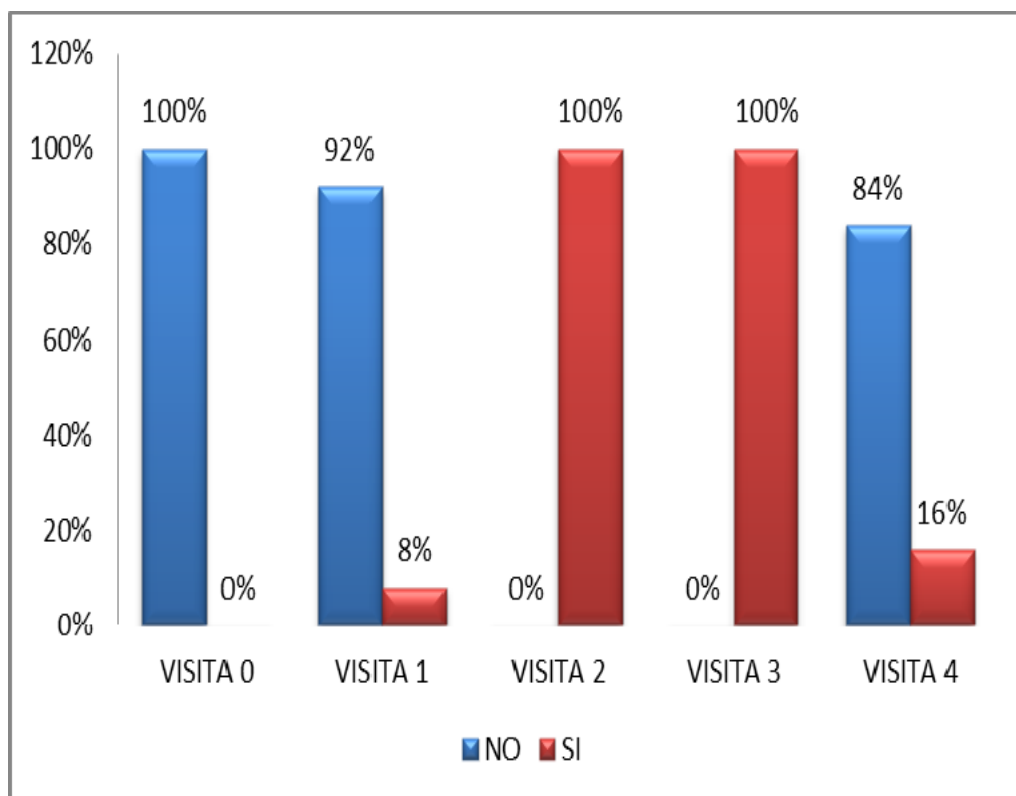
**Gráfico 6. Ardor ocular en pacientes mexicanos con acné inflamatorio en tratamiento con isotretinoína oral**



**Tabla 7. Ojo rojo en pacientes mexicanos con acné inflamatorio en tratamiento con isotretinoína oral**

	<b>NO n (%)</b>	<b>SI n (%)</b>
VISITA 0	25 (100%)	0 (0%)
VISITA 1	23 (92%)	2 (8%)
VISITA 2	0 (0%)	25 (100%)
VISITA 3	0 (0%)	25 (100%)
VISITA 4	21 (84%)	4 (16%)

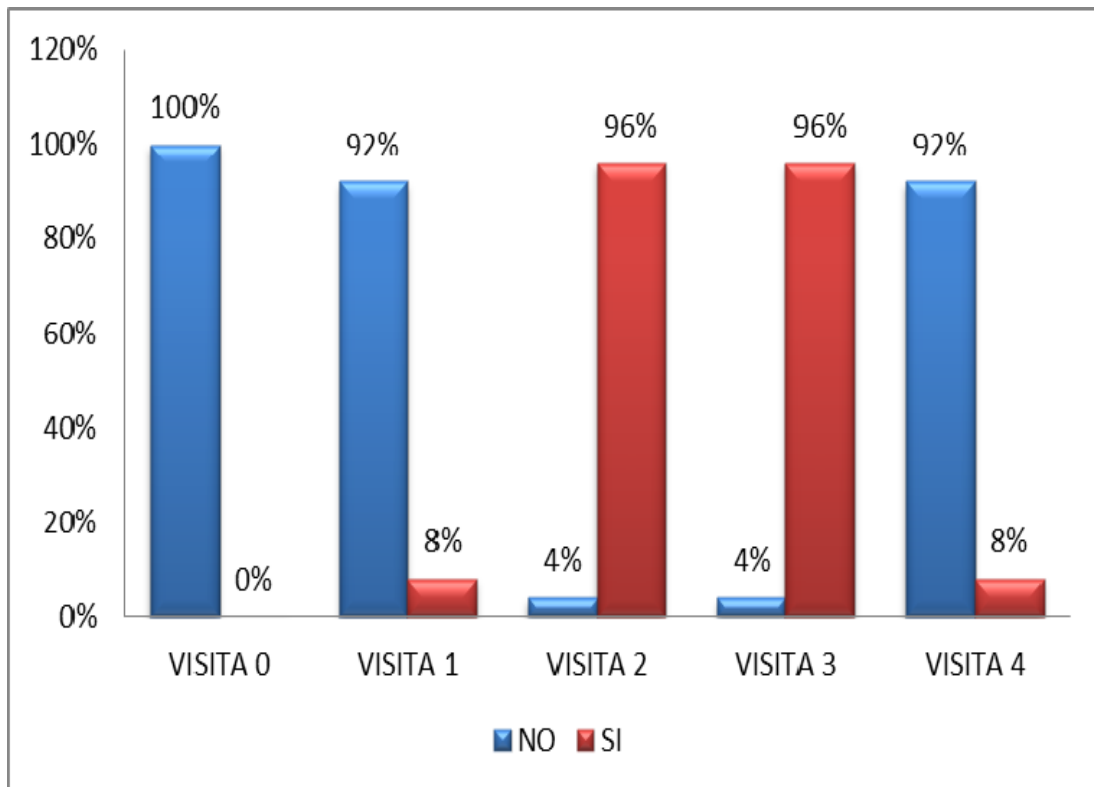
**Gráfico 7. Ojo rojo en pacientes mexicanos con acné inflamatorio en tratamiento con isotretinoína oral**



**Tabla 8. Lagrimeo en pacientes mexicanos con acné inflamatorio en tratamiento con isotretinoína oral**

	<b>NO n (%)</b>	<b>SI n (%)</b>
VISITA 0	25 (100%)	0 (0%)
VISITA 1	23 (92%)	2 (8%)
VISITA 2	1 (4%)	24 (96%)
VISITA 3	1 (4%)	24 (96%)
VISITA 4	23 (92%)	2 (8%)

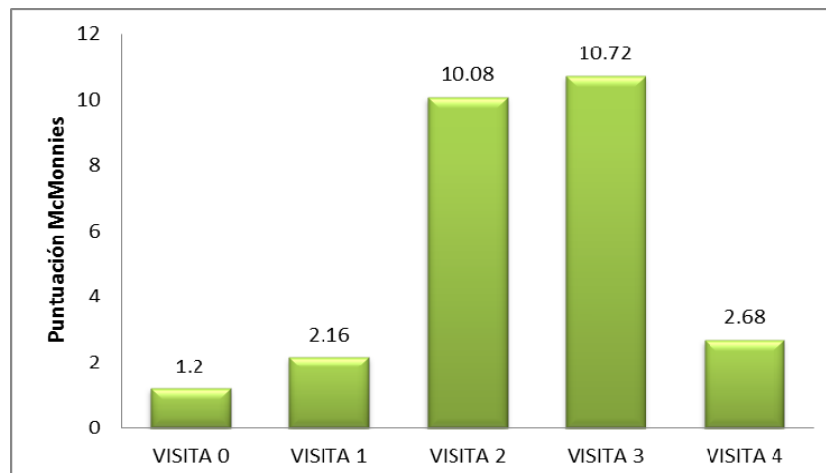
**Gráfico 8. Lagrimeo en pacientes mexicanos con acné inflamatorio en tratamiento con isotretinoína oral**



**Tabla 9. Puntuación de Mc Monnies en pacientes mexicanos con acné inflamatorio en tratamiento con isotretinoína oral**

PACIENTE	VISITA 0	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4
1	0	0	6	6	0
2	0	0	6	6	0
3	2	2	8	12	2
4	0	0	6	6	2
5	2	2	8	16	2
6	2	2	12	12	2
7	0	0	6	6	0
8	0	0	8	8	0
9	2	2	8	8	2
10	0	0	4	4	0
11	0	0	4	4	0
12	2	2	14	14	2
13	5	5	16	16	8
14	0	12	16	16	10
15	2	2	16	16	2
16	0	0	22	22	2
17	2	2	14	14	2
18	5	5	16	16	5
19	0	12	16	16	12
20	0	0	6	6	0
21	2	2	8	8	2
22	2	2	12	12	10
23	0	0	6	6	0
24	0	0	6	6	0
25	2	2	8	12	2

**Gráfico 9. Puntuación de Mc Monnies en pacientes mexicanos con acné inflamatorio en tratamiento con isotretinoína oral**



---

## PARTE V. REFERENCIAS

1. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(4):644-6.
2. Piqueiro-Martin J. Isotretinoína: su uso en el acné del adolescente. *Dermatol Pediatr Lat* 2004; 2(1): 72-81.
3. Mills C, Marks R. Adverse reactions to oral retinoids. An update. *Drug Saf.* 1993;9(4):280–90.
4. Karalezli A, Borazan M, Altinors DD et al. Conjunctival impression cytology, ocular surface, and tear-film changes in patients treated with systemic isotretinoin. *Cornea* 2009;28(1):46-50.
5. Fraunfelder FW. Corneal toxicity from topical ocular and systemic medications. *Cornea* 2006;25(10):1133-8.
6. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. *Am J Ophthalmol* 2001;132(3):299–305.
7. Bozkurt B, Irkec M, Atakan N et al. Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. *Eur J Ophthalmol* 2002;12(3):173–6.
8. Paranipe DR, Foulks GN. Therapy for meibomian gland disease. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16(1):37-42.
9. Egger SF, Huber-Spitzy V, Böhler K et al. Isotretinoin administration in treatment of acne vulgaris. A prospective study of the kind and extent of ocular complications. *Ophtalmologe* 1995;92(1):17-20.
10. Egger SF, Huber-Spitzy 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(4):355-7.

- 
11. Heuberger A, Büchi ER. Irreversible cataract as a possible side effect of isotretinoin. *Klin Monbl Augenheilkd* 1994;204(5):465-7.
  12. Yan AC. Current Concepts in Acne Management. *Adolesc Med Clin* 2006;17(3): 613-37.
  13. Santamaría V. Acné juvenil inflamatorio. *Rev Cen Dermatol Pascua* 2007;16(1):7-13.
  14. Krakowski AC, Stendardo S, Eichenfield LF. Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy. *Pediatr Dermatol* 2008;25(1):1-14.
  15. Piqueiro-Martin J. Global Alliance, en búsqueda del mejor conocimiento del acné. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006;34(2):45-7.
  16. Reporte final de la Primera Reunión de la Alianza Global para mejorar el Tratamiento del Acné. Capítulo Latinoamérica "GALA". *Dermatol Rev Mex* 2008;52(1):S1-5.
  17. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. Management of acne: A report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(1): 1-37.
  18. Gómez M, García L, Fierro L y cols. Declaración de posición conjunta. Uso de isotretinoína en acné común. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49(3):00-00 (en prensa).
  19. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4):651-63.
  20. Kraft J, Freiman A. Management of acne. *CMAJ* 2011;183(7):430-5.
  21. Fernández J, Armario J. Retinoids in Dermatology. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003;31(5):271-94.

- 
22. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(1):24.-30.
  23. Ganceviciene R, Zouboulis CC. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8(1):S47-59.
  24. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(5):S1-50.
  25. Ingram JR, Grindlay DJ, Williams HC. Management of acne vulgaris: an evidence-based update. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(4):351-4.
  26. Sierra-Téllez, Ponce-Olivera, Tirado-Sánchez et al. Gram-negative folliculitis. A rare problema or is it underdiagnosed? Case report and literatura review. *N Dermatol Online* 2011;3(2):135-8.
  27. Hernández N, Catanedo J. Defectos congénitos secundarios al uso de isotretinoína oral: comunicación de un caso. *Dermatol Rev Mex* 2008;52(1):29-30.
  28. Goodfield MJ, Cox NH, Bowser A et al. Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne in the U.K. 2010. *Br J Dermatol* 2010;162(6):1172-9.
  29. Kunynetz RA. A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Letter* 2004;9(3):1-4.
  30. 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(11):4753-61.



- 
31. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE et al. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136(2):318-26.
  32. Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992;76(3):157-8.
  33. Lui Z, Pflugfelder SC. Corneal surface integrity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999;106(5):939-43.
  34. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45:S221-6.
  35. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-9.
  36. Pflugfelder SC, Salomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review. *Cornea* 2000;19(5):644-9.
  37. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. *Cornea* 1991;10:286-90.