

11234  
2 of 2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL OFTALMOLOGICO DE NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ

**TRATAMIENTO LACRIMOESTIMULANTE, RESULTADOS  
EN "OJO SECO": YODO VS, BROMHEXINA**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**O F T A L M O L O G I A**  
P R E S E N T A :  
**MARCELA BERGES AHUMADA**  
ASESOR: DR. JAIME LOZANO ALCAZAR

MEXICO, D. F.  
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

HOSPITAL OFTALMOLOGICO  
DE NTRA. SRA. DE LA LUZ  
\* ENE. 31 1989 \*  
EZEQUIEL MONTES 135  
CALLE DE ENSEÑANCAS

1989



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## INDICE

INTRODUCCION.....	1
OBJETIVO.....	22
MATERIAL Y METODOS.....	23
RESULTADOS.....	27
DISCUSION.....	46
CONCLUSIONES.....	49
BIBLIOGRAFIA.....	50

## INTRODUCCION

El síndrome de " Ojo Seco " Idiopático, denominado queratoconjuntivitis Sicca aislada, o asociado a alguna enfermedad de la colágena, e.g. Síndrome de ---- Sjögren (SS), es en nuestros días un padecimiento común y no detectado frecuentemente. Además existen otras causas de ojo seco que se mencionarán más adelante.

El SS ( originalmente Síndrome de Gougerot-Sjögren ), es una enfermedad crónica caracterizada clínicamente por xerosis exócrina: principalmente xeroftalmía y xerostomía y asociado o no a una enfermedad sistémica del tejido conectivo, más frecuentemente a una artritis reumatoide. El SS se denomina primario ( SS 1 ) si no se asocia a una enfermedad de la colágena y secundario --- ( SS 2 ) en caso de estar asociado con ella. ( 1 - 8 ).

## ANTECEDENTES HISTORICOS

Desde el siglo VII Pablo de Egina da a conocer la posible relación entre la xeroftalmía y el reumatismo; pero hasta finales del siglo pasado y principios de este fue cuando la entidad nosológica comenzó a ser claramente determinada: Leber ( 1882 ), Fischer ( 1883 ), Hadden ( 1888 ), Mikulicz ( 1892 ), --- Fraser ( 1893 ), Gougerot ( 1925 ), Houwer ( 1927 ), Isakowitz ( 1928 ), Arruga Liró ( 1934 ). Entre 1930 y 1940, Henrik Sjögren, oftalmólogo sueco, publicó 17 artículos sobre esta entidad sindrómica que, poco después, fue bautizada con su epónimo y quedó en principio definida como la asociación sindrómica de xeroftalmía, xerostomía y artritis reumatoide. Más tarde se descubrió que las glándulas exócrinas de los pacientes con SS están infiltradas con numerosos linfocitos y en 1951 Rothman y col. publicaron por primera vez que el síndrome se complica frecuentemente con linfoblastomas malignos. Al mismo tiempo se fue descubriendo que puede estar asociado a otras enfermedades de la colágena como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y polimiositis. ( 1 - 5, 8 ).

En los años setentas Fye y col. ( 1976 ), Hinzowa y col. ( 1977 ), Chussed y col. ( 1977 ) y otros autores descubrieron la frecuente asociación del síndrome a ciertos aloantígenos HLA; Anderson y col. ( 1961 ), Alspaugh y col. ---- ( 1976 ), Akizuki y col. ( 1977 ), Kassan y col. ( 1961 ), y otros, descubrieron la coexistencia con determinados autoanticuerpos. Al observar que el subtrato antigénico del SS era distinto en los pacientes con y sin colagenopatía Frost-Larsen ( 5 ) ( 1978 ) propuso denominar Síndrome de Sjögren Primario -- cuando a las manifestaciones exócrinas típicas no se añade una colagenopatía autoinmune y Síndrome de Sjögren Secundario cuando ésta se añade.

Esta clasificación es la que se acepta actualmente. ( 1 - 12 ).

### INCIDENCIA

El síndrome de " Ojo Seco " afecta a todas las razas, climas y países. El 90% de los casos se ven en mujeres menopáusicas o post-menopáusicas y el otro 10% en adultos o jóvenes de uno u otro sexo.

En los Estados Unidos se observa el síndrome en un 20% de los 8 millones de - pacientes con artritis reumatoide. ( 11 )

En España de un millón de pacientes con artritis reumatoide un 20% presenta - xerosis exócrina, o sea, un SS 2. ( 1 ).

En México no se tiene una estadística publicada, pero también es frecuente el Síndrome de " Ojos Seco ".

### ETIOLOGIA

Las numerosas y variadas causas de " Ojo Seco " y los desórdenes asociados -- con este síndrome se han clasificado en: aquellos que afectan la composición y producción de la película lagrimal ( deficiencias acuosas, mucínicas y lipí

dicas ) y aquellas que afectan la distribución de la película lagrimal.

### I.- Deficiencia de la Fase Acuosa.

#### A. Congénitas.

1. Aplasia de la glándula lagrimal ( Alacrima congénita ).
2. Disautonomía familiar ( Síndrome de Riley - Day ).
3. Síndrome de Adie.
4. Disfunción autonómica idiopática ( Síndrome de Shy-Draeger ).
5. Síndrome de Cri-du-Chat.

#### B. Adquiridas.

1. Ojo seco idiopático o queratoconjuntivitis Sicca. ( Q.C.S. ).
2. Queratoconjuntivitis Sicca asociada a enfermedad sistémica autoinmune.
  - a) Síndrome de Sjögren primario ( QCS + xerostomía ).
  - b) Síndrome de Sjögren secundario ( QCS + xerostomía + enfermedad de la colágena, usualmente artritis reumatoide y además lupus -- eritematoso sistémico, escleroderma, poliarteritis nodosa, Síndrome de Felty, psoriasis artropática ).
  - c) Amiloidosis.
  - d) Sarcoidosis.
  - e) Granuloma de Wegener.

#### C. Inducido por drogas.

1. Antimuscarínicos ( atropina, escopolamina, propantelina ).
2. Antihistamínicos ( tópicos y sistémicos ).
3. Tranquilizantes ( fenotiacina, benzodiazepinas ).
4. Anestésicos inhalados ( halothane, óxido nitroso, éter, cloroformo ).
5. Betabloqueadores ( timolol, practolol, propanolol, oxpenolol, mepindolol ). ( 14, 15 ).
6. Agentes alfa adrenérgicos ( fenilefrina, nafazolina, antazolina, tetrahidrozolina, etc. ).

7. Perhexilina.
8. Dihidroergotamina.
9. Anticonceptivos orales.
10. Antineoplásicos.
11. Isotretinoína ( 16 ).
12. Acido acetilsalisílico.
13. Hidrocloruro de hidroxifenidil .
14. Antidepresivos.

D. Neurogénico.

1. Lagofthalmos ( Parálisis VII Par ).
2. Hipo secreción paralítica.

E. Dacrioadenitis viral.

F. Secuelas cicatrizales de las glándulas lagrimales y de los conductos, después de radiación o traumatismo.

II. Deficiencia de la Fase Mucínica.

A. Avitaminosis A.

B. Penfigoide benigno de membranas mucosas ( penfigoide cicatrizal ).

C. Pénfigo.

D. Síndrome de Stevens - Johnson.

E. Conjuntivitis crónica o cicatrizante ( tracoma ).

F. Quemaduras químicas y térmicas.

### III. Deficiencia de la Fase Lípida.

- A. Blefaro - conjuntivitis seborréica por estafilococo.
- B. Meibomitis.
- C. Displasia ectodérmica anhidrótica.
- D. Radiación.

### IV. Deficiencia en la Dispersión de la Película Lagrimal.

- A. Defectos anatómicos ( ectropión, entropión, coloboma ).
- B. Disminución del parpadeo.
  - 1. Inducido por drogas.
  - 2. Lentes de contacto.
  - 3. Hipertiroidismo.
- C. Lagofthalmos ( nocturno, parálisis VII Par ).
- D. Dellen ( secundario a pterigión ).
- E. Proptosis ( oftalmopatía distiroidea ).
- F. Defectos del epitelio corneal, v.g.r., cicatrices de queratitis herpética. ( 1 - 18 ).

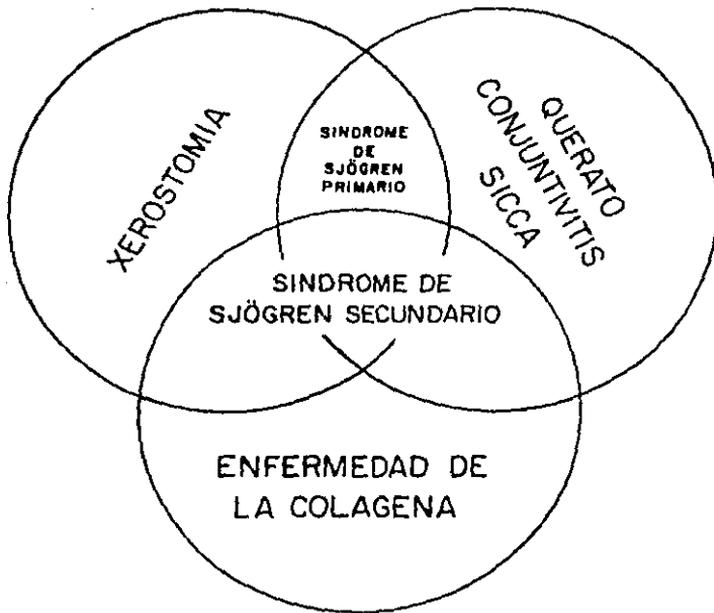


FIG. 1 CLASIFICACION DE LOS DESORDENES EXO CRINOS (MANTHORPE R. ET AL)

En el SS hay tres grupos de factores predisponentes: hormonales, genéticos e infecciosos. La existencia de factores hormonales se deduce de la clara predominancia del síndrome en mujeres y dentro de ellas, a partir de la menopausia. Se piensa actualmente que los factores hormonales son moduladores.

La existencia de factores genéticos se deduce de la frecuente incidencia del SS I en sujetos con antígenos de histocompatibilidad HLA B8 y DR3 y SS 2 - en sujetos con HLA, DR4. Por otra parte el síndrome es a veces familiar.

La existencia de factores infecciosos se sospecha, al menos en el SS I por la frecuente asociación del síndrome con la presencia en el suero del paciente - de anticuerpos anti-SS-B. Las ribonucleoproteínas SS-B se encuentran en el genoma del virus de Epstein - Barr, el cual puede activar los linfocitos B de - pacientes infectados y ser la causa de la linfoproliferación maligna que presentan algunos pacientes con SS. ( 12 ).

Con algunos de estos tres factores y con la participación de otros desconocidos, se desarrolla un proceso de autoagresión inmunológica. En el SS el tejido atacado es principalmente el epitelial de los acinos y de los conductos de glándulas exócrinas. ( 1, 2, 5-8, 12, 18 ).

#### CUADRO CLINICO

Es un cuadro que suele aparecer en mujeres menopáusicas o post-menopáusicas con mas frecuencia, aunque puede presentarse en cualquier sexo y a cualquier - edad. Es de inicio insidioso, crónico con xerofalmia y xerostomía de intensidad ligera, media o grave que pueden mantenerse estacionarias o ser progresivas en forma recurrente o continua.

#### SINTOMATOLOGIA

Cursa con irritación ocular, prurito moderado, hiperemia conjuntival, fatiga visual, sensación de cuerpo extraño o de " arenillas ", fotofobia, secreción blanca filante. Rara vez lagrimeo reactivo. Los síntomas aumentan conforme --

avanza el día y se exacerban en medios ambientes secos o calurosos con mucho viento o humo.

En casos avanzados de QCS existe irritación severa, dolor y fotofobia por la continua desecación de la superficie ocular.

### SIGNOS

Disminución del brillo corneal, disminución del menisco lagrimal, detritos mucínicos, filamentos precorneales, secreción filante blanquecina, hiperemia -- conjuntival, queratitis punteada superficial en el tercio inferior de la córnea, adelgazamiento del limbo, ocasionalmente superinfección microbiana. Hipoestesia corneal. En casos graves: ulceraciones corneales, estromales, vascularización y opacificación corneal y muy rara vez perforación ocular y ceguera.

El SS 1 ocasionalmente se acompaña de episodios de parotiditis y a veces hay otras xerosis como xerodermia en un 25%, con eczema, prurito, dispigmentación, disminución del pániculo adiposo, alopecia y fotoalergia. En un 80 a 85% existe xerostomía o hiposalivación. Puede haber atrofia de la mucosa bucal, incluyendo la lingual con fisuras y úlceras; disfagia, disfonía, dificultad para la masticación, aumento de la actividad de las caries e inflamación gingival y trastornos del gusto. Dismotilidad esofágica e intestinal, acalasia, hipoclorhidria o aclorhidria gastritis crónica atrófica, enzimo-deficiencia pancreática, disfunción biliar y cirrosis hepática. En el aparato respiratorio: sequedad nasal, anosmia, epistaxis, faringolaringitis, disfonía, bronquitis, -- tos, respiración superficial, neumonía y otitis media recurrente. 15% presentan síntomas genitales y urinarios como: sequedad y prurito vaginal y vulvar, dispareunia y polaquiuria.

20% presentan infiltraciones linfocitarias intersticiales del riñón que producen atrofia tubular y fibrosis, con acidosis tubular renal.

### MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES

Púrpura no trombocitopénica, asociada con hipergamaglobulinemia. Tiroiditis - de Hashimoto en un 5%, fenómeno de Raynaud en un 20%. Hepatomegalia, hepatitis crónica activa o cirrosis biliar y los otros hallazgos digestivos ya mencionados, incluyendo enfermedad celíaca.

Alteraciones neuromusculares que incluyen polimiositis y miopatía periférica o craneal ( particularmente del trigémino ), neuropatía y vasculitis cerebral. Esplenomegalia y leucopenia ( sugestivos de Síndrome de Felty ) y vasculitis con úlceras en piernas y neuropatía periférica incluso en ausencia de artritis reumatoide en un 15 % .

Es importante mencionar la degeneración de los infiltrados linfocíticos en -- pseudolinfomas ( Talai, 1964 ) y linfomas No-Hodgkin. El 5% de los pacientes con SS I definitivamente diagnosticado desarrollan un linfoma ( proceso maligno a partir de los linfocitos B ), todos estos casos tienen anticuerpos anti-SS-A o anti-SS-B.

Otros signos de riesgo de malignización son linfadenopatía, esplenomegalia y las papilas sifilíticas. ( 1, 11, 12 ).

### HALLAZGOS CLINICOS ATIPICOS.

- Presentación unilateral: la QCS se puede presentar en un solo ojo por meses o años, antes de que el ojo contralateral se afecte.
- Infección asociada, presentan " ojo rojo ", especialmente si también hay -- blefaritis.
- Epifora paradójica. La inadecuada producción de lágrima basal en la QCS puede irritar el ojo y promover una excesiva secreción lagrimal refleja.
- Crecimiento de la glándula lagrimal. Raramente crece la glándula lagrimal -

en la QCS o el SS 1. Sin embargo en el secundario o en la sarcoidosis suele crecer. ( 11 ).

#### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

##### BILATERAL:

- Conjuntivitis folicular crónica ( conjuntivitis de inclusión, tracoma ).
- Blefaritis seborréica por estafilococo o por rosácea.
- Queratoconjuntivitis límbica superior de Theodore.
- Conjuntivitis alérgica o tóxica.

##### UNILATERAL:

- Abrasión corneal.
- Cuerpo extraño corneal.
- Erosión corneal recurrente ( 11 ).

#### DIAGNOSTICO

Una historia clínica y una exploración meticolosa con la lámpara de hendidura, frecuentemente establecen el diagnóstico de QCS o SS, sin embargo existen varias pruebas para corroborar el diagnóstico especialmente en casos leves o ca<sub>s</sub>os fronterizos y en las etapas tempranas de la QCS.

El diagnóstico del SS se hace detectando clínicamente la xeroftalmía, xerostomía y en el caso del secundario la enfermedad de la colágena. Algunos criterios más exigentes hacen imprescindible el hallazgo histopatológico de infil-

trados linfocíticos en las glándulas salivales. Por otra parte la negatividad o positividad de las pruebas inmunoserológicas típicas ( antígenos HLA y auto anticuerpos característicos ) tienen sólo valor orientativo, pues al no ser - absolutamente típicas, ni excluyen, ni indican con certeza el diagnóstico de SS.

Los tres criterios más difundidos actualmente son los criterios llamados: Criterio de Copenhague ( Manthorpe, 1978 ) ( 5, 12 ), Criterio Griego ( Moutsopoulos, 1978 ) ( 7, 8 ), y Criterio de la Jolla California ( Fox, 1986 ) ( 5, 12 ).

#### CRITERIO DE COPENHAGUE

Exige para definir un SS 1 la existencia de: 1) Hipolacrimia diagnosticada al menos por dos de las siguientes tres pruebas: Schirmer I inferior a 10 mm., Prueba del BUT inferior a 10 segundos y tinción con Rosa de Bengala superior a 4 según el tanteo de Van Bijsterveld ( 19 ), y 2) xerostomía diagnosticada al menos por dos de las siguientes tres pruebas: sialometría de secreción no estimulada inferior a 1.5 ml./15 min., sialoscintigrafía que muestre secreción deficiente y biopsia glandulolabial mostrando infiltración linfocitaria positiva.

Para definir un SS 2 es necesario que a lo anterior se añada una colagenopatía crónica autoinmune.

#### CRITERIO GRIEGO

Exige para el diagnóstico de SS 1: 1) ausencia de otras enfermedades autoinmunes sistémicas 2) biopsia glandulolabial positiva y 3) hipolacrimia con prueba de rosa de Bengala positiva, o xerostomía o parotiditis recurrentes.

Para el diagnóstico de SS 2 exige: 1) artritis reumatoide u otra enfermedad -

autoinmune; 2)hipolacrimia subjetiva o con prueba de rosa de Bengala positiva.

#### CRITERIO DE LA JOLLA

Excluye del diagnóstico de SS a los pacientes con linfoma preexistente, sarcoidosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida ( SIDA ) o enfermedad del - trasplante.En los demás, diagnostica con SS probable o como SS definitivo a los que tienen positivas 3 ó 4 respectivamente, de las siguientes determinaciones: 1) hipolacrimia diagnosticada con la prueba de rosa de Bengala y/o -- fluoresceína; 2) xerostomía; 3) biopsia glandulosalival positiva y 4) anti--- cuerpos anti SS-A y anti SS-B, o factor reumatoide. ( 1, 5, 8, 11,12, 18, 19 ).

#### PRUEBAS DE SECRECION LAGRIMAL

##### PRUEBA DE SCHIRMER.

Es una prueba cuantitativa del volumen lagrimal, poco sensitiva y poco especi- fica. En su modalidad tipo 1: mide la secreción lagrimal total: basal y refle- ja, colocándole al paciente un papel filtro tipo Whatman 41 de 5 x 35 mm. el cual permanece 5 minutos en el tercio externo del borde palpebral inferior, - con el paciente en una habitación a temperatura e iluminación media, con par- padeo normal. Un ojo normal moja 10 a 25 mm. de la tira. Medidas entre 5 a -- 10 mm. son consideradas fronterizas, y por debajo de 5 mm. habla de hiposecre- ción lagrimal.

La modalidad 2 mide la secreción refleja. Se aplica un anestésico tópico, se coloca el papel filtro de la misma manera y la mucosa nasal ipsilateral es es- timulada con un hisopo. Los valores normales son entre 5 y 10 mm.. ( 1, 19, - 20-23, 26 ).

También se pueden hacer para la cuantificación de la secreción lagrimal prue-

bas de dilución de colorantes, de isótopos o de elementos celulares ( pruebas de Nover y Jaeger, de Norn, de Mishima, de González de la Rosa, de Ehlers ), - pero su relativa complejidad ha limitado su difusión. ( 1, 11, 19 ).

#### ANALISIS BIOQUIMICO DE LA LAGRIMA

Cuando comienza a decaer la función de la glándula lagrimal se alteran algunas de las características de la secreción, por lo que la determinación de étas puede inducir el diagnóstico de aquella. Principales cambios: descenso de la lisozima y de la lactoferrina y el ascenso de la ceruloplasmina y de la ogmolaridad. IGA, mantenida o invalorablemente disminuída.

La lisozima o muramidasa alcanza valores medios de 1.75 g. / litro, y representa el 25% de las proteínas lagrimales. Se mide empapando un disco de papel absorbente en la lágrima del mare lacrimale, y cuando está saturado, colocándolo en una placa de agar con cultivo de *micrococcus lysodeikticus*. El halo de lisis formado durante 24 horas a 37° mide la actividad de la lisozima. --- Van Bijsterveld ( 1974 ) ( 27 ) ha tipificado la prueba usando discos de papel de filtro Whatman - 3 de 6 mm. de diámetro; con ellos, el diámetro del halo de lisis en una persona normal es de 21.5 mm.. Es la prueba más sensitiva para el diagnóstico de la QCS. ( 1, 11, 19, 21-23, 26-29 ).

La lactoferrina alcanza valores de 1.75 g. / litro constituyendo otro 25% de las proteínas lagrimales totales. Para su determinación se usan los métodos - de Janassen & Van Bijsterveld ( 1982 ) y de Mackeen ( 1986 ), los cuales se hacen empapando discos de papel filtro de 4 mm. de diámetro en el mare lacrimale del paciente. Cada disco se coloca sobre una placa de gel de agarosa con - anticuerpos antilactoferrina humana, durante 1 - 3 días, a temperatura ambiente. El anillo de inmunocomplejos formado expresa la concentración de lactoferrina, según una tabla de transformación. Los valores menores a 0.4 g./litro se consideran anormales. ( 1, 19, 22, 23 ).

La osmolaridad normal es de 300 - 310 mOsm. / litro. En el síndrome de " Ojo Seco " llega a 320 - 340 mOsm. / litro, esta elevación se debe al aumento -- primario del componente salino secretado, al aumento de la evaporación del mare lacrimale por disminución de su volumen con mantenimiento de su superficie en contacto con el aire, disminución de su flujo y tiempo de renovación, permitiendo un mayor tiempo de evaporación y disminución de los protectores finicoquímicos de evaporación, como la película lipídica y la dispersión de la mucina. ( 1, 19, 20, 22, 30, 31 ).

La tensión superficial es de 39 - 40 dinas / cm. En el " ojo seco " sube ligeramente, tal vez por disminuir su contenido de glucoproteínas secretadas por las células caliciformes, lo cual dificulta su extensión sobre la córnea. ( 1 ).

#### BIOMICROSCOPIA

##### MENISCO LAGRINAL.

Es un importante indicador de la deficiencia de la fase acuosa. Normalmente es convexo, aproximadamente de 1 mm. de altura o mayor y contiene aproximadamente 3 microlitros de lágrima. En la QCS es cóncavo o puede no existir, ser más pequeño y con irregularidades. ( 1, 9, 11, 19 ).

##### CORNEA

Se observa sufrimiento epitelial y queratitis punteada superficial, filamen--tos adheridos, formados por acúmulos mucosos, fibrinosos y epiteliales. En casos graves aparecen úlceras que profundizan al estroma corneal y producen --neovascularizaciones; en raras ocasiones pudiendo llegar a la perforación. En pacientes con QCS, post-operados de cirugía de catarata se han observado algunas úlceras estériles corneales. ( 1, 11, 34, 35 ).

CONJUNTIVA

Inicialmente sin alteraciones, en xeroftalmía media hay hipersecreción mucínica que se detecta con tinción con rosa de Bengala e hiperemia frecuente. En casos graves desaparece el surco plico-bulbar y plico-caruncular, se retraen los fondos de saco conjuntivales y se forma un simbléfaron.

PRUEBAS DE TINCION VITAL

FLUORESCEINA. Se puede utilizar una solución de fluoresceína sódica del 1 al 10%, pero la más común es al 2%, tiñe la superficie corneal desepitelizada y se observa con luz de cobalto. Se detectan escasas o múltiples erosiones epiteliales puntiformes, consecuencia de la desecación y de los trastornos metabólicos inducidos por las alteraciones osmolares y mucínicas de la lágrima. - ( 1, 19, 22, 23 ).

BUT. La prueba de tiempo de ruptura de la película lagrimal conocida por su abreviatura en inglés BUT ( Break-Up-Time ) o TISC ( De Tempus Initii Siccitatis Corneae ). Es el tiempo transcurrido entre un parpadeo completo y la aparición del primer islote de ruptura de la película lagrimal precorneal. Sin tinción es de 60 a 67 segundos ( Marx, 1921; Go Ing Hoen, 1926 ). Se ha encontrado que la instilación de fluoresceína reduce la estabilidad de la película lagrimal; por lo cual con fluoresceína y con luz de cobalto oscila entre 15 y 30 segundos siendo anormal por debajo de 10 segundos. En el " ojo seco " el BUT se encuentra acortado debido a la elevación de la tensión superficial. -- ( 1, 11, 19, 22, 23, 25, 32, 33 ).

ROSA DE BENGALA. Al 1%. Tiñe las células epiteliales dañadas o muertas de córnea y conjuntiva así como la mucina. Es mejor aplicarla en tiras de papel y sin anestesia tópica, la cual puede producir toxicidad epitelial y dar una -- falsa positiva. 30% de las córneas normales pueden teñirse con esta sustancia por lo cual no es muy específica, sin embargo es más sensitiva que la fluoresceína. Para calificar esta prueba Van Bijsterveld estima la intensidad de la

tinción en tres áreas: la conjuntiva bulbar medial, la lateral y la córnea; a cada área se le asigna una numeración de 0 a 3 puntos, con un máximo de 9 puntos.

Otras pruebas de tinción vital pueden hacerse con: lisamina verde, eosina, ni groasina, indulina, azul de metileno, etc., pero tienen poca aplicación. ( 1, 2, 4, 11, 10, 20, 22, 23 ).

#### DETERMINACION DE CELULAS CALICIFORMES.

Se hace con biopsia conjuntival, en la que lo normal es encontrar de 10 a 15 células por campo. Esta técnica no es frecuentemente utilizada para diagnosti--car el " ojo seco ".

La citología por impresión permite determinar de forma no cruenta algunas características de las células conjuntivales. La superficie ocular normal está cubierta por epitelio corneal y conjuntival. En ambos casos se trata de epitellio estratificado y no queratinizado. El epitelio conjuntival contiene células caliciformes que producen mucina para formar la capa más interna de la película lagrimal. Estas características epiteliales son muy importantes para mantener la integridad de la superficie ocular. La diferenciación epitelial a normal propia de la metaplasia conjuntival escamosa constituye un indicio de varias afecciones que cursan con sequedad ocular. La citología por impresión constituye un medio clínico útil para detectar y clasificar la metaplasia con conjuntival escamosa. No sirve para valorar cuantitativa sino cualitativamente las células caliciformes. ( 1, 11, 20, 36 ).

#### PRUEBAS DE SECRECION SALIVAL

La cuantificación de la secreción salival se efectúa por sialometría directa, sialografía de relleno y sialocentellografía con Tc99. Pruebas de calidad de la secreción salival han determinado que tanto en el SS 1 como en el 2, exis-

te un aumento de calicreína, beta 2 micro lobulina y de proteína ligadora de vitamina B12. También se ha encontrado la presencia de factor reumatoide - IgM y factor reumatoide - IgA. El tratamiento con bromhexina o con ciclofos--famida puede disminuir los valores de inmunoglobulinas en saliva. ( 1, 11, 20 22 ).

**BIOPSIA DE GLANDULA EXOCRINA.** La biopsia de glándula salival pretende confirmar la presencia de infiltraciones linfocitarias característica del SS. Se es cogen las glándulas salivales menores del labio inferior. La técnica es muy - sencilla. Para que sea positivo se exige encontrar al menos dos focos de in--filtración linfocitaria en cuatro mm<sup>2</sup> de sección glandular. Se admiten como - focos los agregados tisulares de más de 50 linfocitos. ( 1, 11, 20-22 ).

#### ANTIGENOS HLA

El tipoo inmunológico de los antígenos mayores de histocompatibilidad no diag--nostica " per se " un SS, pero dada la fuerte asociación del SS 1 con HLA B8 y DR3 y del SS 2 con DR 4, el hallazgo de este fenotipo puede reafirmar el -- diagnóstico clínico. Por la misma razón su ausencia no significa forzosamente que no se trate de un SS. ( 1, 4, 11, 12, 22 ).

#### AUTOANTICUERPOS SERICOS

**ANTICUERPOS ORGANOESPECIFICOS:** Existen anticuerpos anticonducto salival en un 25% de los pacientes con SS 1 y en un 70% en el 2 asociado a lupus eritemato--so sistémico. Autoanticuerpo antimembrana del hepatocito en un 20% ( Alarcón Segovia y col., 1973 ( 18 ); Manthorpe et. al., 1979 ( 12 ).

**ANTICUERPOS NO ORGANOESPECIFICOS:** anticuerpos ANA ( antinuclearia anticorpo--ra ) suero de diversas enfermedades autoinmunes.

En el suero de los pacientes con SS hay algunas de estas pequeñas ribonucleo--

proteínas, capaces de provocar autoanticuerpos, a las que se han dado distintos nombres según los autores y el método de detección seguido: Aispaugh et. al. ( 1975 ) determinaron los anticuerpos anti-SS-A ( idéntico al descrito -- por Mattioli et. al., 1973, como anti-Ro y probablemente igual al anti Sj de Anderson et. al., 1961 ) y el anti-SS-B ( idéntico al descrito por Mattioli et. al., 1973, como anti-La y por Akizuki et. al., 1977 como anti-Ha y probablemente igual al anti Sjt descrito por Anderson y col., 1961 ). Por otra parte, parecen ser los mismos el antígeno SS-C y los llamados PAR o RAP ( precipitina arthritis rheumatoides ), y ANAR o RANA ( antigenus nuclei arthritis - rheumatoides ). ( 1, 11, 12, 22 ).

#### TRATAMIENTO

El tratamiento de la QCS aislada o del SS en la actualidad continúa siendo paliativo pero no curativo; es decir, no existe un tratamiento etiopatogénico eficaz.

La hiposecreción lagrimal se puede combatir con drogas tópicas de acción lacrimoestimulante y lacrimosubstitutiva.

Entre los medicamentos tópicos lacrimoestimulantes se encuentran: los colinérgicos ( acetilcolina, pilocarpina ) que tienen poco uso por sus efectos colaterales. Los endecapéptidos beta-adrenérgicos como la fisalemina ( extractada de la piel del *Physalemus*, un anfibio sudamericano ) y la eledoisina ( extragada de las glándulas salivales del *Eledone moschata*, un pulpo del Mediterráneo ) que aumentan la producción de lágrima de 3 a 5 veces, aplicadas 3 ó 4 - veces al día mejoran los síntomas. Únicamente se adquieren en Europa y su efecto no es permanente. La bromhexina en colirio, estimula la secreción mucosa y serosa y disminuye los acúmulos mucosos del mare lacrimale. ( 1, 2, 4, - 9, 10, 11, 37-39 ).

Entre los medicamentos tópicos lacrimosubstitutivos hay tres tipos: osmola---res, hiperviscosos y detergentes. También hiperosmolares como las pomadas de

NaCl al 5% o de glucosa al 20%, que pretenden atraer agua al mare lacrimale desde los tejidos vecinos.

Los tópicos hiperviscosos disminuyen la fluidez de la lágrima con el fin de dificultar su eliminación por los puntos lagrimales: vaselina; lanolina; mucilaginosos, como el carboxipolimetileno; y otros polivinilos, como el alcohol polivinílico y la polivinilpirrolidona. Se presentan como colirios, pomadas o insertos. ( 1, 2, 4, 11, 40-42 ).

Los tópicos detergentes intentan disminuir la tensión superficial de la lágrima facilitando así su extensión sobre la córnea y alargando el BUT. Los hay de mucina animal, de condroitinsulfato A, de hialuronato sódico, de mucomiméticos sintéticos, de polivinílicos ( los cuales son muy eficientes ). También tienen acción detergente el colirio de fibrinolisisina, que hidroliza la fibrina y de N-acetil-cisteína que rompe los puentes de disulfuro de las glicoproteínas mucínicas. En este grupo cabe citar la clara de huevo y el suero autólogo. ( 1, 2, 4, 11, 42-47 ). Se ha utilizado un ungüento de Vitamina A cuya eficacia clínica ha quedado demostrada al interferir en el proceso de metaplasia en varias afecciones graves asociadas a sequedad ocular. ( 36, 48 ).

Dentro de los lacrimoestimulantes sistémicos se encuentra la bromhexina que se ha comprobado estimula la secreción lagrimal. Es un derivado sintético del alcaloide visicína. Se ha utilizado para tratar bronquitis crónicas ya que aumenta la cantidad de secreción bronquial y reduce su viscosidad, probablemente despolimerizando las proteínas mucopolisacáridas de gran peso molecular. - El mecanismo por el cual esta droga altera la composición lagrimal es desconocido. Los efectos colaterales reportados son infrecuentes. En estudios recientes se ha observado que es benéfico para pacientes con SS ya que aumenta el nivel de lisozima y aumenta la salivación. En pacientes con QCS el efecto en la lisozima es menos marcado. ( 1, 11, 37, 49-53 ).

El yodo descubierto por Courtois en 1811 y sus derivados se utilizaron desde el siglo pasado para fluidificar las secreciones de las vías áreas superiores e inferiores, entre otras muchas aplicaciones, actualmente olvidadas ( 54 ). En oftalmología se utilizó y abandonó para tratamiento tópico de algu

nas " oftalmías ", cauterización de úlceras corneales, y para aclarar opacidades corneales en administración subconjuntival, pero en la literatura tanto antigua como moderna no se hace referencia al uso del yodo como estimulante de la secreción lagrimal. El yodo es eliminado por las glándulas exócrinas aumentando su producción. Se puede observar que una manifestación de la intoxicación con yodo conocido como " yodismo " es el lagrimeo profuso; por lo tanto debe ser posible estimular la secreción lagrimal con la administración sistémica de yodo sin llegar a dosis tóxicas. ( 54 - 60 ).

Para disminuir la evaporación de la lágrima deben evitarse los ambientes secos y con mucho viento. También pueden usarse lentes de contacto, principalmente los hidrofílicos aunque tienen varias complicaciones, entre otras la infección. ( 1, 11 ). Las gafas herméticas y los goggles con o sin accesorios humidificadores son útiles para los casos moderados. ( 1, 61 ).

Se han utilizado corticosteroides con el fin de abatir la respuesta inmunológica, con resultados no concluyentes. ( 1, 11, 62 ).

El tratamiento quirúrgico complementará o sustituirá al tratamiento médico, siendo diferente para cada paciente de acuerdo al grado del padecimiento.

En los casos moderadamente severos la oclusión de los puntos lagrimales es muy eficaz; puede ser por ligadura; por taponamiento temporal con tapones de polimetilmetacrilato, cianoacrilato, silicón, gelatina, colágena, o la oclusión definitiva por diatermia, electrólisis o láser-cauterización. Murube y col. reportan la ectropionización del punto, técnica en la cual se transpone quirúrgicamente el punto lagrimal al labio anterior del borde palpebral, siendo reversible quirúrgicamente. ( 63-65 ).

En los casos más severos la blefarorrafia de los cantos palpebrales disminuye la superficie de evaporación del mare lacrimal.

La derivación del conducto de Stenon al saco conjuntival es una forma eficaz

de rehumidificar al ojo, cuando la glándula parótida es normofuncional. El autotransplante de glándula salival ( sublingual, submaxilar ) al saco conjuntival, puede suministrar secreción mucoserosa, generalmente en poca cantidad. - El homotransplante de glándula lagrimal o salival utiliza glándulas ajenas al paciente, pero añade el factor de rechazo inmunológico.

Si todo lo anterior resulta insuficiente, se puede recurrir a los dacriocáljibes o bombas de lágrimas, que a través de un tubo aéreo o subcutáneo, alcanza al saco conjuntival; a las pocas semanas o meses suelen tener que quitarse -- por movilización, infección o abrasión ocular. Cuando existe simbléfaron se debe realizar reconstrucción de los sacos conjuntivales. El transplante corneal es necesario para restituir una córnea transparente, pero exige la previa resolución del problema de sequedad ocular; generalmente se hace una queratoplastia penetrante, pero si las capas estromales profundas están bien conservadas, debe considerarse la posibilidad de una queratoplastia lamelar.

La queratoprótesis es el último intento de soslayar la opacidad corneal cuando no se ha conseguido una rehumidificación suficiente del ojo y la visión es muy escasa.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es comprobar que tanto el yodo, como la -  
bromhexina administrados por vía sistémica, son capaces de estimular -  
la secreción lagrimal y en segundo término la salival, en pacientes -  
que cursan con queratoconjuntivitis sicca aislada o asociada a Síndro-  
me de Sjögren primario o secundario. Y hacer una comparación de ambos-  
medicamentos para el tratamiento de este padecimiento tan difícil de -  
manejar.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo con pacientes de la consulta externa del Hospital Oftalmológico de Nuestra Señora de la Luz, con las siguientes características:

### CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1) Pacientes con queratoconjuntivitis sicca aislada o asociada con SS, diagnosticado clínicamente por historia clínica, biomicroscopía, tinciones vitales con fluoresceína y rosa de Bengala, y tiempo de ruptura lagrimal así como Prueba de Schirmer tipo I.
- 2) Consentimiento de los pacientes para ser incluidos en el estudio.
- 3) Pacientes sin antecedentes de ingestión reciente de medicamentos que alteran la producción lagrimal como:
  - a) atropínicos,
  - b) antihistamínicos,
  - c) antidepresivos,
  - d) betabloqueadores,
  - e) adrenérgicos,
  - f) isotretinoína,
  - g) fenotiacinas, etc.
- 4) Pacientes sin disfunción tiroidea.
- 5) Pacientes sin reacción alérgica o hipersusceptibilidad al yodo o a la bromhexina.
- 6) Pacientes sin gastritis o úlcera péptica recientes.

## CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1) Pacientes con intolerancia al medicamento.
- 2) Pacientes que no regresaron a la consulta.
- 3) Pacientes que no tomaron el medicamento.

Además de una evaluación oftalmológica general, se les realizó un interrogatorio específico sobre los síntomas oculares de la QCS: ardor, sensación de cuerpo extraño; sensación de resequeidad, secreción filante, molestia a la luz, lagrimeo, enrojecimiento y prurito; además, sensación de resequeidad de boca y vías aéreas superiores, instruyéndoles a los pacientes que graduaran la intensidad de los síntomas en una escala de 0 a 3: como nulo ( 0 ), leve ( 1 ), moderado ( 2 ) o severo ( 3 ).

En la exploración ocular se cuantificaron la hiperemia conjuntival, presencia de secreciones y queratitis filamentosa también del 0 al 3 ( nula a severa ). El menisco lagrimal fue calificado con 0 si era de características normales ( convexo, mayor a 1 mm. ); con 1 si era de altura normal pero con interrupciones o partículas suspendidas; con 2 menor a 1 mm. con o sin interrupciones y con partículas; 3, prácticamente ausente.

La prueba de ruptura lagrimal con fluoresceína sódica al 2%, medida en tres ocasiones: promedio de 15 segundos o más igual a 0; 11 a 15 segundos igual a 1; 6 a 10 segundos igual a 2; 0 a 5 segundos igual a 3. La prueba de Schiömer tipo I: 16 mm. ó más = 0; 11 a 15 mm. = 1; 6 a 10 mm. = 2; 0 a 5 mm. = 3.

Se incluyeron en el estudio 30 pacientes.

Diagnóstico: 8 pacientes con QCS aislada.

4 pacientes con SS 1.

18 pacientes con SS 2.

(17 con artritis reumatoide y 1 con lupus eritematoso sistémico ).

A 15 paciente al azar arbitrariamente escogidos, se les prescribió una solución yodada que encuentra en el Mercado Nacional, para administración por vía oral, cuya composición es:

Yodo puro sublimado .....	1 g.
Peptona .....	10 g.
Alcohol .....	10 ml.
Agua destilada, c.b.p. ....	100 ml.
Aldehído benzóico, c.b.p. ....	aromatizar

En una dosis de 15 gotas por vía oral, disuelto en líquido ( agua o leche ), tres veces al día después de la comida. Dicha dosis fue establecida de acuerdo al empleo del yodo en la antigüedad como fluidificador de las secreciones bronquiales. ( 54 ).

A los otros 15 pacientes se les prescribió bromhexina en una dosis de 2 comprimidos de 8 mg. cada uno, tres veces al día, administrados por vía oral después de los alimentos.

La dosis de 48 mg. diarios se estableció de acuerdo a las dosis utilizadas en estudios previos realizados por diferentes autores, entre ellos: Scharf y col. ( 50 ); Frost - Larsen, Isager, Prause y Manthorpe ( 52 ) entre otros.

El tiempo mínimo de seguimiento fue de 6 semanas para todos los pacientes y el máximo varió entre los diferentes grupos con un rango entre 8 a 30 semanas.

De la población inicial de 30 pacientes con los cuales se inició el estudio, existió una pérdida de 13 pacientes: 5 a los cuales se les había prescrito la solución de yodo y 8 a los cuales se les había recetado la bromhexina.

De los 5 pacientes con yodo que fueron excluidos; 2 de ellos presentaron dolor epigástrico importante después de la ingesta del medicamento, el cual fue suspendido, con lo cual cedió el cuadro; y 3 no regresaron a la consulta ignorándose la causa.

De los pacientes a los cuales se les administró bromhexina, 8 fueron excluidos del estudio debido a que no regresaron a la consulta, ignorándose la causa.

Por lo tanto la población final estuvo integrada por 10 pacientes medicados con yodo y 7 pacientes con bromhexina, o sea  $n = 17$ . De éstos, fueron:

2 hombres = 11,76%

15 mujeres = 88,23%

Con un promedio de edad de 48 años y un rango de 28 a 54 años.

Los pacientes fueron citados cada dos semanas para su evaluación de signos y síntomas, como ya se describió anteriormente.

El análisis estadístico se realizó con las siguientes pruebas:

- Prueba de T de Student pareada y no pareada,
- Análisis de varianza de una sola vía, y
- Prueba de Tukey.

## RESULTADOS

Las calificaciones subjetivas de los síntomas y objetivas de los signos explorados, que se fueron obteniendo en cada evaluación fueron promediadas en conjunto para obtener una calificación única para síntomas y otra para signos en cada evaluación. Incluyendo para el análisis estadístico, la evaluación basal ( sin tratamiento ) (  $E^0$  ); la evaluación a las dos semanas de tratamiento — con el medicamento (  $E^2$  ) y la evaluación a los seis semanas del tratamiento.

Dichas calificaciones se pueden observar en las siguientes tablas:

TABLA 1  
EVALUACION DE LOS SINTOMAS  
PACIENTES TRATADOS CON YODO

PAC.	E°	E <sup>2</sup>	E <sup>6</sup>	DIAGNOSTICO
1	2.87	1.25	1.00	SS
2	2.00	1.87	1.33	SS
3	2.25	2.37	2.00	QCS
4	3.00	2.25	0.87	QCS
5	1.87	1.25	0.62	SS
6	2.87	0.62	1.25	SS
7	1.25	0.50	0.25	SS
8	1.75	1.87	1.62	QCS
9	2.37	1.00	0.62	QCS
10	1.25	0.75	0.87	SS
MEDIA	2.14	1.37*	1.04*	
D.S.	+0.64	+0.67	+0.51	

\*  $p < 0.0014$  por análisis de varianza de una vía y Tukey en relación al basal.

E° = Evaluación inicial sin tratamiento ( basal )

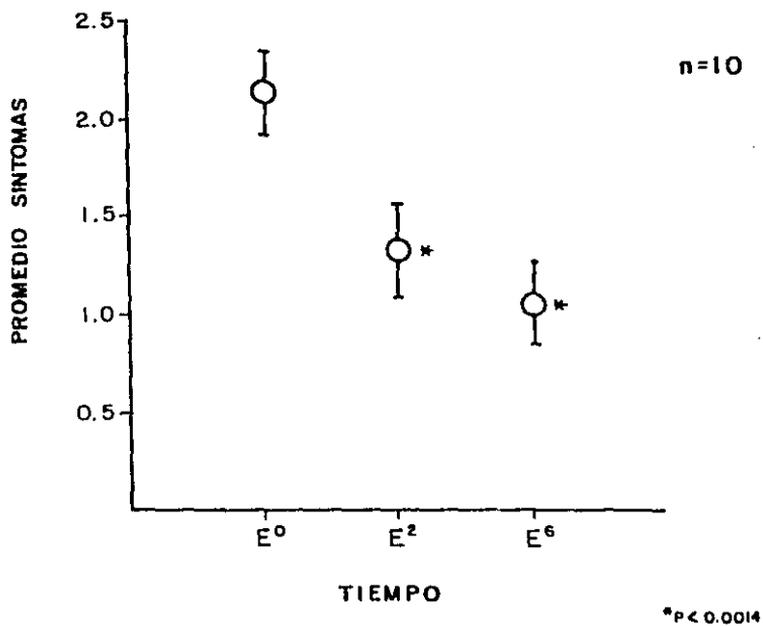
E<sup>2</sup> = Evaluación a las 2 semanas de tratamiento con yodo.

E<sup>6</sup> = Evaluación a las 6 semanas de tratamiento con yodo.

SS = Síndrome de Sjögren.

QCS = Queratoconjuntivitis Sicca.

DS = Desviación Estándar.



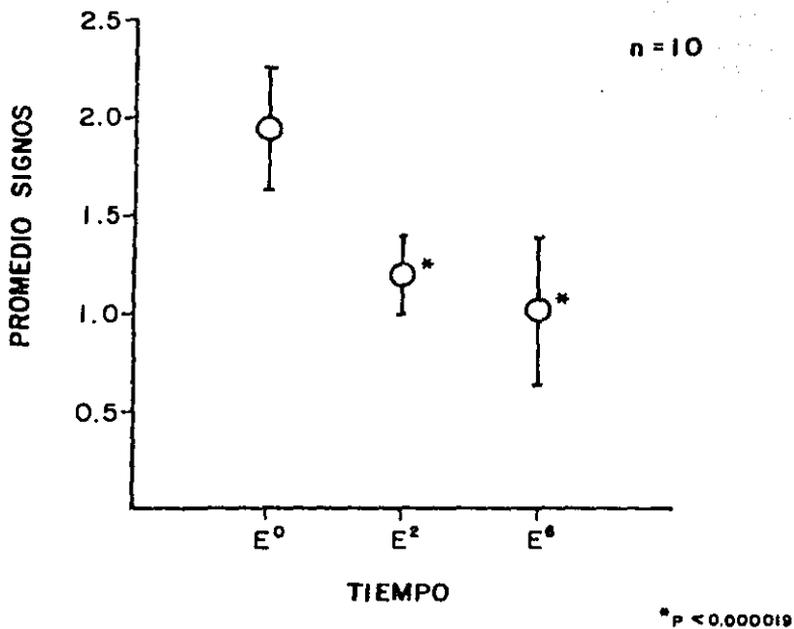
**GRAFICA 1** EVALUACION DE LOS SINTOMAS DE PACIENTES TRATADOS CON YODO (TABLA 1).

TABLA 2  
EVALUACION DE LOS SIGNOS  
PACIENTES TRATADOS CON YODO

PAC.	E°	E2	E6	DIAGNOSTICO
1	2.33	1.16	0.58	SS
2	1.91	1.33	1.25	SS
3	1.75	1.75	1.66	QCS
4	2.33	1.16	0.58	QCS
5	1.66	1.16	0.58	SS
6	2.66	1.16	1.91	SS
7	1.66	1.16	0.83	SS
8	1.41	1.33	1.33	QCS
9	2.33	1.25	0.83	QCS
10	1.75	0.83	0.91	SS
MEDIA	1.97	1.22*	1.04*	
DS	±0.40	±0.22	±0.47	

\*  $p < 0.000019$  por análisis de varianza de una vía y Tukey en relación al basal

E°= Evaluación inicial sin tratamiento ( basal ).  
E2= Evaluación a las 2 semanas de tratamiento con yodo.  
E6= Evaluación a las 6 semanas de tratamiento con yodo.  
SS= Síndrome de Sjögren.  
QCS= Queratoconjuntivitis Sicca.  
DS= Desviación Estándar.



**GRAFICA 2.** EVALUACION DE LOS SIGNOS, PACIENTES TRATADOS CON YODO (TABLA 2).

**TABLA 3**  
**EVALUACION DE LOS SINTOMAS**  
**PACIENTES TRATADOS CON BROMHEXINA**

PAC	E°	E2	E6	DIAGNOSTICO
1	2.37	1.25	0.75	QCS
2	1.25	1.37	1.25	SS
3	2.87	2.00	0.87	QCS
4	1.75	0.62	0.62	QCS
5	0.87	0.75	0.87	SS
6	2.25	0.62	0.50	QCS
7	1.75	0.75	0.62	SS
MEDIA	1.87	1.05*	0.75*	
D.S.	<u>+0.68</u>	<u>-0.51</u>	<u>+0.24</u>	

\*  $p < 0.002$  por análisis de varianza de una vía y Tukey, en relación al basal.

E° = Evaluación inicial sin tratamiento ( basal ).

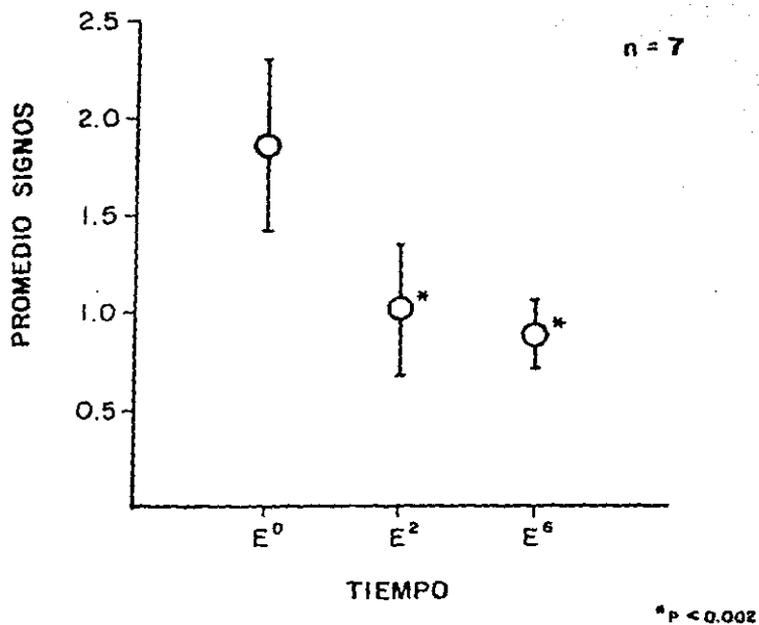
E2 = Evaluación a las 2 semanas de tratamiento con bromhexina.

E6 = Evaluación a las 6 semanas de tratamiento con bromhexina.

QCS = Queratoconjuntivitis Sicca.

SS = Síndrome de Sjögren.

D.S. = Desviación estándar.



**GRAFICA 3.** EVALUACION DE LOS SINTOMAS, PACIENTES TRATADOS CON BROMHEXINA (TABLA 3).

**TABLA 4**  
**EVALUACION DE LOS SIGNOS**  
**PACIENTES TRATADOS CON BROMHEXINA**

PAC	E°	E2	E6	DIAGNOSTICO
1	2.66	1.16	1.16	QCS
2	2.33	2.66	2.33	SS
3	1.91	1.16	0.83	QCS
4	1.75	1.33	1.16	QCS
5	1.00	1.16	1.00	SS
6	2.66	0.83	0.58	QCS
7	1.50	1.33	1.16	SS
MEDIA	1.97	1.37*	1.17*	
D.S.	+0.61	+0.59	+0.55	

\*  $p > 0.05$  por análisis de varianza de una vía, en relación al basal.

E° = Evaluación inicial sin tratamiento ( basal ).

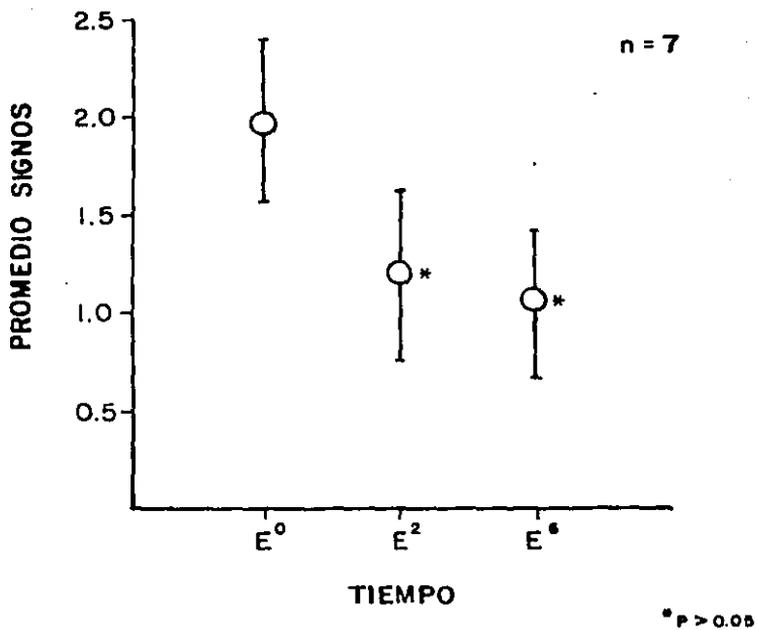
E2 = Evaluación a las 2 semanas de tratamiento con bromhexina.

E6 = Evaluación a las 6 semanas de tratamiento con bromhexina.

SS = Síndrome de Sjögren.

QCS= Queratoconjuntivitis Sicca.

D.S.= Desviación estándar.



**GRAFICA 4.** EVALUACION DE LOS SIGNOS, PACIENTES CON BROMHEXINA (TABLA 4).

TABLA 5

## XEROSTOMIA EN PACIENTES TRATADOS CON YODO

PAC	E°	E2	DIAGNOSTICO
1	3	2	SS
2	2	1	SS
3	2	2	QCS
4	3	2	SS
5	2	1	SS
6	3	2	SS
7	3	2	SS
8	2	2	QCS
9	3	1	QCS
10	2	1	SS
MEDIA	2.5	1.5*	
D.S.	$\pm 0.52$	$\pm 0.52$	

\*  $p < 0.001$  por T de Student pareada en relación al basal.

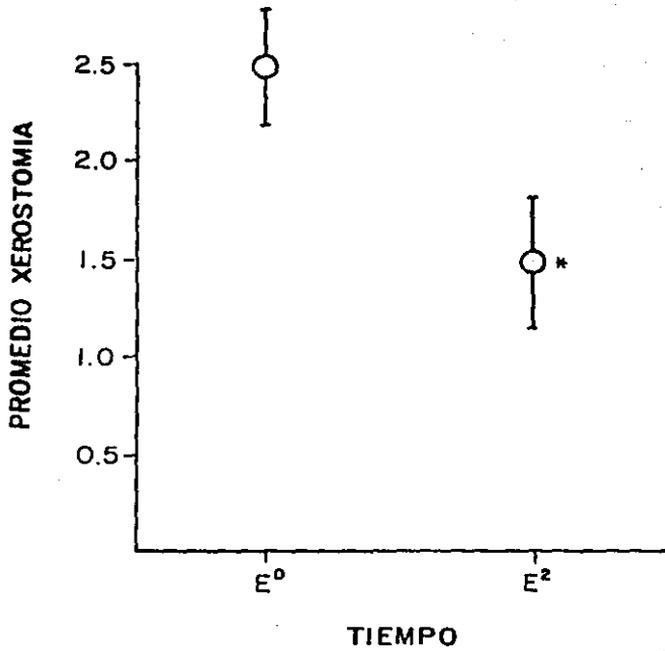
E° = Evaluación inicial sin tratamiento.

E2 = Evaluación a las 2 semanas.

SS = Síndrome de Sjögren.

QCS = Queratoconjuntivitis Sicca.

D.S. = Desviación estándar.



\*P < 0.001

GRAFICA 5. XEROSTOMIA EN PACIENTES TRATADOS CON YODO (TABLA 5)

TABLA 6

## XEROSTOMIA EN PACIENTES TRATADOS CON BROMHEXINA

PAC	E°	E <sup>2</sup>	DIAGNOSTICO
1	3	2	QCS
2	2	2	SS
3	3	2	QCS
4	2	1	QCS
5	2	1	SS
6	2	2	QCS
7	3	2	SS
MEDIA	2.42	1.71*	
D.S.	± 0.53	± 0.48	

\*  $p < 0.008$  por T de Student pareada en relación al basal.

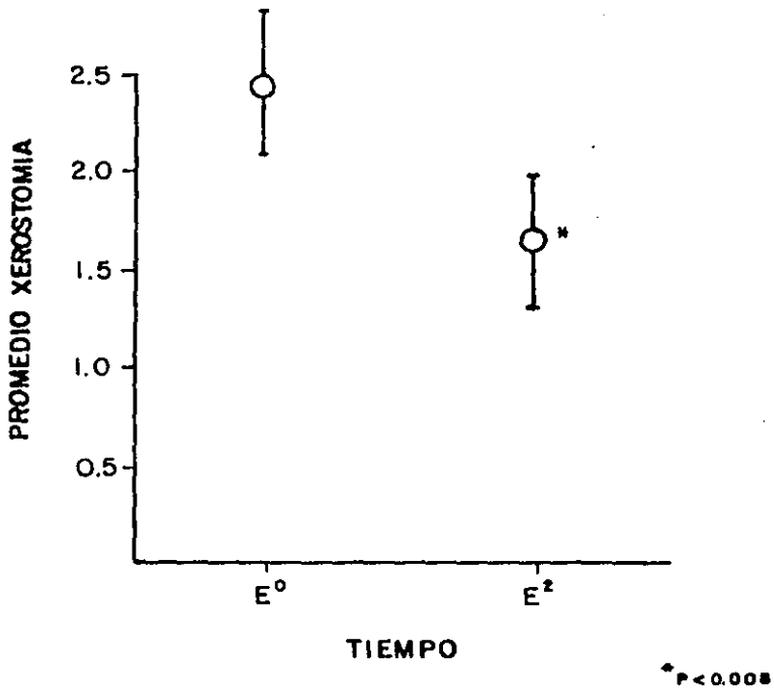
E° = Evaluación inicial sin tratamiento ( basal ).

E<sup>2</sup> = Evaluación a las 2 semanas de tratamiento con bromhexina.

SS = Síndrome de Sjögren.

QCS = Queratoconjuntivitis Sicca.

D.S.= Desviación estándar.



GRAFICA 6. EVALUACION XEROSTOMIA (TABLA 6)

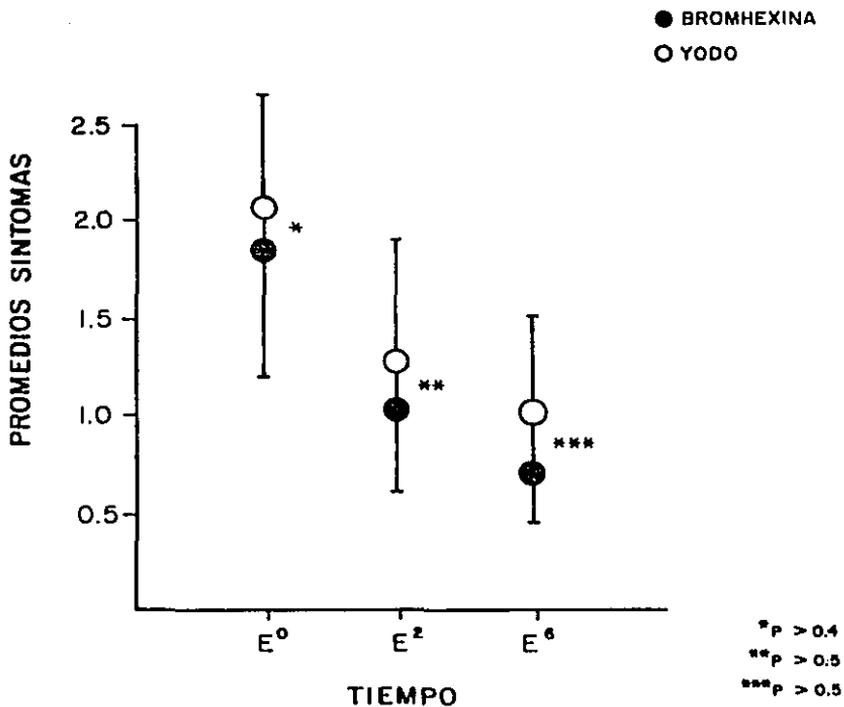
TABLA 7  
 COMPARACION DE LOS PROMEDIOS DE LOS  
 SINTOMAS EN RELACION AL TIEMPO.  
 PACIENTES TRATADOS CON YODO Y BROMHEXINA.

	E°	E2	E6
YODO	2.14 ± 0.64	1.37 ± 0.67	1.04 ± 0.51
BROMHEXINA	1.87 ± 0.68 *	1.05 ± 0.5 **	0.78 ± 0.24 ***

\* p > 0.4 por T de Student no pareada en relación con el correspondiente de yodo.

\*\* p > 0.5 por T de Student no pareada en relación con el correspondiente de yodo.

\*\*\* p > 0.05 por T de Student no pareada en relación con el correspondiente de yodo.

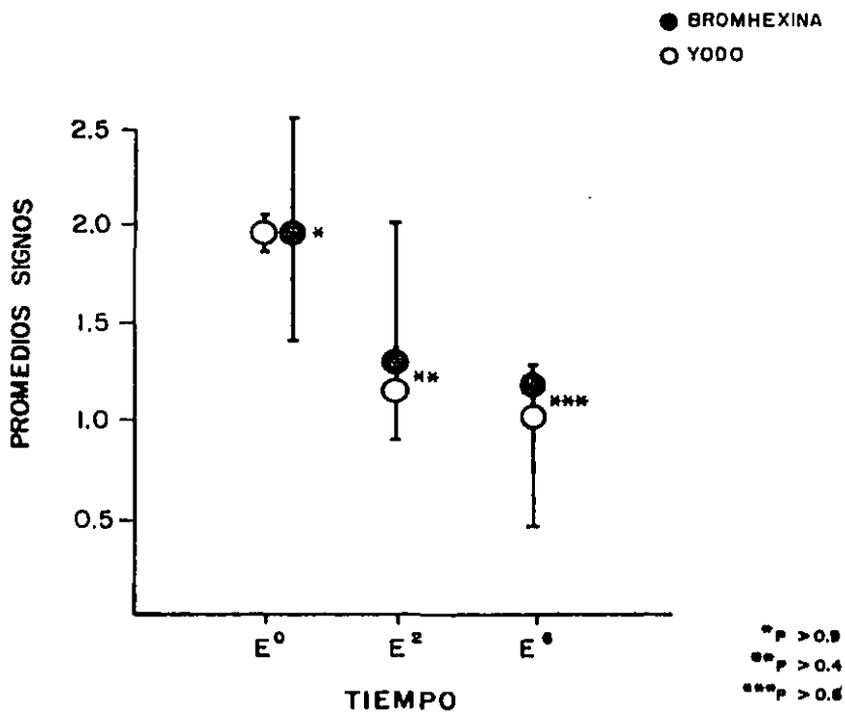


GRAFICA 7. COMPARACION DE LOS PROMEDIOS DE LOS SINTOMAS EN RELACION AL TIEMPO, YODO Vs. BROMHEXINA (TABLA 7).

**TABLA 8**  
**COMPARACION DE LOS PROMEDIOS DE LOS**  
**SIGNOS EN RELACION AL TIEMPO.**  
**PACIENTES TRATADOS CON YODO Y BROMHEXINA**

	E <sup>o</sup>	E2	E6
YODO	1.97 ± 0.4	1.22 ± 0.22	1.04 ± 0.47
BROMHEXINA	1.97 ± 0.61 *	1.37 ± 0.59 **	1.17 ± 0.5 ***

- \* p > 0.9 por T de Student no pareada en relación con el correspondiente de yodo.
- \*\* p > 0.4 por T de Student no pareada en relación con el correspondiente de yodo.
- \*\*\* p > 0.6 por T de Student no pareada en relación con el correspondiente de yodo.



**GRAFICA 8.** COMPARACION DE LOS PROMEDIOS DE LOS SIGNOS EN RELACION AL TIEMPO. PACIENTES TRATADOS CON YODO Y BROMHEXINA (TABLA 8)

### INTERPRETACION RESULTADOS

En los 10 pacientes a quienes se les administró la solución yodada, se observó una disminución estadísticamente significativa tanto de síntomas ( $p < 0.011^*$ ) como de signos ( $p < 0.001^*$ ), a las dos semanas de tratamiento (E2) en relación con el estado basal (E°). (Tablas 1 y 2).

Dicho efecto persistió hasta las 6 semanas de seguimiento tanto en sintomatología ( $p < 0.0009^*$ ) como en signología ( $p < 0.008^*$ ), no observándose diferencias en cuanto a los resultados de las evaluaciones efectuadas entre las 2 y las 6 semanas.

En los 7 pacientes tratados con bromhexina se observó diferencia significativa entre los síntomas evaluados en la primera entrevista (E°) y la segunda semana (E2) ( $p < 0.01^*$ ) y de E° con la 6a. semana (E6) ( $p < 0.01^*$ ).

No se observaron diferencias en cuanto a los síntomas evaluados entre las 2 y las 6 semanas. (Tabla 3).

Sin embargo, en cuanto a la signología, no se observó diferencia entre el estado basal E° y la evaluación a las 2 y 6 semanas de tratamiento con bromhexina ( $p < 0.05^{**}$ ) (Tabla 4).

La apreciación subjetiva de xerostomía mostró una disminución estadísticamente significativa entre la evaluación inicial (E°) y la realizada a las 2 semanas (E2), tanto en los pacientes tratados con solución de yodo como en los de bromhexina ( $p < 0.008^{***}$ ) (Tablas 5 y 6).

\* Prueba de Tukey

\*\* Análisis de varianza de una sola vía

\*\*\* Prueba T de Student pareada

No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los signos y -- síntomas iniciales ( E° ) de ambos grupos, tanto los pacientes tratados con -- solución de yodo y los que recibieron bromhexina.

Tampoco existió diferencia en cuanto a signología y sintomatología a las 2 y 6 semanas del tratamiento con ambos medicamentos ( Tablas 7 y 8 ).

## DISCUSION

En esta serie de pacientes que presentamos, es interesante observar que la mayoría corresponden al sexo femenino ( 88.23 % ) y solo una minoría al sexo masculino ( 11.76 % ), tal como se reporta en la literatura.

Con el yodo tuvimos una disminución estadísticamente significativa tanto para síntomas (  $p < 0.011$  ) a las dos semanas del tratamiento en relación con el estado basal, así como para signos (  $p < 0.001$  ), esta mejoría en los pacientes, corrobora la hipótesis de que el yodo al ser una substancia que se excreta por las glándulas exócrinas: salivales, lagrimales y principalmente por el riñón; puede en un momento dado incrementar la secreción de estas glándulas ( 37 ). Gracias a que existe una autorregulación tiroidea, el yodo ingerido no interfiere con la función tiroidea normal; cuando hay poco yodo circulante, es más fácilmente atrapado por la glándula. Y cuando existe yodo en exceso se bloquea su propia captación por la tiroides. Cuando se administran dosis masivas de yodo, entra en acción el mecanismo de protección conocido como efecto de Wolff - Chaikoff, en el cual es inhibido el enlace orgánico del yoduro. Todo esto nos permite pensar que aunque se utilicen dosis más altas de las que se administraron en este estudio o por tiempo más prolongado, no se alterará la función tiroidea ( 37,60 ).

Únicamente observamos como efectos secundarios de la solución de yodo, síntomas correspondientes a una gastritis medicamentosa, que nos llevó a suspender el tratamiento en dos de nuestros pacientes, cediendo las molestias .

Se reportan en la literatura otros efectos secundarios como hipersusceptibi -

lidad al yodo en individuos que tienen predisposición a formar bocio inducido por yoduros o tiroiditis de Hashimoto. Y las reacciones alérgicas al yodo, - que pueden ser severas, presentándose más frecuentemente con la administra - ción intravenosa del yodo como medio de contraste para estudios radiográfi - cos. Ninguna de estas eventualidades se presentaron en nuestros pacientes.

La bromhexina se ha utilizado como fluidificador de secreciones bronquiales - y algunos autores ( 49, 50, 51 ) la han utilizado para estimular la secreción lagrimal en pacientes con QCS y Síndrome de Sjögren con buenos resultados, - mismos que también fueron encontrados en esta serie; así como mejoría en la - xerostomía. Algunos autores han observado cambios en la composición de la sa - liva en pacientes con Síndrome de Sjögren durante el tratamiento con bromhe - xina ( 53 ). Con este medicamento no encontramos efectos colaterales.

También se ha observado incremento en la producción de la lisozima, siendo - más marcado para los pacientes con Síndrome de Sjögren, que para los pacien - tes que cursan con QCS ( 52 ). Sería interesante en estudios posteriores - realizar la cuantificación de la lisozima tanto en pacientes tratados con yo - do como con bromhexina, ya que esta prueba es una de las más sensitivas en el diagnóstico de la QCS.( 19 ).

Afortunadamente logramos cumplir con nuestro objetivo, ya que comprobamos que tanto el yodo como la bromhexina son lacrimo y sialoestimulantes. Además no se encontró una diferencia estadísticamente significativa (  $p > 0.4$  ) entre los dos fármacos, lo cual nos permite pensar que los resultados entre ambos - medicamentos son similares.

Estamos de acuerdo con Scharf, Perelman y col; Frost-Larsen, Isager, Manthorpe; Mackie, Seal Y Prause, entre otros ( 49 - 52 ), en que la bromhexina - puede ser una alternativa eficaz para el tratamiento del "ojo seco", así como el yodo empleado en este estudio.

CONCLUSIONES

1. Tanto el yodo como la bromhexina mejoran de una manera estadísticamente significativa la producción de lágrima, así como la de saliva.
2. No existe diferencia estadísticamente significativa entre la acción del yodo y de la bromhexina como lacrimoestimulante.
3. Ambos medicamentos pueden utilizarse como una alternativa, para el manejo de pacientes con " ojo seco ".

BIBLIOGRAFIA

1. Murube C.J., Dacriología Básica. Royper. Madrid. 1981. pp 356-373, -  
406-421, 575-586.
2. Grayson, M. Enfermedades de la córnea. Cap. 13: El Ojo Seco. Panameri-  
cana. 1985. pp 310-317.
3. Duke-Elder, S.; System of Ophthalmology. Vol III, Part I. Diseases of -  
the outer eye.
4. Lemp, M.A. in Duane, T.D. and Jaeger, E.A.: Clinical Ophthalmology, Vol.  
4. Chap. 14: Diagnosis and treatment of tear deficiencies. Harper & Row  
P.; Philadelphia. 1986. pp 2-8.
5. Frost-Larsen, K., Isager, H., Manthorpe, R., et al.: Sjögren's Syndrome.  
Arch Ophthalmol. 98: 836, 1980.
6. Talal, N. : Sjögren's syndrome. Bull Rheum Dis. 16: 404, 1966.
7. Moutsopoulos, H.M., Webber, B.L., Vliagopoulos, T.P., Chused, T.M., and  
Decker, J.L.: Differences in the clinical manifestations of sicca syn-  
drome in the presence and absence of rheumatoid arthritis. Amer J Med.  
66: 733, 1979.
8. Moutsopoulos, H.: Sjögren's syndrome (Sicca Syndrome): Current issues.  
Ann Intern Med. 92: 212-218, 1980.
9. Leibowitz, H.M. Corneal Disorders. Chap 20: Diagnosis and management of  
tear film dysfunction. Saunders Co, 1984. pp 445-468.
10. Wilson II F.M. The Dry Eye, in Basic and clinical science course: Ex --  
ternal disease and cornea. San Francisco. American Academy of Ophthal -

mology. Part 4. 1987-1988. pp 219-223.

11. De Louise, V.P. Management of dry eyes, in Focal Points: Clinical Modules for Ophthalmologists. San Francisco. American Academy of Ophthalmology. 1985. pp 1-13.
12. Manthorpe, R., Frost-Larsen, K., Isager, H., et al: Sjögren's Syndrome: A review with emphasis on immunological features. Allergy. 36: 139 - 153, 1981.
13. Vaughan, D., Cook, R., Ambury, T.: Oftalmología General. El Manual Moderno. México. 1980.
14. Strasser G., Grabner, G. The influence of long-term treatment with timolol maleate on tear flow in human eyes. Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. 213 ( 1 ): 93 - 95, 1980.
15. Bonomi, L., Zavarise, G., Noya, E., and Michieletto, S. : Effect of timolol maleate on tear flow in human eyes. Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. 213 ( 1 ): 19 - 22, 1980.
16. Rismondo, V., and Ubels, J.L.: Isotretinoin in lacrimal gland fluid and tears. Arch Ophthalmol. 105 ( 3 ): 416-420, 1987.
17. Fraunfelder, F.T., and Meyer, S.M. : Corneal complications of ocular medications. Cornea. 5 ( 1 ): 55-59, 1986.
18. Alarcón-Segovia, D., Ibáñez, G., Velázquez-Forero, F. , et al.: Sjögren's Syndrome in systemic lupus erythematosus: clinical and subclinical manifestations. Ann Intern Med. 81: 577-583, 1974.
19. Van Bijsterveld, O.P.: Diagnostic test in the Sicca Syndrome. Arch Ophthalmol. 82: 10-14, 1969.

20. Montero-Iruzubieta, J., Montero-Marchena, J. y Prieto, J.: Evaluación - de la sequedad de mucosas en el Síndrome de Sjögren. Arch Soc Esp Oftal. 50: 237 - 246, 1986.
21. Holly, F.J. and Lemp, M.A.: Tear physiology and dry eyes. Surv Ophthalmol. 22: 69-76, 1977.
22. Talal, N.: How to recognize and treat Sjögren's syndrome. Drug Therapy Hospital. 80-87, 1984.
23. Suárez S.R. Pruebas de la función lagrimal secretora. Boletín de Hospital oftalmológico de Nuestra Señora de la Luz. México. Tomo XL, No. 140: 57-60, 1988.
24. Guzmán - Díaz T., Graue, W.E., Parámetros normales de secreción lagrimal. An Soc Mex Oftalmol. 58: 33-45, 1984.
25. Shapiro, A. and Merin, S.: Schirmer test and break-up time of tear film in normal subject. Amer J Ophthalmol. 88: 752-765, 1979.
26. Wright, J.C. and Meger, G.E.: A review of the Schirmer test for tear - production. Arch Ophthalmol. 67: 564-572, 1962.
27. Van Bijsterveld, O.P.: Standarization of the lysozyme test for a co - mmercially available medium. Arch Ophthalmol. 91: 432-437, 1974.
28. Avisar, R., Menache, R., Shaked, P., Rubinstein, J., Hachtey, I., and - savir, H.: Lysozyme content of tears in patient with Sjögren's syndro - me and rheumatoid arthritis. Am J Ophthalmol. 87: 148-153, 1979.
29. Sen, D., and Sarin, G.S.: Immunoassay of human tears lysozyme. Amer J - Ophthalmol. 90: 715-721, 1980.

30. Gilbard, J.P., Farris, R.L. and Santamaria, J.: Osmolarity of tear - microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. Arch Ophthalmol. 96: 677, 1978.
31. Gilbard, J.P., and Farris, R.L.: Tear osmolarity and ocular surface - disease in keratoconjunctivitis sicca. Arch Ophthalmol. 97: 1642, - 1979.
32. Vanley, G.T., Leopold, I.H., and Gregg, T.H.: Interpretation of tear film break-up. Arch Ophthalmol. 95: 445-448, 1977.
33. Mengher, L.S., Bron, A.J., Tonge, S.R., and Gilbert, D.J.: A non-invasive instrument for clinical assessment of the precorneal tear -- film stability. Current Eye Research. 4: ( 1 ) : 1-7, 1985.
34. Gudas, P.P., Altman, B., Nicholson, D.H., and Green, W.R.: Corneal - perforations in Sjögren's syndrome. Arch Ophthalmol . 90: 470 - 475, 1973.
35. Radtke, N., Meyer, S., and Kaufman, H.E.: Sterile corneal ulcers af - ter cataract surgery in keratoconjunctivitis sicca. Arch Ophthalmol. 96: 51-57, 1978.
36. Scheffer, C.G., Tseng, S.C.G.: New diagnostic and therapeutic approa - ches to current dry-eye disorders. An Inst Barraquer. 20: 211-212, - 1988-89.
37. Lozano, A.J.: Tratamiento médico del "Ojo Seco". Boletín del Hospi - tal Oftalmológico de Nuestra Señora de la Luz. México. Tomo XL. No. - 139: 31-36, 1988.
38. Sala, G., Coretellaro, M., Ballabio, C.B.: (Effect of physalaemine - on lacrimal and salivary secretion in Sjögren's syndrome). Reumatis -

mo. 20 ( 5 ); 594-6, 1968.

39. Impicciatore, M., Maraini, G., and Bertaccini, G.: Action of eledoisin on human lacrimal secretion in normal and pathological conditions. - Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 279 ( 2 ); 127-31, 1973.
40. Lemp, M.A.: Tear substitutes in the treatment of dry eyes. Int Ophthalmol Clin. 13: 145, 1973.
41. Werblin, T.P., Rheinstrom, S.D., and Kaufman, H.E.: The use of slow - - release artificial tears in the long - term management. Ophthalmol. 88: 78-83, 1981.
42. Harris, J.E., in Leopold, I.H. Ed: Symposium on ocular therapy. Vol. 7, Chap 5 : Use of cellulose gums in ophthalmology. The C.V. Mosby Co. St. Louis. 1974. pp 98.
43. Polack, F.M. and Mc Niece, M.T. The treatment of dry eyes with Na -- hyaluronate ( Healon ). Cornea. 1: 133, 1982.
44. De Louise V.P. and Peterson, W.S. : The use of topical Healon tears in the management of refractory dry-eye syndrome. Ann Ophthalmol 16: 823-828, 1984.
45. Hammer, M.E. and Burch, T.G. : Viscous corneal protection by sodium - hyaluronate, chondroitin sulfate and methylcellulose. Invest Ophthalmol Vis Sci. 25: 1329, 1984.
46. Limberg, M.B., Mc Coa, C., Kissling, G.E., and Kaufman, H.E.: Topical - application of hyaluronic acid and chondroitin sulfate in the treatment of dry eyes. Am J Ophthalmol. 103: 194-197, 1987.
47. Mengher, L.S., Pandher, K.S., Bron, A.J. and Davey, C.C.: Effect of so-

- dium hyaluronate (0.1 %) on break-up time (NIBUT) in patient with - dry eyes. Br J Ophthalmol. 70: 442-7, 1986.
48. Tseng, S.C.G. Maumenee A.E., Stark, W.J. et al: Topical retinoid treatment for various dry-eye disorders. Ophthalmology. 92: 717-27, 1985.
49. Mackie J. and Seal, D.V. : Sjögren's syndrome, bromhexine and tear secretion. Brit Med J. 2: 638, 1978.
50. Frost-Larsen, K., Isager, H., and Manthorpe, R.: Sjögren syndrome treated with bromhexine: a randomised clinical study. Br Med J. 1 (6127) : 1579-81, 1978.
51. Prause, J.U., Frost-Larsen, K., Isager, H. and Manthorpe, R.: Lacrimal - and salivary secretion in Sjögren's syndrome: The effect of systemic - treatment with bromhexine. Acta Ophthalmol (Copenh). 62 ( 3 ): 489 -97, 1984.
52. Scharf, J.M., Obedeau, N., Meshulam, T., Nahir, M., Merzbach, D., -- Scharf, J.A., and Zonis, S.: Influence of bromhexine on tear lysozyme - level in keratoconjunctivitis sicca. Am J Ophthalmol. 92: 21 - 23, - 1981.
53. Nahir, A.M., Ben-Ayeh, H., Scharf, J., and Scharf, J.: Sialochemistry in evaluating bromhexine treatment in Sjögren's syndrome. Br Med J. 2: 833, 1979.
54. Dourvault. L' Officine ou répertoire général de pharmacie pratique. -- Asselin & Houzeau. Paris. 1889. pp 589, 1381.
55. Manquat, A.: Traité élémentaire de thérapeutique. J.B. Bailliére et - Fils. Paris. Tome second. 1898. pp 102.

56. Terrien, F. Précis D'Ophthalmologie, Librairie J.B. Bailliére et Fils. Paris, 1908.
57. Debove, G.M., Pouchet, G., et Sallard, M.: Aide mémoire de thérapeutique. Masson et. Cie Editeurs. Paris. 1908. pp 358-9.
58. Farmacopea Nacional. Talleres Gráficos de la Nación. México, 1930, pp 475.
59. Goodman, L., and Gilman, A. : Bases Farmacológicas de la Terapéutica. - Ed. Interamericana, México. 5a Ed. 1978. pp 672.
60. Goth, A.: Farmacología Médica. Cap. 34: Hormonas tiroideas y drogas antitiroideas. 3a Ed. Ed. Interamericana. México. 1966. pp 449-454.
61. Poirier, R.H., Ryburn, F.M. and Israel, L.W.: Swimmer's goggles for - keratoconjunctivitis sicca. Arch Ophthalmol 95: 1405, 1977.
62. Gurling, K.J., Bruce-Pearson, R.S., and Pord, M.H.: Sjögren's Syndrome treated with ACTH. Brit J Ophthalmol.38: 619, 1954.
63. Murube, C.J.: Tratamiento quirúrgico de la queratopatía sicca. An. Inst. Barraquer. 20: 213-215, 1988-89.
64. Freeman, J.M.: The punctum plug: Evaluation of a new treatment for the dry eye. Trans Amer Acad Ophthalmol Otolarygol. 70: 874, 1975.
65. Dohlman, C.H. : Punctal occlusion in keratoconjunctivitis sicca. Ophthalmol. 85: 1277, 1975.