



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON
HIDROXIPROPIL- GUAR EN PACIENTES CON
ALTERACIONES DE LA SUPERFICIE OCULAR
SECUNDARIOS A USO DE ISOTRETINOÍNA ORAL”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. LAURA LUZ MORALES CAMACHO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
RESIDENCIA:
OFTALMOLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. NANCY PAULINA RENTERÍA RUIZ**

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:

133.2022

2023. CIUDAD DE MEXICO, MEXICO.





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.

DR. ANDRÉS DAMIÁN NAVA CARRILLO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. LUIS SERAFIN ALCAZAR
ALVAREZ
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. RUTH IXEL RIVAS BUCIO
JEFE DE INVESTIGACION

DRA. NANCY PAULINA RENTERIA RUIZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD

DRA. NANCY PAULINA RENTERIA RUIZ
ASESOR DE TESIS

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

La presente investigación se refiere al seguimiento de los pacientes que usan retinoides sistémicos para el tratamiento de acné o rosácea que presentan algún grado de alteración de la superficie ocular que se encuentran bajo tratamiento con Hidroxipropil-Guar tópico.

Se estima que la prevalencia de la enfermedad de ojo seco en el mundo varía de 5% a 34%¹, se considera una enfermedad crónica que afecta la calidad de vida de quienes la padecen.

Conocer la efectividad del fármaco Hidroxipropil- guar en pacientes con enfermedad de ojo seco secundario al uso de retinoides sistémicos a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento, nos ayudará a demostrar la reducción de síntomas a través de la escala OSDI durante un periodo de tiempo mayor al ya conocido por otros autores, de tal manera que podremos estudiar otras variables que no se habían estudiado antes en nuestro medio como son el comportamiento de los síntomas con respecto a la dosis empleada de isotretinoína y comparar la respuesta al mismo entre pacientes con rosácea y acné vulgar.

La hipótesis formulada para esta investigación fue que la escala de síntomas OSDI para evaluar ojo seco a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento con hidroxipropil- guar disminuirá con respecto a los valores basales. Además no habrá diferencia en la escala OSDI entre pacientes con mayor o menor dosis de isotretinoína.

CAPÍTULO 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen enfermedades inflamatorias de la unidad pilosebácea en la piel como el acné vulgar y la rosácea papulopustulosa en donde el uso de retinoides, principalmente sistémicos, son utilizados ya que actúan en algunos factores etiológicos como la queratinización, microcomedones, pápulas, pústulas e inflamación. Sin embargo, el uso de retinoides no es inocuo y sus efectos adversos más comunes son observados a nivel ocular como son: ojo seco, blefaroconjuntivitis, opacidades corneales, secreción anormal de las glándulas de Meibomio, epitelopatía conjuntival, fotofobia, anomalidades teratogénicas oculares. Pocos estudios de prevalencia se han realizado en nuestro medio, por lo que decidimos estudiar las características demográficas así como la respuesta a largo plazo del tratamiento ya que se ha demostrado que las lágrimas artificiales adicionadas con hidroxipropil-guar suponen una terapia más efectiva al aumentar la viscosidad de la lágrima, prolongando su tiempo de acción y evitando su evaporación.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la efectividad en mejorar los síntomas y signos a través de la escala de OSDI en pacientes con enfermedad de ojo seco en usuarios de retinoides sistémicos secundario al uso de Hidroxipropil- Guar tópico a los 6 y 12 meses.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Conocer la efectividad en mejorar los síntomas y signos a través de la escala de OSDI en pacientes con enfermedad de ojo seco en usuarios de retinoides sistémicos secundario al uso de hidroxipropil- guar a los 6 y 12 meses.

Comparar el grupo de pacientes con rosácea y acné vulgar que usan retinoides tópicos nos permitirá conocer si existen diferencias entre la enfermedad de ojo seco presentada por ambos grupos así como asociación entre dosis de isotretinoína y respuesta al tratamiento y diferencias entre respuesta de pacientes con rosácea y acné.

CAPÍTULO 3. MARCO TEÓRICO

Existen múltiples definiciones de la enfermedad de ojo seco, una de las más recientemente aceptadas fue definida en 2017 por la Sociedad de la Película Lagrimal y Superficie Ocular (Tear Film & Ocular Surface Society: TFOS) durante el segundo taller de Ojo Seco (Dry Eye Workshop: DEWS II) como: “una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y que va acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad e hiperosmolaridad de la superficie ocular, la inflamación y daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos”.²

Se caracteriza por síntomas persistentes de irritación o ardor que puede causar daño inflamatorio a la córnea y la conjuntiva si no se trata. Los factores de riesgo comunes para este síndrome incluyen la edad avanzada, el sexo femenino, los ambientes con poca humedad, los medicamentos sistémicos y los trastornos autoinmunes.³

Dentro de los medicamentos que pueden ocasionar dicha enfermedad están el grupo conocido como retinoides los cuales están indicados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la unidad pilosebácea como el acné vulgar y la rosácea.

La prevalencia reportada del acné vulgar es del 9.4%⁴ mundialmente, dentro de este grupo, el acné moderado a severo afecta alrededor del 20% de los jóvenes y la gravedad se correlaciona con la madurez puberal y puede persistir hasta los 20 y 30 años en alrededor del 64 % y el 43 % de las personas, respectivamente. La heredabilidad del acné es casi del 80% en familiares de primer grado⁵. En cuanto a la epidemiología de la rosácea, se estima que el 10%⁶ de la población mundial la padece, sin embargo, esta cifra varía con respecto al tono de piel ya que los fototipos I y II han reportado tener mayor incidencia.

El tratamiento de estas patologías dermatológicas suele incluir como primera línea los retinoides tópicos, el peróxido de benzoilo, el ácido azelaico o combinaciones de tópicos. Para una enfermedad más grave, los antibióticos orales como la doxiciclina o la minociclina, las terapias hormonales como la

combinación de agentes anticonceptivos orales o la espironolactona o la isotretinoína sistémica son los más efectivos⁷.

La isotretinoína también conocida como ácido 13-cis-retinoico⁸, es un análogo de la vitamina A ácido que se isomeriza a todo-trans-retinoico, que induce la apoptosis en varias células humanas, incluidas las glándulas sebáceas y las células de las glándulas de Meibomio. La acción terapéutica de la isotretinoína radica en la regulación al alza de los factores de transcripción forkhead box clase O, que eran deficientes en el acné vulgar y causaban la proliferación de queratinocitos pilosebáceos y la lipogénesis sebácea⁹. Desde finales de 1980, los estudios en animales encontraron además que la isotretinoína sistémica producía una reducción en el tamaño y una alteración de la estructura de las glándulas de Meibomio en conejos y hámsteres adultos¹⁰. Tras el examen histopatológico, se identificaron necrosis celular y reducción sin cualquier signo de reacción inflamatoria aguda o crónica. Otro grupo¹¹ evaluó prospectivamente a 11 pacientes antes y después del tratamiento con isotretinoína sistémica durante cuatro meses, descubrió que las glándulas de Meibomio se volvieron más atróficas y escasas y un aumento significativo en la osmolaridad lagrimal medida por el osmómetro de nanolitros de Clifton. El mismo estudio mostró evidencia objetiva de que algunas de estas glándulas de Meibomio anormales podrían volver a tener una apariencia más normal después de suspender el tratamiento con isotretinoína, lo que indica una relación causal potencialmente reversible.

Los efectos adversos varían desde muy frecuentes: la resequedad de labios (100%), xerosis (94%) y eritema facial (66%)¹². Los efectos adversos menores incluyen¹³: cutáneos y anexos (xerosis, fotosensibilidad, paroniquia, alopecia), nasales (epistaxis, sequedad mucosa oral), gastrointestinales (náusea, diarrea, dolor abdominal), oculares (blefaroconjuntivitis, fotofobia), musculoesqueléticos (atralgias, mialgias, tendinitis) y neurológicos (cefalea, depresión leve).

Los regímenes de dosificación intermitente alta, baja y baja han sido bien tolerados y con diversos grados de eficacia. El régimen de dosificación estándar (alcanzar una dosis acumulada de 120-150 mg/kg) se asocia con algunas recurrencias, pero existen limitaciones de estudios previos. La

recomendación actual basada en el consenso¹⁴ es tratar hasta que el acné desaparezca y continuar por 1 mes más. Los pacientes con enfermedad más grave pueden requerir dosis acumulativas más altas.

Se sabe que el 8.9%¹⁵ de los pacientes bajo tratamiento con isotretinoína desarrollarán efectos adversos oculares los cuales pueden suceder al cabo de días hasta semanas posteriores al inicio del mismo. Generalmente entre el 20-50%¹⁶ de los pacientes presentan algún efecto adverso dentro de las primeras 3-5 semanas de tratamiento. Los efectos adversos oculares más frecuentes¹⁷ son: disfunción de las glándulas de Meibomio, queratitis, opacidades corneales, fotofobia, disminución de la tolerancia a lentes de contacto. Otros efectos adversos menos frecuentes¹⁸ son: visión borrosa/reducción en la adaptación a la obscuridad, cambios refractivos, hemorragias subconjuntivales, chalaziones y orzuelos, papilas conjuntivales, edema de papila, neuritis óptica, alteraciones pigmentarias de retina o coroides, daño de los fotorreceptores, adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas y/o mácula, hemorragias premaculares, oclusión de la vena central de la retina.

La película lagrimal está compuesta por tres capas: una capa interna de mucina, producida por las células caliciformes de la conjuntiva, la capa acuosa que representa el mayor volumen de la película lagrimal, producida por la glándula lagrimal, y la capa lipídica externa producida por las glándulas de Meibomio¹⁹.

De acuerdo al consenso Dry Eye Workshop: DEWS II, se propuso un algoritmo diagnóstico de la enfermedad de ojo seco la cual se detalla en la Figura 1. Se puede encontrar que se debe iniciar con un interrogatorio detallado para conocer los síntomas presentes en los pacientes aquejados por este padecimiento. Al tener sospecha de padecer la enfermedad se deben realizar más estudios como la tinción de la superficie corneal, el grado de osmolaridad de la lágrima y tiempo de ruptura de la película lagrimal. Se puede dividir en dos entidades la enfermedad de ojo seco, la evaporativa y la falta de componente acuoso.

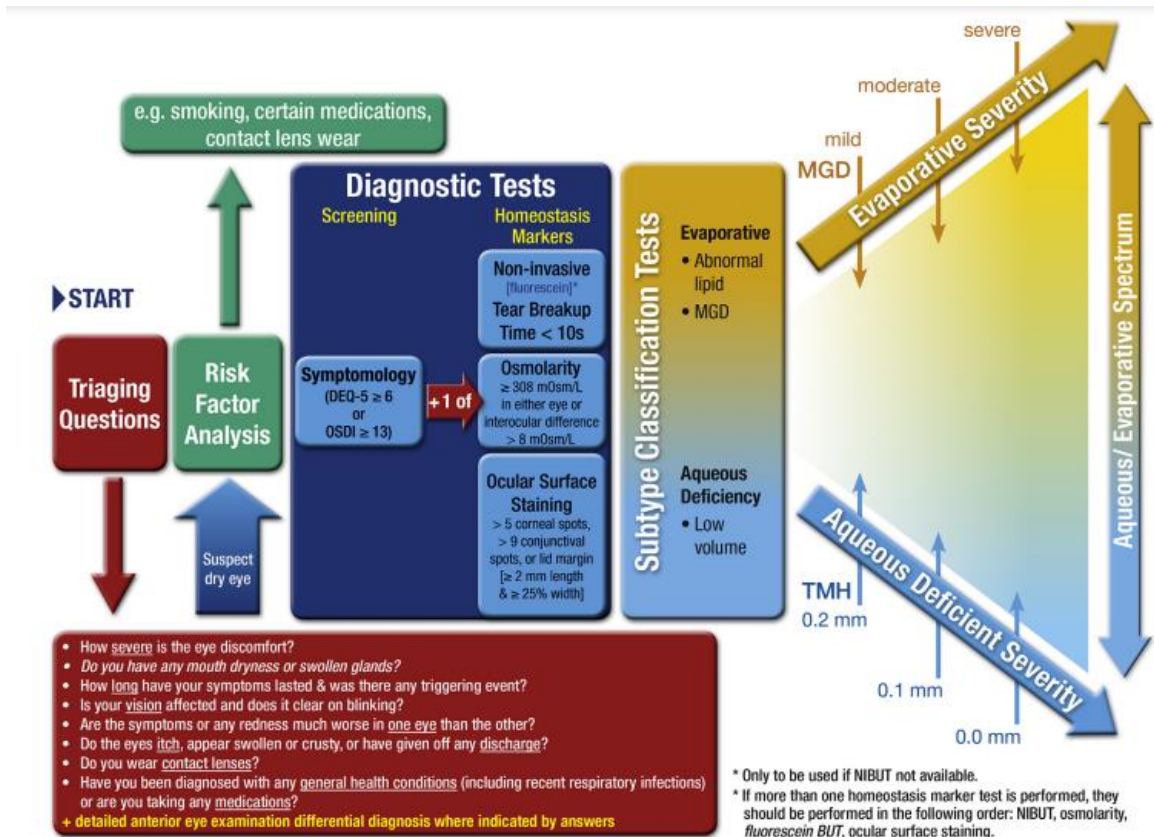


Figura 1. Diagnóstico de enfermedad de ojo seco.

Uno de los pilares para el diagnóstico es el uso de cuestionarios estandarizados para conocer la sintomatología de los pacientes, los cuales incluyen la evaluación de los síntomas de la superficie ocular, síntomas visuales y el impacto en la calidad de vida. Actualmente el Ocular Surface Disease Index (OSDI)²⁰ es el instrumento mayormente utilizado ya que es reproducible y confiable (Figura 2). Otros cuestionarios utilizados son el DEQ-5 (Dry Eye Questionnaire).

Test OSDI* (Ocular Surface Disease Index)

¿Ha experimentado alguna de las siguientes alteraciones durante la última semana?						
	En todo momento	Casi en todo momento	En el 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	
1. Sensibilidad a la luz	4	3	2	1	0	
2. Sensación de arenilla en los ojos	4	3	2	1	0	
3. Dolor de ojos	4	3	2	1	0	
4. Visión borrosa	4	3	2	1	0	
5. Mala visión	4	3	2	1	0	
¿Ha tenido problemas en los ojos que le han limitado o impedido realizar alguna de las siguientes acciones durante la última semana?						
	En todo momento	Casi en todo momento	En el 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	
6. Leer	4	3	2	1	0	No sé
7. Conducir de noche	4	3	2	1	0	No sé
8. Trabajar con un ordenador o utilizar un cajero automático	4	3	2	1	0	No sé
9. Ver la televisión	4	3	2	1	0	No sé
¿Ha sentido incomodidad en los ojos en alguna de las siguientes situaciones durante la última semana?						
	En todo momento	Casi en todo momento	En el 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	
10. Viento	4	3	2	1	0	No sé
11. Lugares con baja humedad (muy secos)	4	3	2	1	0	No sé
12. Zonas con aire acondicionado	4	3	2	1	0	No sé

*Adaptada de OSDI-Squarespace[®]. *El test OSDI fue creado por el Outcomes Research Group en Allergan Inc., y ha sido internacionalmente aceptado.

Valoración:

- Puntuación total = suma de la puntuación de todas las respuestas (D).
- Ojo normal: 0 hasta 13.
- OSDI leve a moderado: de 13 a 22.
- OSDI moderado/grave: de 23 a 48.

Figura 2. Cuestionario OSDI.

El tratamiento que indica una serie de pasos escalonados de acuerdo al tipo de enfermedad de ojo seco presente (evaporativo o acuoso) sin embargo, actualmente se considera un espectro de ambos. Los primeros pasos enfatizan la educación del paciente con respecto a la condición, las opciones de manejo y el pronóstico. La educación del paciente debe cubrir información sobre modificaciones ambientales y dietéticas, eliminación de medicamentos que empeoran la calidad de la lágrima y prácticas de higiene personal que pueden atenuar los síntomas.

En cuanto al manejo farmacológico el primer escalón es el uso de lubricantes tópicos libres de conservativos cuyo mecanismo de acción es mejorar la viscosidad del producto, aumentando la retención en la superficie ocular y por lo tanto, mejorar la lubricación ocular; entre estos agentes se incluyen: carbómero 940 (ácido poliacrílico), carboximetilcelulosa, dextrano, ácido hialurónico, hidroxipropil-guar (HP-guar), alcohol polivinílico y polietilenglicol²¹. Otros tratamientos de segunda línea incluyen preparaciones oculares

antiinflamatorias como la emulsión oftálmica de ciclosporina al 0,05% y la solución oftálmica de lifitegrast al 5%.

Si los tratamientos del Paso 2 son ineficaces, se consideran las opciones del Paso 3, como el uso de lentes de contacto esclerales rígidos, lentes de venda²² blanda, lentes de contacto terapéuticos y suero autólogo.

Si los tratamientos del Paso 3 no tienen éxito, las opciones del Paso 4 incluyen injertos de membrana amniótica, corticosteroides tópicos durante más tiempo o cierre quirúrgico del punto lagrimal²³.

Hidroxipropil- Guar PEG/PG con HP-guar contiene polietileno glicol 400 al 0,4% (PEG-400) y propilenglicol 0,3% (PG) como demulcentes activos, la formulación también incorpora el agente gelificante HP-guar, junto con borato y sorbitol. Su modo de acción al instilarse en la superficie ocular reduce su pH y disminuye la concentración de sorbitol, mientras que aumentan la densidad, entrecruzamiento y actividad del enlace borato/HP-guar, produciendo un gel de muy baja densidad²⁴. Los compuestos que tienen como base el HP-guar forman una capa de gel que actúa como mucomimético, mejorando los síntomas de ojo seco, aumentan el grosor de la capa de mucina de la película lagrimal; esta red polimérica²⁵ se extiende por el córnea y conjuntiva y, en concierto con los agentes demulcentes retenidos, lubrica el ojo durante el parpadeo, mejora la estabilidad de la película lagrimal y retarda la desecación de la película lagrimal (Figura 3).

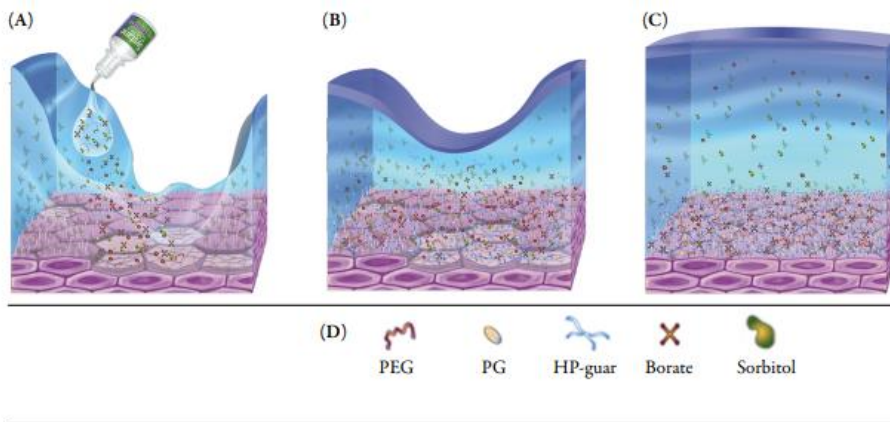


Figura 3. Modo de acción HP- guar

De acuerdo a estudios realizados para probar la seguridad del medicamento, se ha demostrado mejoría en la sintomatología, tinción corneal y tiempo de ruptura lagrimal a las 3 semanas de su uso (con una frecuencia de 4 aplicaciones al día), y un decremento en la osmolaridad tan rápido como a los 15 minutos posterior a su instilación²⁶.

CAPÍTULO 4. CONGRUENCIA METODOLÓGICA

La investigación se realizó en la consulta externa del Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” en el servicio de Oftalmología, el tamaño dependió totalmente de la cantidad de pacientes con diagnóstico de acné vulgar o rosácea que ameritaran tratamiento con isotretinoína oral de la consulta externa del servicio de Dermatología del mismo hospital. Se utilizaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

Pacientes entre 15 a 65 años

Pacientes femeninos o masculinos

Pacientes con diagnóstico de acné vulgar o rosácea que ameriten isotretinoína oral, que hayan iniciado tratamiento con isotretinoína no mayor a 3 meses previo al estudio

Criterios de exclusión:

Pacientes que hayan iniciado tratamiento con isotretinoína oral mayor a 3 meses de primera valoración

Pacientes con diagnóstico previo de enfermedad de ojo seco o alteración de la superficie ocular (cirugía oftalmológica previa, usuario de lente de contacto)

Pacientes que no firmen el consentimiento informado para formar parte de este estudio (Anexo 1)

Criterios de eliminación:

Pacientes que no acudan a las citas programadas

Pacientes que no colaboren con la exploración

Pacientes que se sometan a cirugías oftalmológicas durante el estudio o inicien uso de lentes de contacto

Pacientes que retiren su consentimiento informado para participar

Pacientes que no cumplan con el uso de isotretinoína oral o Hidroxipropil- guar

Pacientes que presenten efectos adversos al uso de isotretinoína oral o HP-guar

Variables:

- Edad: medida en años; variable cuantitativa discreta
- Sexo: femenino o masculino; variable cualitativa dicotómica
- Síntomas de ojo seco: Se entregará a los pacientes una copia del Ocular Surface Index para contestar (figura 2) y se interpretará como ojo normal, ojo seco de leve a moderado y ojo seco de moderado a severo, según los valores 0-13, 14-22 y 23-48 respectivamente; variable cualitativa ordinal
- Tinción corneal con fluoresceína: Se evaluará clínicamente la afectación epitelial corneal mediante exploración clínica en lámpara de hendidura a través de la tinción con fluoresceína de la misma y visualización bajo luz azul cobalto, se considerarán los siguientes rangos: Rango de 0-3 puntos²⁷, grado 0: sin tinción, grado 1: tinción mínima, grado 2: tinción moderada, grado 3: tinción severa; variable cualitativa ordinal
- Test de Schirmer 1: Se determinará la secreción lagrimal basal y refleja mediante la colocación de una tira de papel filtro graduada en milímetros, colocada en fondo de saco conjuntival inferior con los ojos cerrados, se considerará: Normal >10 mm a los 5 minutos; anormal <10 mm a los 5 minutos; variable cualitativa dicotómica
- Test de Schirmer 2: Se instilará una gota de tetracaína tópica en fondo de saco conjuntival inferior, posteriormente se determinará la secreción lagrimal basal y refleja mediante la colocación de una tira de papel filtro graduada en milímetros, colocada en fondo de saco conjuntival inferior con los ojos cerrados, se considerará: Normal >10 mm a los 5 minutos; anormal <10 mm a los 5 minutos; variable cualitativa dicotómica
- Tiempo de ruptura lagrimal: Se evaluará mediante exploración clínica en lámpara de hendidura el tiempo que tarda en evaporarse la lágrima observándola teñida con fluoresceína y bajo luz azul cobalto,

se considerará: Normal: >10 segundos; anormal: <10 segundos;
variable cualitativa dicotómica

- Dosis de isotretinoína: Se clasificará en dos grupos, dosis alta será aquella ≥ 0.5 mg/kg/día, ya que a partir de este corte se ha encontrado mayor incidencia de efectos adversos y alteraciones de la superficie ocular²⁸ y dosis baja: ≤ 0.5 mg/kg/día; variable cualitativa dicotómica

Consideraciones éticas:

De acuerdo con el Reglamento de La Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, específicamente título segundo, capítulo 1, artículo 17, el presente se clasificó como una “Investigación con riesgo mínimo”, ya que se realizaron pruebas diagnósticas rutinarias y empleo de un fármaco con un perfil de seguridad alto y efectos adversos mínimos, mismos que ya están comprobados y descritos en la literatura (lágrima artificial con HP-guar: Systane ULTRA).

CAPÍTULO 5. DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal realizado de Abril 2022 a Abril 2023 en el Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) en la consulta externa del servicio de Oftalmología. Se incluyeron 18 pacientes del servicio de Dermatología del mismo hospital quienes cumplían los criterios de inclusión y previo consentimiento informado se realizó exploración oftalmológica previa a iniciar tratamiento con HP- guar y posteriormente a los 6 y 12 meses de su uso. Se indicó el uso de HP- guar (Systane Ultra ®) una gota cada 4 a 6 horas en ambos ojos²⁹. Durante las revisiones se realizó un registro de los datos personales de cada paciente que incluía: nombre, edad, expediente, teléfono, peso, talla, diagnóstico de base, dosis y fecha de inicio de isotretinoína, otros diagnósticos o tratamientos concomitantes, alergias, antecedentes oftalmológicos. Se aplicó escala de OSDI, agudeza visual, capacidad visual, y mediante exploración en lámpara de hendidura se revisaron: tiempo de ruptura de película lagrimal, presencia de queratitis punteada superficial, valoración de cámara anterior y polo posterior, test de Schimer I y II.

Para la implementación de este estudio se contó con el apoyo de laboratorios Alcon con el otorgamiento de Systane Ultra.

CAPÍTULO 6. PRUEBAS

La normalidad de las variables fue evaluada con la prueba de Shapiro-Wilk con un nivel de significancia de 0.05. Se realizó estadística descriptiva, presentando las variables con medidas de resumen de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas, y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Para las comparaciones se utilizó la prueba de Chi-cuadrado y T de Student con un nivel de significancia del 0.05. Se utilizó el paquete estadístico SPSS Statistics 25 (IBM, Nueva York, EEUU).

CAPÍTULO 7. RESULTADOS

Se incluyeron 18 pacientes en tratamiento con retinoides, los cuales se clasificaron en 2 grupos: 10 pacientes tratados con diagnóstico de acné y 8 pacientes tratados con diagnóstico de rosácea. Las características basales se encuentran resumidas en la tabla 1. Se encontró que en ambos grupos existe homogeneidad con respecto a la agudeza visual inicial, presencia de comorbilidades y la dosis de retinoide utilizado; en ninguno de los grupos hubo pacientes con cirugía o patología oftalmológica previa así como antecedente de uso de colirios. Sólo se encontró diferencias estadísticas en ambos grupos respecto a la edad y sexo y esto es debido a que el acné es una enfermedad más prevalente en población joven en comparación a la rosácea. Además la rosácea es más prevalente en mujeres en comparación con el acné que tiene una distribución similar en ambos sexos.

Tabla 1. Características basales de pacientes tratados con retinoides

Características Demográficas	Acné	Rosácea	Total	p
Edad, media ± DS	32.4 ± 8.53	53 ± 11.1	41.56 ± 14.15	0**
Sexo, n (%)				
Masculino	6 (60%)	1 (12.5%)	7 (38.9%)	0.04*
Femenino	4 (40%)	7 (87.5%)	11 (61.1%)	
Agudeza Visual, media ± DS	0.87 ± 0.17	0.69 ± 0.26	0.79 ± 0.23	0.97**
Comorbilidades, n (%)				
Diabetes	0 (0%)	2 (25%)	2 (11%)	0.41*
Hipertensión	0 (0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)	
Obesidad	1 (10%)	0 (0%)	1 (5.6%)	
Síndrome de ovario poliquístico	1 (10%)	0 (0%)	1 (5.6%)	
No	8 (80%)	5 (62.5%)	13 (72.2%)	
Cirugía Oftalmológica, n (%)				
No	10 (100%)	8 (100%)	18 (100%)	N/A
Patología Oftalmológica, n (%)				
No	10 (100%)	8 (100%)	18 (100%)	N/A
Uso de Colirios, n (%)				
No	10 (100%)	8 (100%)	18 (100%)	N/A
Dosis de Retinoide, n (%)				
Baja	7 (70%)	6 (75%)	13 (72.2%)	0.814*
Alta	3 (30%)	2 (25%)	5 (27.8%)	

*Prueba Estadística: Chi cuadrado

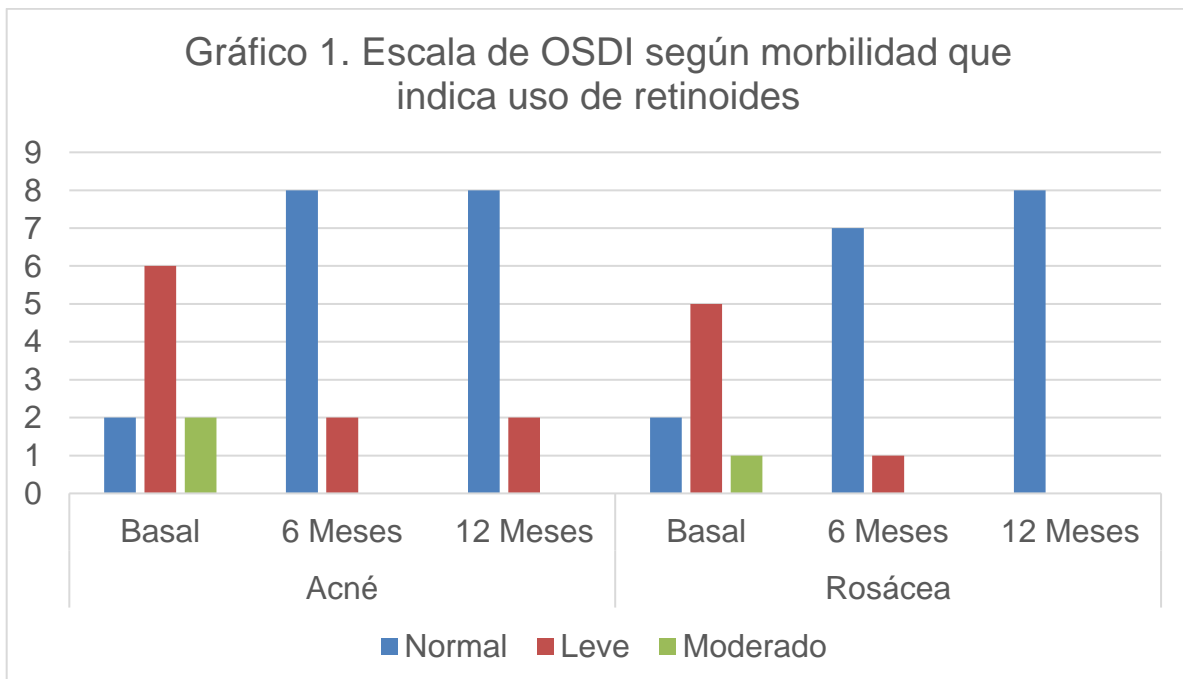
**Prueba Estadística: T de student

Con respecto a la variación en la clasificación en la escala de OSDI se observó que hubo una reducción de casos de ojo seco clasificados como leves o moderados (Tabla 2) con el uso de hidroxipropil guar a los 6 y 12 meses de observación con una diferencia estadísticamente significativa tanto en el grupo de acné ($p = 0.024$) como en el grupo de rosácea ($p = 0.013$). Sin embargo, no se identificó diferencia estadísticamente significativa en las mediciones de la escala de OSDI entre ambos grupos, ni en la medición basal ($p = 0.903$), ni en la mediciones a los 6 meses ($p = 0.671$) o 12 meses ($p = 0.18$).

Tabla 2. Escala de OSDI según morbilidad que indica uso de retinoides

Morbilidad	Escala de OSDI, n (%)	Tiempo de Seguimiento			p^*
		Basal	6 Meses	12 Meses	
Acné	Normal	2 (20%)	8 (80%)	8 (80%)	0.024
	Leve	6 (60%)	2 (20%)	2 (20%)	
	Moderado	2 (20%)	0 (0%)	0 (%)	
Rosácea	Normal	2 (25%)	7 (87.5%)	8 (100%)	0.013
	Leve	5 (62.5%)	1 (12.%)	0 (0%)	
	Moderado	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Total	Normal	4 (22.2%)	15 (83.3%)	16 (88.9%)	0
	Leve	11 (61.1%)	3 (16.7%)	2 (11.1%)	
	Moderado	3 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	
p^*		0.903	0.671	0.18	

*Prueba Estadística: Chi cuadrado

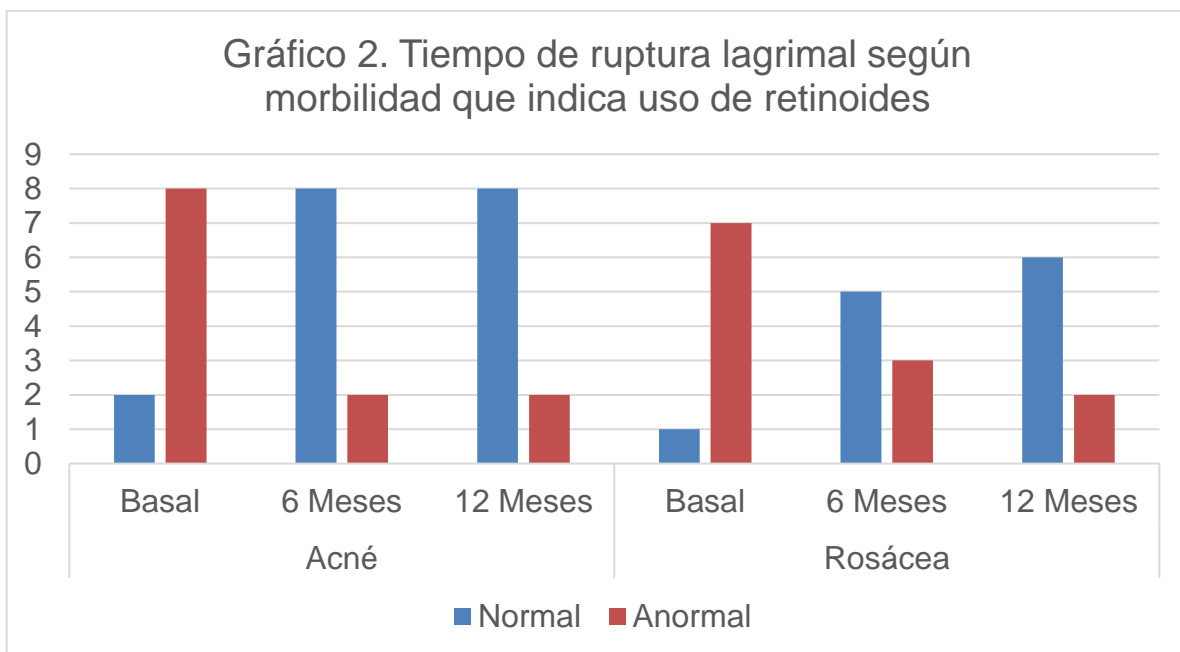


En cuanto al tiempo de ruptura lagrimal, se observó que hubo una reducción de casos con pruebas anormales (Tabla 3) con el uso de hidroxipropil guar a los 6 y 12 meses de observación con una diferencia estadísticamente significativa tanto en el grupo de acné ($p = 0.007$) como en el grupo de rosácea ($p = 0.03$). Sin embargo, al igual que con las mediciones de la escala de OSDI no se identificó diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de ruptura lagrimal entre ambos grupos, ni en la medición basal ($p = 0.671$), ni en la mediciones a los 6 meses ($p = 0.41$) o 12 meses ($p = 0.8$).

Tabla 3. Tiempo de ruptura lagrimal según morbilidad que indica uso de retinoides

Morbilidad	Tiempo de ruptura lagrimal, n (%)	Tiempo de Seguimiento			p^*
		Basal	6 Meses	12 meses	
Acné	Normal	2 (20%)	8 (80%)	8 (80%)	0.007
	Anormal	8 (80%)	2 (20%)	2 (20%)	
Rosácea	Normal	1 (12.5%)	5 (62.5%)	6 (75%)	0.03
	Anormal	7 (87.5%)	3 (37.%)	2 (25%)	
Total	Normal	3 (16.7%)	13 (72.2%)	14 (77.8%)	0
	Anormal	15 (83.3%)	5 (27.8%)	4 (22.2%)	
	p^*	0.671	0.41	0.8	

*Prueba Estadística: Chi cuadrado

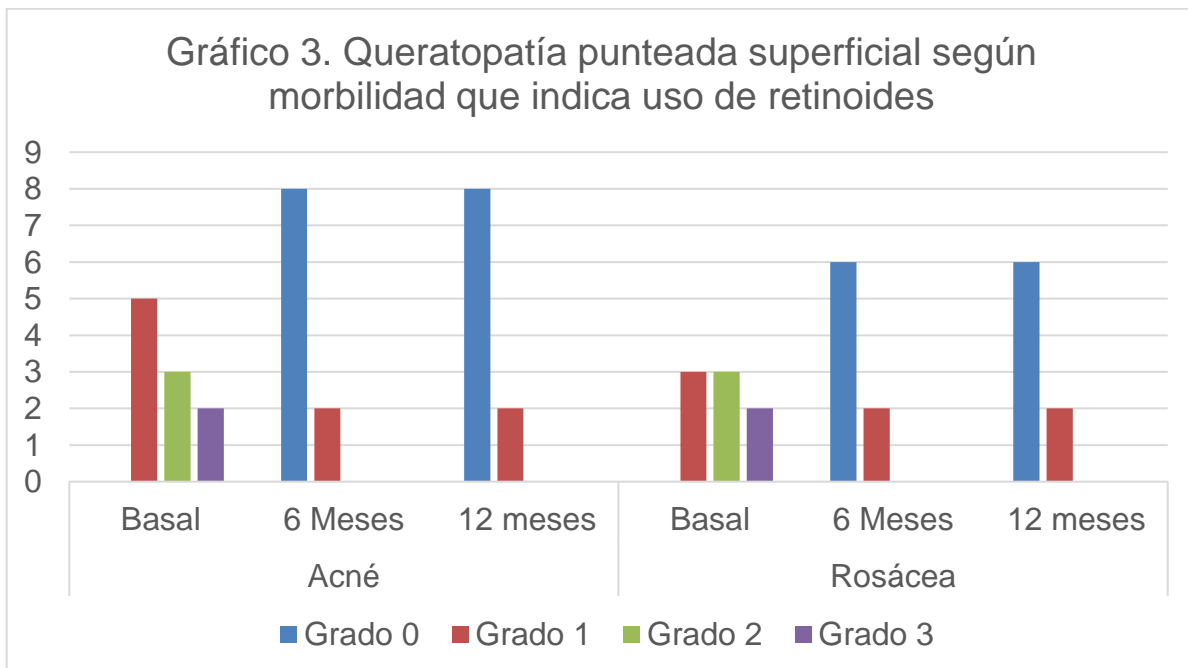


El grado de queratopatía superficial presentó mejoría con el tratamiento, tanto en el grupo de acné ($p = 0.003$) como el grupo rosácea (0.012) sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ni en la medición basal ($p = 0.903$), ni en la mediciones a los 6 meses ($p = 0.869$) o 12 meses ($p = 0.8$).

Tabla 4. Queratopatía punteada superficial según morbilidad que indica uso de retinoides

Morbilidad	Grado de Queratopatía punteada superficial, n (%)	Tiempo de Seguimiento			p^*
		Basal	6 Meses	12 Meses	
Acné	Grado 0	0 (0%)	8 (80%)	8 (80%)	0.003
	Grado 1	5 (50%)	2 (20%)	2 (20%)	
	Grado 2	3 (30%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Grado 3	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	
Rosácea	Grado 0	0 (0%)	6 (75%)	6 (75%)	0.012
	Grado 1	3 (37.5%)	2 (25%)	2 (25%)	
	Grado 2	3 (37.5%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Grado 3	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	
Total	Grado 0	0 (0%)	14 (77.8%)	14 (77.8%)	0
	Grado 1	8 (44.4%)	4 (22.2%)	4 (22.2%)	
	Grado 2	6 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Grado 3	4 (22.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	p^*	0.869	1	1	

*Prueba Estadística: Chi cuadrado



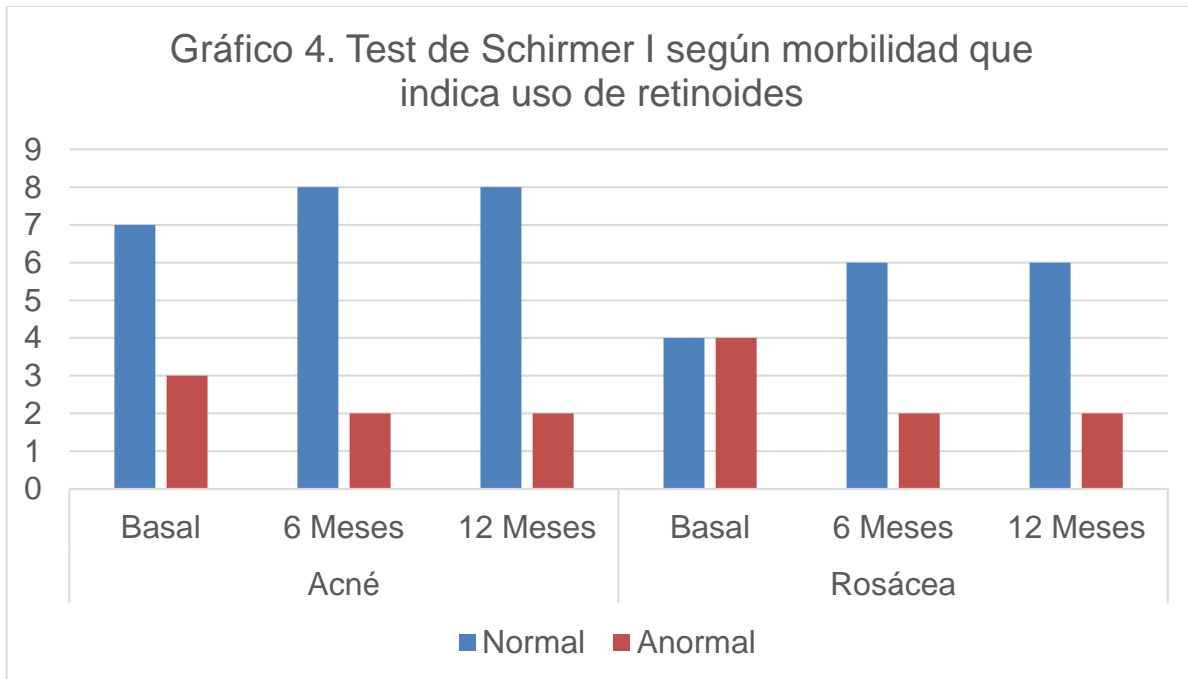
Si bien al realizar el test de Schirmer I en los pacientes en estudio se vio una reducción de las pruebas anormales, esta variación no fue estadísticamente significativa, ni en el grupo de acné ($p = 0.83$), ni en el grupo rosácea ($p = 0.472$).

Igualmente no se encontró diferencias estadísticamente significativas en las mediciones entre ambos grupos.

Tabla 5. Test de Schirmer I según morbilidad que indica uso de retinoides

Morbilidad	Test de Schirmer I, n (%)	Tiempo de Seguimiento			p^*
		Basal	6 Meses	12 meses	
Acné	Normal	7 (70%)	8 (80%)	8 (80%)	0.83
	Anormal	3 (30%)	2 (20%)	2 (20%)	
Rosácea	Normal	4 (50%)	6 (75%)	6 (75%)	0.472
	Anormal	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)	
Total	Normal	11 (61.1%)	14 (77.8%)	14 (77.8%)	0.436
	Anormal	7 (38.9%)	4 (22.2%)	4 (22.2%)	
p^*		0.63	1	1	

*Prueba Estadística: Chi cuadrado



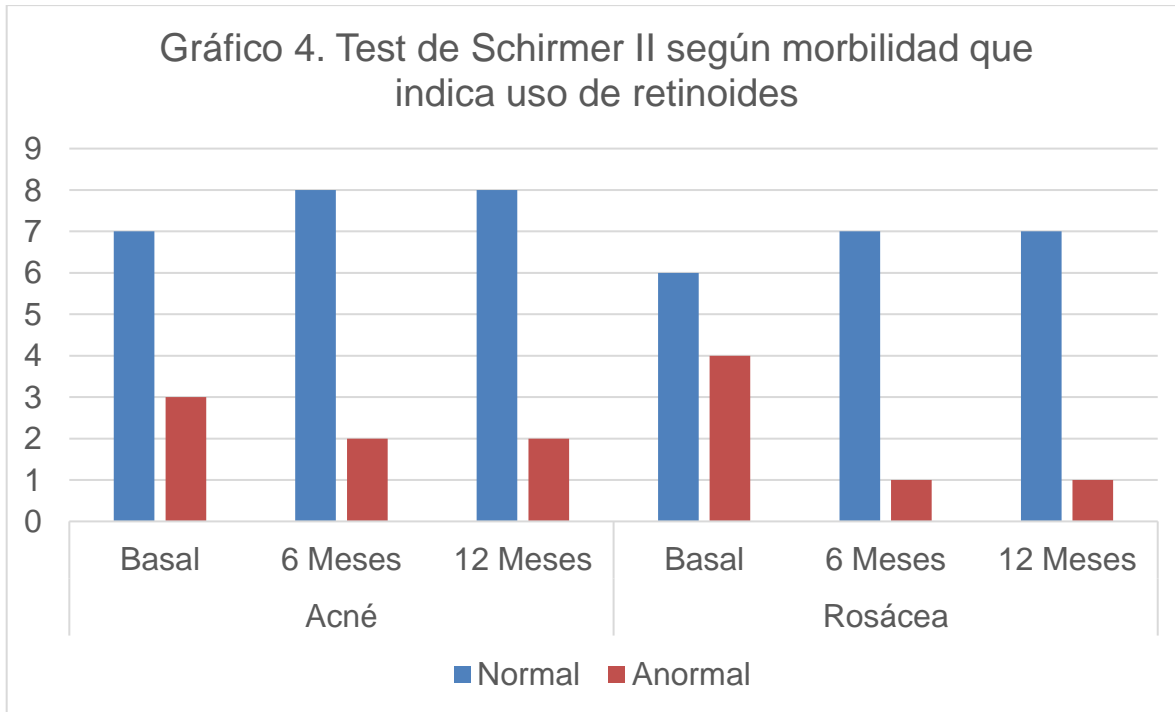
Y con el test de Schirmer II al igual que con el test de Schirmer I en los pacientes en estudio se vio una reducción de las pruebas anormales, sin embargo, como en el caso anterior, esta variación no fue estadísticamente significativa, ni en el grupo de acné ($p = 0.83$), ni en el grupo rosácea ($p = 0.364$).

Igualmente, no se encontró diferencias estadísticamente significativas en las mediciones entre ambos grupos.

Tabla 5. Test de Schirmer I según morbilidad que indica uso de retinoides

Morbilidad	Test de Schirmer II, n (%)	Tiempo de Seguimiento			p^*
		Basal	6 Meses	12 meses	
Acné	Normal	7 (70%)	8 (80%)	8 (80%)	0.83
	Anormal	3 (30%)	2 (20%)	2 (20%)	
Rosácea	Normal	5 (62.5%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	0.364
	Anormal	3 (37.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	
Total	Normal	12 (66.7%)	15 (83.3%)	15 (83.3%)	0.381
	Anormal	6 (33.3%)	3 (16.7%)	3 (16.7%)	
p^*		1	1	1	

*Prueba Estadística: Chi cuadrado

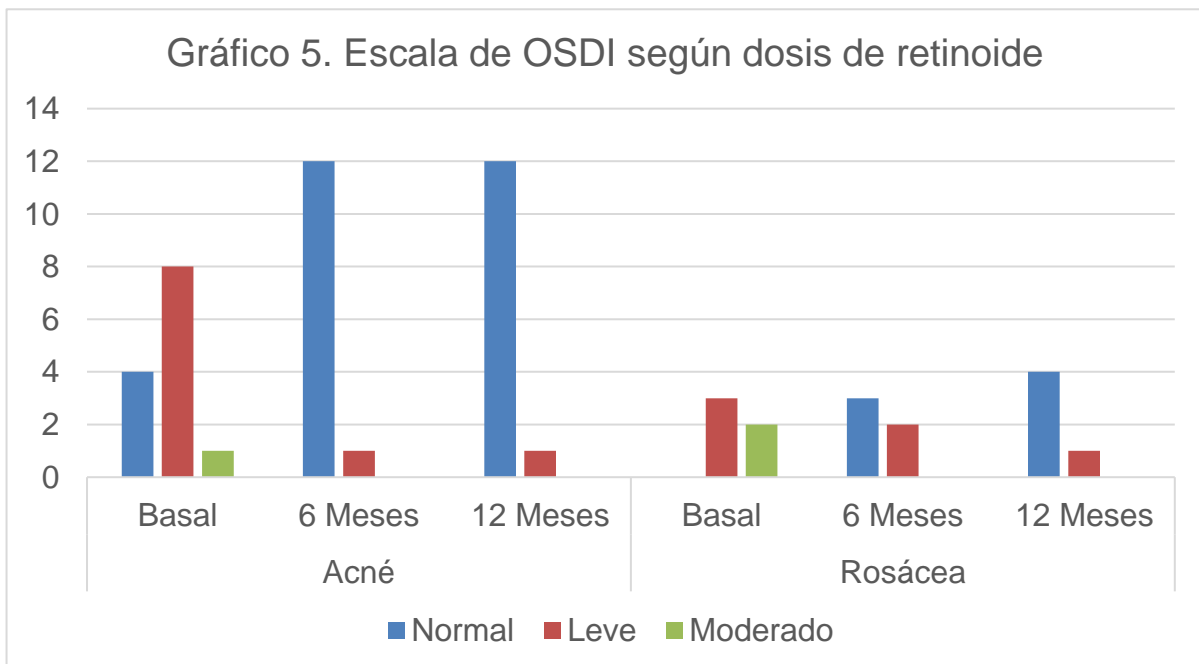


Acerca de la asociación de la dosis del retinoide con la respuesta al tratamiento valorada con la escala de OSDI se observó que en el grupo de dosis baja de retinoide existe una disminución de los grados leve y moderados con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.003$), sin embargo, en el grupo de dosis alta de retinoide, a pesar de observarse una disminución similar, esta variación no es estadísticamente significativa (0.069). Esto último podría explicarse por una menor cantidad de pacientes que se encuentran en el grupo de dosis alta pudiendo afectar el poder estadístico al realizar el análisis.

Tabla 6. Escala de OSDI según dosis de retinoide

Dosis de Retinoide	Escala de OSDI, n (%)	Tiempo de Seguimiento			p^*
		Basal	6 Meses	12 Meses	
Baja	Normal	4 (30.8%)	12 (92.3%)	12 (92.3%)	<i>0.003</i>
	Leve	8 (61.5%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	
	Moderado	1 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)	
Alta	Normal	0 (0%)	3 (60%)	4 (80%)	<i>0.069</i>
	Leve	3 (60%)	2 (40%)	1 (20%)	
	Moderado	2 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	
Total	Normal	4 (22.2%)	15 (83.3%)	16 (88.9%)	<i>0</i>
	Leve	11 (61.1%)	3 (16.7%)	2 (11.1%)	
	Moderado	3 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	
p^*		<i>0.149</i>	<i>0.172</i>	<i>0.49</i>	

*Prueba Estadística: Chi cuadrado



CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

A través de este estudio, pudimos comprobar que el uso continuo de HP-guar en pacientes con algún grado de ojo seco es efectivo en ambos grupos estudiados (acné y rosácea) para reducir síntomas y signos en usuarios de isotretinoína oral. Sin embargo, no se observó una diferencia estadísticamente significativa al comparar la disminución de sintomatología de acuerdo a escala OSDI, ni el tiempo de ruptura lagrimal, ni el grado de queratitis punteada superficial, ni con los test de Schimer I y II en ambos grupos por lo que podemos concluir que no hay diferencias entre la respuesta entre ambos grupos; el tratamiento es igual de efectivo al utilizar el tratamiento por 12 meses.

En cuanto a la asociación entre dosis de isotretinoína y respuesta al tratamiento, se encontró que el grupo que usaba una dosis menor a 0.5 mg/kg disminuyeron la sintomatología de ojo seco en grados moderados a severos a leves o normales.

Se incluyeron 5 pacientes que se encontraban bajo tratamiento con dosis altas de retinoide (mayor a 0.5 mg/kg) los cuales después de 12 meses de tratamiento, disminuyeron el grado de ojo seco, sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa probablemente debido al número pequeño de pacientes bajo este esquema de retinoide a comparación del grupo con una dosis menor.

A futuro, se deberá considerar un mayor número de pacientes bajo tratamiento con dosis altas de retinoide sistémico para comprobar si la respuesta con el lubricante tópico tendrá igual efectividad o inclusive si es necesario emplear una frecuencia de aplicación mayor.

CAPÍTULO 9. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.

Si bien el número de pacientes incluidos en este estudio permitió conocer el comportamiento a largo plazo del tratamiento tópico para mejorar los síntomas y signos del ojo seco en pacientes que utilizan retinoides sistémicos, es importante considerar que el tamaño de la muestra utilizado en este estudio es pequeño sobre todo en el grupo con dosis altas de retinoide, lo que puede ser una limitante para conocer la verdadera dosis respuesta del tratamiento a mayor isotretinoína oral usada.

CAPÍTULO 10. FUENTES Y REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Jan 30;112(5):71-81; quiz 82.

² Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, Gupta PK, Karpecki P, Lazreg S, Pult H, Sullivan BD, Tomlinson A, Tong L, Villani E, Yoon KC, Jones L, Craig JP. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):539-574.

³ Rouen PA, White ML. Dry Eye Disease: Prevalence, Assessment, and Management. *Home Healthc Now.* 2018 Mar/Apr;36(2):74-83

⁴ Sachdeva M, Tan J, Lim J, Kim M, Nadeem I, Bismil R. The prevalence, risk factors, and psychosocial impacts of acne vulgaris in medical students: a literature review. *Int J Dermatol.* 2021 Jul;60(7):792-798.

⁵ Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2013 Mar;168(3):474-85

⁶ Rainer, B. M., Kang, S., & Chien, A. L. (2017). Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermato-Endocrinology*, 9(1), e1361574.

⁷ Eichenfield, D. Z., Sprague, J., & Eichenfield, L. F. (2021). Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA*, 326(20), 2055–2067.

⁹ Melnik, B. C. (2010). The role of transcription factor FoxO1 in the pathogenesis of acne vulgaris and the mode of isotretinoin action. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*, 145(5), 559-571.

¹⁰ Kremer, I., Gatton, D. D., David, M., Gatton, E., & Shapiro, A. (1994). Toxic effects of systemic retinoids on meibomian glands. *Ophthalmic research*, 26(2), 124-128.

¹¹ Mathers, W. D., Shields, W. J., Sachdev, M. S., Petroll, W. M., & Jester, J. V. (1991). Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. *Cornea*, 10(4), 286-290.

¹² Brzezinski, Piotr, et al. "Adverse Effects of Isotretinoin: A Large, Retrospective Review." *Dermatologic Therapy*, vol. 30, no. 4, 2017, doi:10.1111/dth.12483

¹³ Aryal A and Upreti S: A brief review on systemic retinoids. *Int J Pharm Sci Res* 2017; 8(9): 3630-39. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.

¹⁴ Landis M. N. (2020). Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. *American journal of clinical dermatology*, 21(3), 411–419.

¹⁵ Ruiz-Lozano, Raul E., et al. "Isotretinoin and the Eye: A Review for the Dermatologist." *Dermatologic Therapy*, vol. 33, no. 6, 2020, doi:10.1111/dth.14029.

¹⁶ Najmeh Foulagdar, et al. Evaluation of the Effects of Isotretinoin for Treatment of Acne on Corneal Sensitivity. *Journal of Current Ophtalmology*.2018;14:1-4

¹⁷ Neudorfer, Meira, et al. "Ocular Adverse Effects of Systemic Treatment With Isotretinoin." *Archives of Dermatology*, vol. 148, no. 7, 2012,

¹⁸ Kanar, Hatice Selen, et al. "Comparison of Dose-Related Isotretinoin Effects on SD-OCT Parameters in Patients with Acne Vulgaris." *Journal of Retina-Vitreous*, vol. 30,

2021, pp. 146–151.

¹⁹ Moy, A., McNamara, N. A., & Lin, M. C. (2015). Effects of Isotretinoin on Meibomian Glands. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 92(9), 925–930

²⁰ Guillemin, I., Begley, C., Chalmers, R., Baudouin, C., & Arnould, B. (2012). Appraisal of patient-reported outcome instruments available for randomized clinical trials in dry eye: revisiting the standards. *The ocular surface*, 10(2), 84–99.

²¹ Tong L, Petznick A, Lee S, Tan J. Choice of artificial tear formulation for patients with dry eye: where do we start? *Cornea* 2012;31(Suppl 1):S32e6.

²² Guillemin, I., Begley, C., Chalmers, R., Baudouin, C., & Arnould, B. (2012). Appraisal of patient-reported outcome instruments available for randomized clinical trials in dry eye: revisiting the standards. *The ocular surface*, 10(2), 84–99.

²³ Rouen, P. A., & White, M. L. (2018). Dry Eye Disease: Prevalence, Assessment, and Management. *Home healthcare now*, 36(2), 74–83.

²⁴ Ng A, Keech A, Jones L. Tear osmolarity changes after use of hydroxypropyl-guar-based lubricating eye drops. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:695-700

²⁵ Moon SW, Hwang JH, Chung SH, Nam KH. The impact of artificial tears containing hydroxypropyl guar on mucous layer. *Cornea* 2010;29(12): 1430e5.

²⁶ Christensen MT. Corneal staining reductions observed after treatment with Systane lubricant eye drops. *Adv Ther* 2008;25(11):1191e9.

²⁷ Begley, C., Caffery, B., Chalmers, R., Situ, P., Simpson, T., & Nelson, J. D. (2019). Review and analysis of grading scales for ocular surface staining. *The ocular surface*, 17(2), 208–220.

²⁸ Yung R, Wachsmuth R, Ramnath. Utility of Studying the Ocular Surface in Patients with Acne Vulgaris Treated with Oral Isotretinoin: a Randomized Controlled Trial. *British Journal Dermatology*. 2005;(152):565-595.

²⁹ Srinivasan, S., & Manoj, V. (2021). A Decade of Effective Dry Eye Disease Management with Systane Ultra (Polyethylene Glycol/Propylene Glycol with Hydroxypropyl Guar) Lubricant Eye Drops. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 15, 2421–2435

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
CAPÍTULO 3. MARCO TEÓRICO	3
CAPÍTULO 4. CONGRUENCIA METODOLÓGICA	10
CAPÍTULO 5. DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN	13
CAPÍTULO 6. PRUEBAS	14
CAPÍTULO 7. RESULTADOS	15
CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	22
CAPÍTULO 9. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	23
CAPÍTULO 10. FUENTES Y REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24