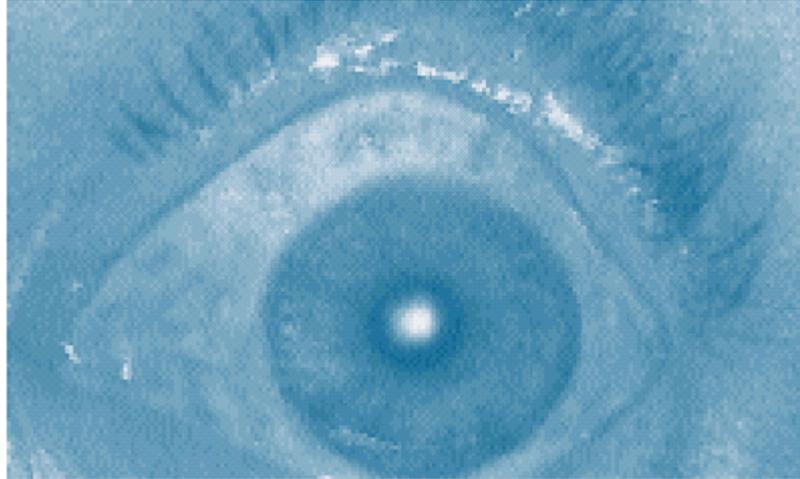


Influencia del Enalapril en la sintomatología del ojo seco:

Análisis retrospectivo de 101 casos con ojo seco



Autora: María Cecilia Vulycher.
Tutor: Dr. Ricardo Bazet.
Facultad de Medicina.
Universidad Abierta Interamericana.
Febrero del 2005.

Resumen

El ojo seco es una patología de carácter multifactorial íntimamente relacionada con la edad y el sexo.

La xerostomía, la xeroftalmia y la xerodermia conforman lo que se ha dado a denominar complejo sicca. Este puede estar originado por un sinfín de patologías: síndrome de Sjögren, ingesta de medicamentos, alteración de estímulos neurovasculares (Lupus eritematoso sistémico, Esclerosis múltiple, DBT) etc. Desde hace años la frecuencia observada en la asociación Enalapril/ojo seco ha llevado a asumir al fármaco como posible factor de riesgo para el complejo sicca.

Con el objetivo de estudiar la influencia del Enalapril como factor de riesgo en la sintomatología del ojo seco se realizó un estudio de observación de casos.

Se practicó el test de Schirmer, BUT, tinción con Rosa de Bengala y citología de impresión bulbar y tarsal con objetivo diagnóstico.

Se compararon los resultados de acuerdo a sí recibían o no Enalapril como medicación concomitante.

Se estudiaron retrospectivamente 101 pacientes con diagnóstico de ojo seco, cuyas edades estaban comprendidas entre 21 y 80 años, de los cuales nueve eran del sexo masculino y que acudieron a la sala 20 del Hospital Centenario entre los años 1997 y 2003 por molestias subjetivas oculares.

Se observó que la mayoría de las pacientes (77,2 %) presentó antecedentes de boca seca. El 63,4 % presentó piel seca y el 43,6 % vagina seca.

De la población estudiada el 11% consumía habitualmente Enalapril como medicación antihipertensiva, el 7 % de los cuales presentó simultáneamente complejo sicca ($P=0,04$). Esto evidencia una chance de presentar complejo sicca cuatro veces mayor en los pacientes que consumen Enalapril que en los que no lo consumen ($OR=4,08$ IC 95%).

Palabras clave: ojo seco, complejo sicca, Enalapril, Síndrome de Sjögren.

HISTORIA Y DEFINICIÓN DE OJO SECO.

El Ojo Seco o Síndrome Disfuncional de la Película Lacrimal es el problema más frecuente de la Oftalmología, aunque afortunadamente sólo a veces el más grave. En la actualidad, uno de cada 4 pacientes que acuden a una consulta oftalmológica presentan síntomas de ojo seco (1) y un porcentaje entre el 10 y el 12 % (2) se les ha diagnosticado ojo seco.

El concepto de ojo seco ha cambiado a lo largo de la historia. En tiempo de Hipócrates, el término Xeroftalmia (en griego, ojo seco) se aplicaba sólo a los que tenían una sequedad absoluta de la superficie ocular con ceguera cornea. Hace aproximadamente un siglo que aparecieron nuevos términos para designar ciertas situaciones de la superficie ocular en las que a veces se detectaba mayor o menor sequedad ocular y que se denominaron por los síntomas y signos más diferenciadores, tales como keratitis punctata, keratitis filiformis, keratopathia filamentosa, keratitis sicca, y keratoconjunctivitis sicca. En los dos últimos tercios del pasado siglo se asumió que la mayoría de los ojos secos eran síndromes de Sjögren, cuyo significado también fue cambiando a lo largo de los años, y las otras etiologías quedaron minusvaloradas o ignoradas. Hace aproximadamente medio siglo, von Rötth introdujo el término Dry Eye para cualquier tipo de insuficiencia de las glándulas lacrimales, concepto que paulatinamente se fue completando con los de acuodeficiencia, lipodeficiencia y mucodeficiencia. Actualmente algunos dacriólogos piensan que el término de Ojo Seco debe extenderse también a las insuficiencias cualitativas (déficit de lisozima, de taurina, de factores de crecimiento, etc)

El término Ojo Seco puede usarse con cuatro significados diferentes: como síntoma, como signo, como síndrome y como enfermedad. Como «síntoma» es la sensación subjetiva de sequedad (aunque ocasionalmente no haya realmente sequedad), Como «signo», es la disminución objetiva de secreción lacrimal. Como «síndrome», es la asociación de la sequedad ocular con las manifestaciones concomitantes con ella (sensación de cuerpo extraño, fotofobia, vasodilatación conjuntival, blefarospasmo fisural). Como «enfermedad», es cada uno de los muchos cuadros clínicos de etiologías y nosologías distintas (menopausia, exocrinopatía autoinmune, avitaminosis A, etc)

TRIPLE CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES DE OJO SECO

Clasificación de Madrid.

Cualquier diagnóstico clínico de ojo seco, debe definirse y expresarse con 3 parámetros.

- A. Etiología.
- B. Histopatología.
- C. Gravedad.

A. Etiología

Las aproximadamente 100 distintas causas capaces de desarrollar un síndrome de ojo seco se pueden reunir en 10 grupos, en los que los 5 primeros suelen afectar a numerosas glándulas exocrinas (ojos, nariz, boca, vagina, piel), mientras que los 5 últimos suelen afectar sólo a las glándulas de ambos ojos, de un solo ojo, o incluso a una sola variedad glandular de un ojo. (tabla 1)

Tabla I. Clasificación etiológica del ojo seco

(pan-exocrinos) 1,2,3,4,5	(dacrio-exocrinos) 6,7,8,9,10
1. Etarios	6. Disgenéticos
2. Hormonales	7. Inflamatorios
3. Farmacológicos	8. Traumáticos
4. Inmunopáticos	9. Neurodeprivativos
5. Hiponutricionales	10. Tántálicos

1. Etarios

Con la edad, todos los tejidos corporales degeneran, incluidas las glándulas exocrinas. Hacia los 30 años comienza a disminuir la secreción lacrimal. Hacia los 60 años todo el mundo siente ocasionalmente momentos de sequedad ocular en determinadas circunstancias (al usar lentillas de contacto; al entrar bajo la acción de aire acondicionado; de noche, cuando el ritmo circadiano reduce la producción lacrimal a mínimos, etc)

Con la edad, todo el mundo acaba teniendo una pan-exocrinopatía sicca, que afecta a ojos, boca, garganta, etc. El ojo seco etario suele ser leve o medio (grados 1 ó 2)

2. Hormonales

La castración, tratamiento antiandrógeno, envejecimiento, hipoovarismo, ovariectomía, climaterio, postmenopausia, contraceptivos estrogénicos y lactancia son situaciones en que disminuye la secreción lacrimal acuosa, serosa y/o lipídica. Suelen ser ojos secos leves.

Tras la menopausia (48-52 años) todas las mujeres suelen tener sequedad ocular. El ojo seco hormonal suele asociarse a sequedades multiexocrinas, y ser leve o medio (grados 1 ó 2)

3. Farmacológicos

Algunos medicamentos tienen efectos hiposecretorios exocrinos secundarios: ansiolíticos, antidepresivos, somníferos e hipnóticos, antiparkinsonianos, antihistamínicos, anticolinérgicos, antihipertensivos arteriales, diuréticos, etc.

Fármacos tópicos como anestésicos (tetracaína, proparacaína, cocaína, lidocaína) o preservantes de colirios (cloruro de benzalconio, EDTA, tiomersal,

clorobutanol) provocan epitelopatías que se manifiestan por sequedad conjuntivo-corneal.

Los fármacos sistémicos descritos suelen dar sequedades multiexocrinas. El ojo seco farmacológico suele ser medio o moderado (grados 1 ó 2)

4. Inmunopáticos

El síndrome de SJÖGREN- también conocido como exocrinopatía autoinmune benigna o epitelitis autoinmune- se manifiesta solo o acompañando a otra enfermedad autoinmune con predominio en mujeres en la media de la vida.

Si se manifiesta solo se lo llama SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO y si se asocia con otra colágenopatía, se lo denomina SECUNDARIO.

El SS es un subgrupo del complejo sicca, caracterizado por presentar infiltrados linfoplasmocitarios y anticuerpos como el FAN, FR, Anti RO y Anti LA.

En algunos casos se pueden presentar alteraciones como vasculitis, complicaciones renales o pulmonares y poner en riesgo la vida del paciente. Además, una significativa proporción de pacientes puede desarrollar desórdenes linfoproliferativos malignos tales como mieloma múltiple o linfoma a células B.

Otro tipo de inmunopatías ataca preferencialmente los tejidos que contienen las glándulas exocrinas, afectando a éstas (penfigoide ocular cicatricial, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell). La enfermedad del injerto contra el huésped es otra variante de ojo seco inmunopático.

Los síndromes inmunopáticos son frecuentemente multiexocrinos, y pueden alcanzar grados de gravedad medios ó graves (grados 2 ó 3). Las mucositis retráctiles (penfigoides, síndromes de Stevens-Johnson, de Reiter, etc.) pueden ser muy graves (grado 3).

5. Hiponutricionales

Hipovitaminosis A provoca una sequedad exocrina generalizada.

En los países desarrollados son poco frecuentes, y suelen producirse por mal absorción intestinal (alcoholismo, enfermedad de Crohn, resecciones intestinales, etc.) o por seguir dietas carentes de grasas.

Si se deja progresar, puede dar ojos secos graves o muy graves (grados 3).

6. Disgenéticos

Se deben a malformaciones embrio-fetales que pueden afectar a varios sistemas exocrinos, o bien solo al lacrimal de uno o los dos ojos, o incluso a sólo uno de los 3 subsistemas glandulares del ojo (acuoso, mucínico o lipídico).

7. Inflamatorios o adeníticos

Inflamaciones, generalmente infecciosas, de las glándulas lacrimales (fúngicas, tuberculosas), del substrato de las células caliciformes de la conjuntiva (conjuntivitis cicatriciales por tracoma, etc.), o de las glándulas de Meibomio (blefaritis).

8. Traumáticos

Destrucción mecánica o física de las glándulas pueden producir sequedades oculares acuosas (ablación tumoral, irradiación), lipídicas (destrucciones palpebrales, reconstrucciones palpebrales, operación de Webster) y/o mucínicas (causticación química, destrucción térmica, conjuntivectomía quirúrgica).

9. Neurodeprivativos

Privación sensitiva (temporal como el uso de anestésicos tópicos, corticoides tópicos, uso de lentillas corneales; o definitiva por alteración neurológica afectación trigeminal), como por privación motora lesiones pontocerebelosas, lesión de nervio facial pregeniculado, de los nervios petrosos superficial mayor y vidiano)

10. Tantálicos

Tántalo, hijo de Zeus, fue condenado a vivir con agua hasta su barbilla. Cuando deseaba beber, el agua descendía, impidiéndole beber. Aunque Tántalo estaba rodeado de agua, padecía sed. Así, se denominan ojos tantálicos aquellos en que aún teniendo secreción lacrimal normal o incluso excesiva, su superficie ocular no puede aprovecharla.

Hay tres clases de ojos tantálicos:

a) Epiteliopatías, que hacen hidrófoba la superficie ocular: distrofia, deficiencia limbal, conjuntivalización corneal, raros casos de queratitis endocrina por diabetes o paratiroidismo.

b) Incongruencia ojo / párpado: ectropión, lagofthalmos, parálisis palpebral, exoftalmos, protrusión local por pterigion, sueño con ojos entreabiertos.

c) Evaporación ambiental excesiva por circunstancias ambientales: aire acondicionado, ventanilla de coche abierta, ventiladores, abanicos, viento, andar aprisa sin gafas (caminar rápido sin anteojos).

B. Clasificación histopatológica o «ALMEN»

El sistema lacrimal es uno de los más complicados sistemas exocrinos. Tiene tres tipos básicos de dacrioglándulas: acuosas (glándulas lacrimales principales y accesorias), lipídicas (glándulas de Meibomio, Zeis, componente graso de las glándulas de Moll) y mucínicas (células caliciformes de la conjuntiva), además de un epitelio corneal secretor de glycoalyx.

En la mayoría de los casos el déficit lacrimal se acompaña de déficit de otras glándulas exocrinas. Todo ello se resume en la clasificación «ALMEN», acrónimo donde la A representa la acuodeficiencia; la L, la lipodeficiencia; la M, la mucodeficiencia; la E, la epiteliopatía; y la N, las exocrinopatías no oculares (tabla II).

Tabla II. Clasificación histopatológica o «ALMEN»

1. **A cuodeficiente**
 2. **L ipodeficiente**
 3. **M ucodeficiente**
 4. **E piteliopático**
 5. **N o ocular exocrinodeficiente**
-

Acuo-, Lipo- y mucodeficiencia

La sequedad lacrimal puede afectar a sólo uno de estos 3 subsistemas, a dos o a los tres. La edad, produce simultáneamente acuodeficiencia, lipodeficiencia (cualitativa o cuantitativa) y mucodeficiencia.

Otras etiologías sólo afectan inicialmente a un subsistema lacrimosecretor, que gradualmente irá afectando secundariamente a los otros subsistemas. Así, la destrucción quirúrgica o por irradiación de las glándulas lacrimales acuosas produce acuodeficiencia, y secundariamente hiperosmolaridad lacrimal, alteración de la lubricación de la superficie ocular, liberación de citoquinas inflamatorias... y todo ello alterará los subsistemas lipídico y mucínico.

Epiteliodeficiencia

El epitelio corneal segrega una mucina denominada glicocalix, que le hace hidrófilo. Cualquier epiteliopatía provoca una hidrofobia con sequedad corneal secundaria, aunque haya secreción acuosa normal.

No ocular exocrinodeficiencia

La mayoría de los ojos secos están incluidos en etiologías que afectan a muchas glándulas exocrinas:

Nariz: sequedad, picor, anosmia.

Boca: sed, saliva densa, disgeusia, halitosis.

Garganta: sed, flema, ronquera, disfonía.

Vagina: picor, dispareunia o coito doloroso.

Glándulas seminales: esperma denso.

Piel: sequedad, picor.

Oído: picor del conducto auditivo externo, tapones de cerumen.

Las mayores molestias se suelen sentir en los ojos, y después en la boca.

C. Clasificación por la gravedad clínica

La gravedad de la sequedad ocular se expresa en grados.

0+: ojo seco leve. Tiene sólo síntomas de ojo seco en estado de exposición a situaciones (agresiones climáticas, ingestión de medicamentos y

uso de lentillas de contacto) que en individuo normal no provocaría disfunción lagrimal.

+: Ojo seco leve manifiesto. El paciente tiene habitualmente síntomas de sequedad ocular (picação, escozor, sensación de arenilla, propensión a conjuntivitis alérgica), pero no tiene signos objetivos a la lámpara de hendidura.

++: Ojo seco moderado. El paciente además de síntomas tiene signos pero estos son reversibles (queratopatía punctata, TISC/ BUT bajo, detritos en película lagrimal).

+++: Ojo seco grave. Además de los síntomas y signos reversibles hay signos irreversibles (neféliones, leucomas corneales, neovasos corneales, úlceras persistentes, retracción de pliegues lacunares y forniciales). Incluso puede haber disminución permanente de la visión o con ceguera corneal.

Pruebas diagnósticas

ANÁLISIS CUALICUANTITATIVO DEL FILM LAGRIMAL

Test de Schirmer: consiste en la colocación en el fondo de saco conjuntival de una tira de papel y ante ese cuerpo extraño ver la capacidad de producción de lágrima de esa persona.

_ Schirmer I: sin anestesia sería patológico si el humedecimiento de la tira de papel introducida en el fondo de saco conjuntival es inferior de 10 mm después de 5 minutos.

_ Schirmer II: con anestesia sería patológico un humedecimiento inferior a 5 mm después de 5 minutos.

ANÁLISIS DE ESTABILIDAD DEL FILM

El **Break up time (BUT)** ó tiempo de ruptura del film es el intervalo cronológico- medido en segundos- que media entre el parpadeo y la aparición del spot de sequedad. Se considera patológica la aparición de soluciones de continuidad en la película lagrimal tras instilar fluoresceína si no han pasado 10 segundos tras el último parpadeo.

ANÁLISIS DE SUPERFICIE OCULAR

El **Rosa de Bengala** tiñe aquellas zonas de conjuntiva o de córnea que han perdido las glicoproteínas y presentan una degeneración en su capacidad de producir moco. Su valor diagnóstico es importante ya que se correlaciona con los distintos grados de metaplasia escamosa detectados a través de la citología de impresión en paciente con ojo seco.

CITOLOGÍA POR IMPRESIÓN

Se toma de la conjuntiva bulbar inferior y en la conjuntiva palpebral inferior. En la conjuntiva bulbar es donde aparecen los primeros signos de cambio de ojo seco, después en la conjuntiva palpebral. En la medida que el paciente mejora con el tratamiento, la primer área que mejora es la conjuntiva palpebral.

Los resultados se clasifican en 6 grados:

- 0-** células epiteliales sin atipía, densidad de células caliciformes normal.
- 1-** células epiteliales sin atipía, densidad de células caliciformes disminuida. Hasta aquí se considera que el estudio citológico es normal.
- 2-** células epiteliales sin atipía, ausencia de células caliciformes.
- 3-** células epiteliales con queratinización escasa y precoz, relación núcleo- citoplasma muy alterada, ausencia de células caliciformes.
- 4-** células epiteliales con queratinización moderada, relación núcleo- citoplasma muy alterada, ausencia de células caliciformes.
- 5-** células epiteliales con queratinización avanzada, relación núcleo- citoplasma muy alterada, se observan células epiteliales anucleadas, ausencia de células caliciformes.

Objetivos

- Evidenciar la influencia del Enalapril en la sintomatología del ojo seco.
- Estudiar presentación clínica y exámenes complementarios en pacientes que consultan en servicio de oftalmología del Hospital Centenario con síntomas de ojo seco.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo donde se revisaron 101 historias clínicas correspondientes a pacientes que presentan “ojo seco” que consultaron a la sección Ojo seco de la sala 20 del Hospital Centenario de la ciudad de Rosario en el período comprendido entre los años 1997 y 2003.

Las variables que se tomaron en cuenta para el análisis fueron las siguientes:

- **Edad:** Se refiere a la edad al momento de la consulta.
- **Sexo:** Sus categorías son: Femenino, Masculino.
- **Antecedente de boca seca:** Sus categorías son: Si, No.
- **Antecedente de piel seca:** Sus categorías son: Si, No.
- **Antecedente de vagina seca:** Sus categorías son: Si, No. Esta variable es medida sólo en las mujeres.
- **Antecedente de Conjuntivitis viral:** Sus categorías son: Si, No.
- **Antecedente de Conjuntivitis infecciosa:** Sus categorías son: Si, No.
- **Antecedente de Penfigoide:** Sus categorías son: Si, No.
- **Antecedente de Enfermedad inmune:** Sus categorías son: Si, No.
- **Antecedente de Queratitis infecciosa:** Sus categorías son: Si, No.
- **Antecedente de Ectropión:** Sus categorías son: Sí, No.
- **Intolerancia al sol:** Sus categorías son: Si, No.
- **Intolerancia a la ventilación:** Sus categorías son: Si, No.
- **Intolerancia al aire acondicionado:** Sus categorías son: Si, No.
- **Intolerancia al humo:** Sus categorías son: Si, No.
- **Sensación de arenilla:** Sus categorías son: Si, No.
- **Sensación de ojo seco por más de 3 meses:** Sus categorías son: Si, No.
- **Utilización de sustitutos de lágrimas 3 veces al día:** Sus categorías son: Si, No.
- **Uso del Enalapril como medicación concomitante:** Sus categorías son: Si, No.
- **Valor del Test de Schirmer II:** Este examen se mide en mm y fue realizado en ambos ojos. Se consideran valores mayores y menores de 5.
- **Valor del Test de Rosa de Bengala (valor total):** Este examen se realizó en ambos ojos y se mide en grados mayores y menores a 4.
- **Valor del Test de But:** Este examen se mide en segundos y se realizó en ambos ojos. Se consideran valores mayores y menores a 10.
- **Resultado de la Biopsia Bulbar:** Se realizó en ambos ojos. Se consideran valores mayores y menores a 3.
- **Resultado de la Biopsia Tarsal:** Se realizó en ambos ojos. Se consideran valores mayores y menores de 3.

Metodología estadística utilizada:

Para describir el grupo de pacientes estudiados se utilizaron gráficos, tablas, medidas de tendencia central y medidas de posición, teniendo siempre presente el tipo de variable analizada.

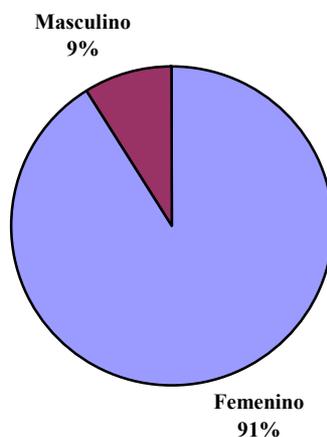
Los Tests de Hipótesis que se utilizaron fueron:

- Test de la U de Mann-Whitney
- Test Chi cuadrado corregido
- Test Exacto de Fisher

Se utilizó un nivel de significación del 5% en todos los tests ($p < 0.05$)

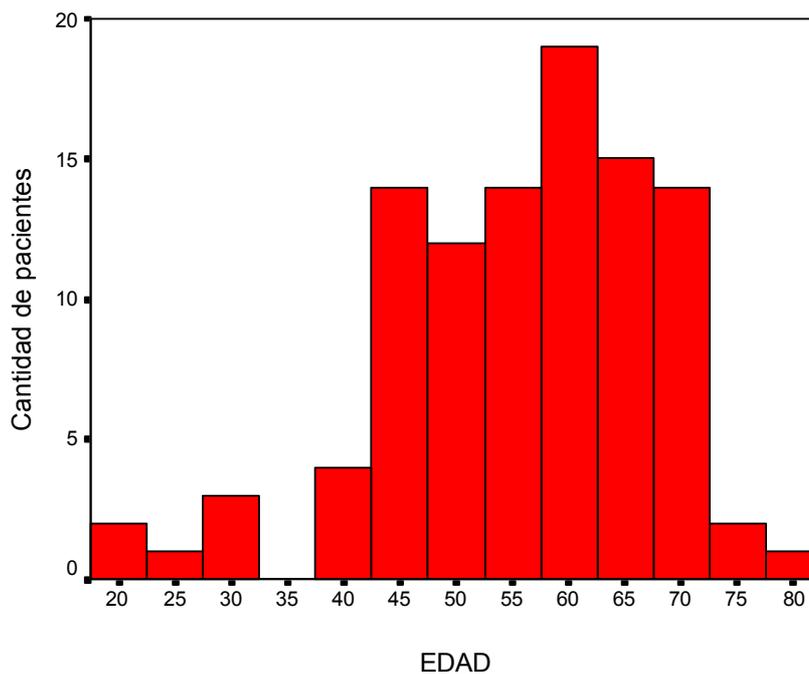
Análisis de Resultados

Gráfico 1. Distribución de pacientes estudiados clasificados según el sexo



La mayoría (91%) de los pacientes estudiados son de sexo femenino, mientras que el 9% es de sexo masculino.

Gráfico 2. Distribución de la edad de los pacientes estudiados



Los pacientes estudiados tienen entre 21 y 80 años. La distribución de la edad de estos pacientes presenta una leve asimetría por izquierda.

Medidas descriptivas de la edad de los pacientes estudiados

Media: 55.9 años

Desvío estándar: 11.8 años

Mediana: 58 años

Edad mínima: 21 años

Edad máxima: 80 años

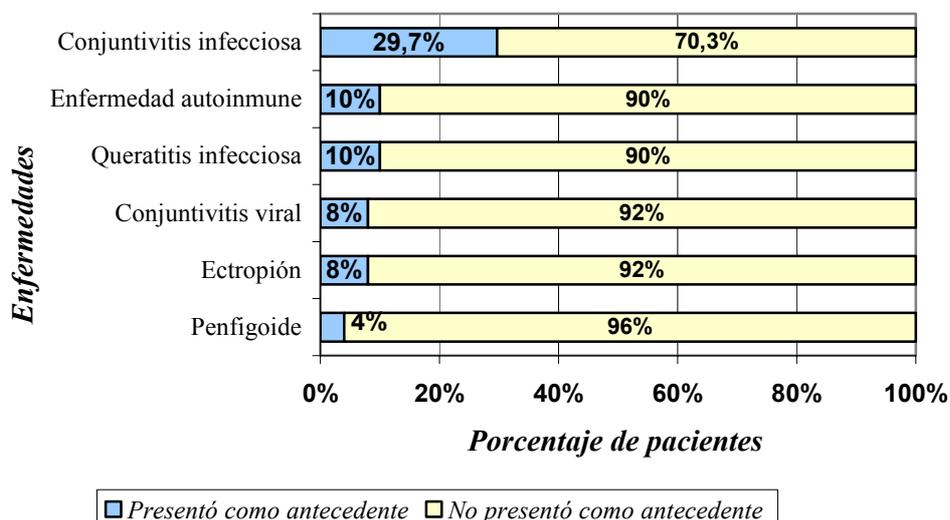
La edad media de los pacientes estudiados es de 55.9 años con un desvío estándar de 11.8 años. El 50% de los pacientes tiene entre 58 y 80 años.

Tabla III. Comparación de la edad media entre ambos sexos

Sexo	Edad en años				N	Test de la U de Mann-Whitney
	Media \pm Desvío est.	Mediana	Mínimo	Máximo		
Femenino	55.5 \pm 11.6	56.5	21	77	92	U = 272.5 p = 0.091
Masculino	61.3 \pm 13.1	62	31	80	9	

La edad media de las mujeres estudiadas no difiere en forma significativa de la edad media de los hombres estudiados (p = 0.091).

Gráfico 3. Distribución de pacientes estudiados clasificados según si presentan antecedentes de cada una de las siguientes enfermedades

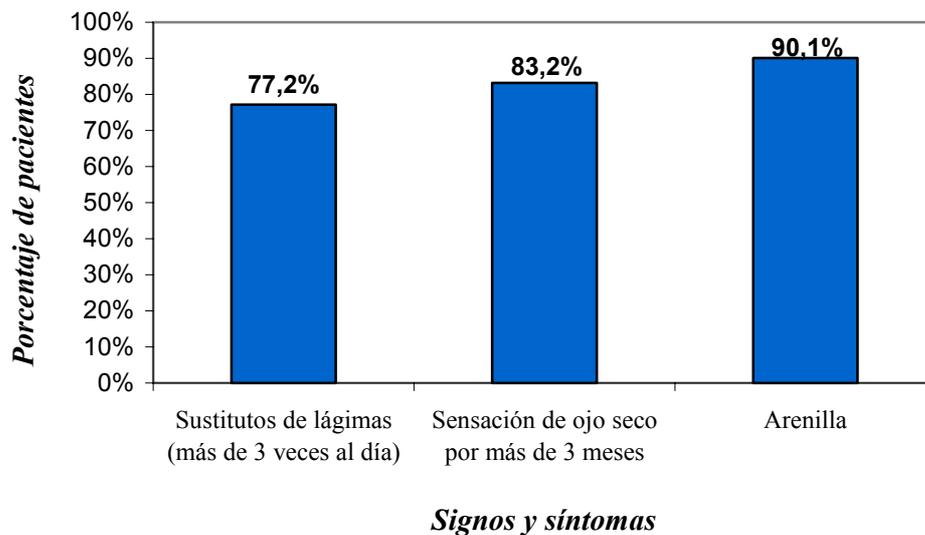


Se observa que la gran mayoría de los pacientes estudiados no presentan antecedentes de las enfermedades mencionadas.

El 29.7% presentó conjuntivitis infecciosa, siendo ésta la enfermedad con mayor frecuencia de pacientes, a la cual le sigue la enfermedad autoinmune con un 10% de pacientes y la Queratitis infecciosa con un 10% también.

En menor escala se observan la Conjuntivitis viral y el Ectropión con igual porcentaje del 8% de pacientes. Sólo el 4% presentó Penfigoide.

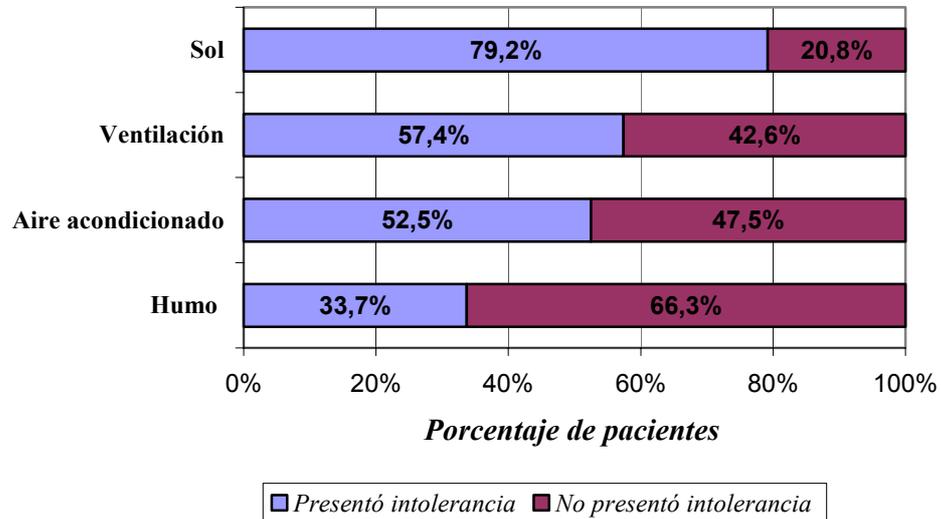
Gráfico 4. Distribución de pacientes estudiados clasificados según si presentan cada uno de los siguientes signos y síntomas



Se observa que la mayoría de los pacientes estudiados presentó al menos uno de estos signos y síntomas.

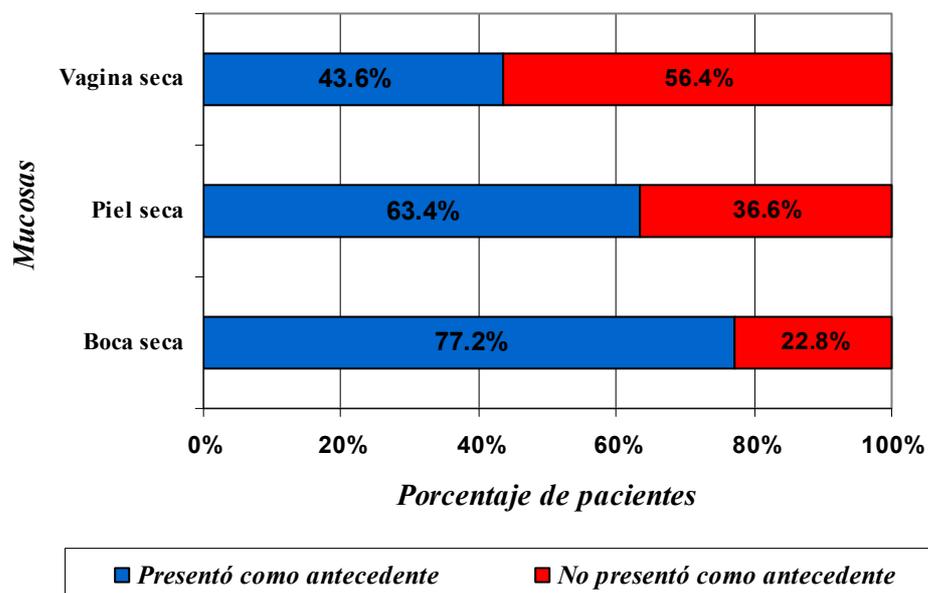
A partir de este gráfico se puede concluir que el 90.1% de los pacientes estudiados presentó arenilla, el 83.2% presentó sensación de ojo seco por más de 3 meses y el 77.2% utilizó sustitutos de lágrimas más de 3 veces al día.

Gráfico 5. Distribución de pacientes estudiados clasificados según si presentaron intolerancia a cada uno de los siguientes factores



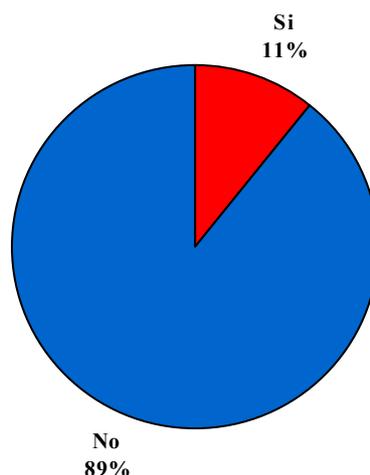
La mayoría (79.2%) de los pacientes estudiados presentó intolerancia al sol, el 57.4% presentó intolerancia a la ventilación y el 52.5% presentó intolerancia al aire acondicionado. El 33.7% de los pacientes presentó intolerancia al humo.

Gráfico 6. Distribución de pacientes estudiados clasificados según si presentan cada uno de los siguientes antecedentes en las mucosas



A partir de este gráfico se observa que del total de pacientes estudiados la mayoría (77.2%) presentó como antecedente la boca seca. El 63.4% presentó piel seca y el 43.6% de las mujeres estudiadas presentó vagina seca.

Gráfico 7. Distribución de pacientes estudiados clasificados según si presentan al Enalapril como medicación concomitante



El 11% de los pacientes estudiados presentan al Enalapril como medicación concomitante, mientras que el 89% no lo presenta.

Tabla IV. Distribución de pacientes clasificados según el consumo de Enalapril como mediación concomitante y la presencia del complejo sicca

Enalapril	Complejo sicca		Total
	Si	No	
Si	7	4	11
No	27	63	90
Total	34	67	101

Test Exacto de Fisher: $p = 0.04$

Por lo tanto la presencia del complejo sicca está significativamente asociada al consumo de Enalapril como medicación concomitante.

Razón de odds = 4.08 IC 95% (1.103 ; 15.11)

La chance de presentar complejo sicca es cuatro veces mayor para los pacientes que consumen Enalapril como medicación concomitante que para los que no lo consumen.

Tabla V. Distribución de pacientes estudiados clasificados según si consumen el Enalapril y el valor del Test de Schirmer II

- **Ojo derecho** Test Chi-cuadrado: $X^2 = 0.107$ $p = 0.74$

Enalapril	Schirmer (ojo derecho)		Total
	Menor o igual 5	5 o más	
Si	4	7	11
No	42	48	90
Total	46	55	101

- **Ojo izquierdo** Test Exacto de Fisher: $p = 0.34$

Enalapril	Schirmer (ojo izquierdo)		Total
	Menor o igual 5	5 o más	
Si	3	8	11
No	41	49	90
Total	44	57	101

No existe asociación significativa entre el grado del Test de Schirmer II y el consumo de Enalapril (tanto para el ojo derecho como para el izquierdo).

Tabla VI. Distribución de pacientes estudiados clasificados según el consumo de Enalapril y el valor del Test Rosa de Bengala

- **Ojo derecho** Test Exacto de Fisher: $p = 0.53$

Enalapril	Rosa de Bengala (ojo derecho)		Total
	Menor 4	4 o más	
Si	5	6	11
No	52	38	90
Total	57	44	101

- **Ojo Izquierdo** Test Exacto de Fisher: $p = 1$

Enalapril	Rosa de Bengala (ojo izquierdo)		Total
	Menor 4	4 o más	
Si	5	6	11
No	38	52	90
Total	43	58	101

No existe asociación significativa entre el nivel del Test Rosa de Bengala y el consumo de Enalapril (tanto para el ojo derecho como para el izquierdo).

Tabla VII. Distribución de pacientes estudiados clasificados según el consumo de Enalapril y el valor del Test de But

- **Ojo derecho** Test Exacto de Fisher: $p = 1$

Enalapril	But (ojo derecho)		Total
	Menor a 10	10 o más	
Si	5	6	11
No	38	52	90
Total	43	58	101

- **Ojo Izquierdo** Test Exacto de Fisher: $p = 0.76$

Enalapril	But (ojo izquierdo)		Total
	Menor a 10	10 o más	
Si	4	7	11
No	38	52	90
Total	42	59	101

El grado del Test de But no está asociado en forma significativa al consumo de Enalapril (este resultado se observó en ambos ojos).

Tabla VIII. Distribución de pacientes estudiados clasificados según el consumo de Enalapril y el grado de la Biopsia Bulbar

- **Ojo derecho** Test Exacto de Fisher: $p = 0.59$

Enalapril	Biopsia Bulbar (ojo derecho)		Total
	Menor de 3	3 o más	
Si	11	0	11
No	82	8	90
Total	93	8	101

- **Ojo Izquierdo** Test Exacto de Fisher: $p = 0.59$

Enalapril	Biopsia Bulbar (ojo izquierdo)		Total
	Menor de 3	3 o más	
Si	11	0	11
No	82	8	90
Total	93	8	101

El grado de la Biopsia Bulbar no está relacionado significativamente con el consumo de Enalapril tanto para ojo derecho como para ojo izquierdo.

Tabla IX. Distribución de pacientes estudiados clasificados según el consumo de Enalapril y el grado de la Biopsia Tarsal

- **Ojo derecho** Test Exacto de Fisher: $p = 1$

Enalapril	Biopsia Tarsal (ojo derecho)		Total
	Menor a 3	3 o más	
Si	11	0	11
No	84	6	90
Total	95	6	101

- **Ojo Izquierdo** Test Exacto de Fisher: $p=1$

Enalapril	Biopsia Tarsal (ojo izquierdo)		Total
	Menor a 3	3 o más	
Si	11	0	11
No	86	3	89
Total	97	3	100

No existe asociación significativa entre el grado de la Biopsia Tarsal y el consumo de Enalapril (tanto para el ojo derecho como para el izquierdo).

DISCUSIÓN

El ojo seco es una patología de carácter multifactorial íntimamente relacionada con la edad y el sexo. Así lo muestra este estudio, en el cual de los 101 pacientes estudiados el 91% fueron mujeres, posmenopáusicas (M =55,9 DS 11,8 años)

El 29,7 % de los pacientes presentó como antecedente por lo menos un episodio de conjuntivitis infecciosa (keratoconjuntivitis sicca) que se debería a una alteración inmune por incompetencia de la barrera infecciosa. El 10% de los pacientes presentaban enfermedades autoinmunes y el 4% penfigoide que es 1000 veces más frecuente que en la población normal.

Los cuatro síntomas: sensación de arenilla en los ojos, sensación de ojo seco por más de tres meses, necesidad de sustitutos lagrimales (mas de tres veces por día) y la intolerancia al sol, fueron las variables mas asociadas a ojo seco.

Estos resultados coinciden en un 50 % con los obtenidos por Odden (3), donde reportan la sensación de cuerpo extraño e irritación como síntomas patognomónicos de ojo seco.

La xerostomía, la xeroftalmia y la xerodermia conforman lo que se ha dado a denominar complejo sicca. Este puede estar originado por un sinfín de patologías: síndrome de Sjögren, ingesta de medicamentos, alteración de estímulos neurovasculares (Lupus eritematoso sistémico, Esclerosis múltiple, DBT) etc. Considerando lo anterior podemos apreciar que la mayoría de las pacientes (77,2 %) presentó antecedente de boca seca. El 63,4 % presentó piel seca y el 43,6 % vagina seca.

Desde hace años la frecuencia observada en la asociación Enalapril/ojo seco ha llevado a asumir al fármaco como posible factor de riesgo para el complejo sicca.

De la población estudiada el 11% consumía habitualmente Enalapril como medicación antihipertensiva, el 7 % de los cuales presentó simultáneamente complejo sicca (P=0,04). Esto evidencia una chance de presentar complejo sicca cuatro veces mayor en los pacientes que consumen Enalapril que en los que no lo consumen (OR=4,08 IC 95%).

Por otro lado, un estudio de la University of Wisconsin, de Madison (Estados Unidos) mostró una disminución del riesgo de queratitis sicca en tratamientos antihipertensivos con IECA. La investigación realizada involucró a unas 2500 personas de edades comprendidas entre 48 y 91 años, los cuales no padecían ojo seco. A lo largo de 5 años de seguimiento 322 personas desarrollaron la patología y se observó que frente a un 13,9% de personas que padecieron queratitis sicca sólo fue afectado un 9,2% de los pacientes que seguían tratamiento con IECA. Por ello, los autores consideran que estos fármacos deben tener efecto protector por medio de sus efectos antiinflamatorios. (4)

Este trabajo no logró hallar correlación entre el consumo de IECA y la severidad de la patología obteniéndose valores de la asociación de Enalapril con los diferentes métodos diagnósticos poco significativos.

Esto deja el interrogante de saber si los resultados obtenidos se deben al fármaco o fueron mermados por el factor etario y el sexual.

CONCLUSIÓN

El análisis de los resultados obtenidos a través de los gráficos y las tablas demuestran el estrecho vínculo entre el ojo seco y la presencia de SS, así como la estrecha relación con la edad y el género de los pacientes.

Este estudio evidencia sin dudas el alto porcentaje de pacientes con ojo seco que toman Enalapril como medicación concomitante. No obstante el valor contundente de la droga, la carencia de otros estudios deja incertidumbres sobre el rol exacto del Enalapril en la patogenia de la enfermedad.

Quizás un futuro estudio de cohorte con mayor cantidad de pacientes debería arrojar datos más precisos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Doughty MJ, Found D, Ritcher D, Simpson T, Caffery B, Gordon R. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practice across Canada. *Optom Vis Sci* 1997; 74:624-631.
- 2- Albutz JM. Prevalence of dry eye subtypes in clinical optometric practice. *Optom Vis Sci* 2000; 77:357-363.
- 3-Oden NL, et al. Sensitivity and specificity of screening questionnaire for dry eye. *Adv Exp Med Biol.* 1998; 438:807-20.
- 4-Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I pueden prevenir el síndrome de queratitis sicca. *e-medicum.com* (revista en línea) 2004 (1 pantalla)
URL:<http://www.e-medicum.com/noticiasDeldia/busqueda.php?busqueda=sicca>
- 5-Murube J. Clasificación clínica del ojo seco. Murube J (ed): *Ojo seco_dry eye*. Madrid Tecnimedia edit. 1997;39-44.
- 6-Murube del Castillo J. Ojo seco _ mesa redonda del 73 congreso de la Sociedad Española de oftalmología Granada, 1997.
- 7-Murube J. Ojo seco. Quito- Ecuador. Tecnimedia Editorial, S.L. 1997.
- 8-Murube J. Benitez del Castillo Jm, Chen Zhuo L, Breta A, Rolando M. Triple clasificación de Madrid para el ojo seco. *Arch. Soc Esp. Oftalmol* 2001;76:205-206
- 9-Murube J. Simposio Internacional de Ojo Seco. Sao Pablo – Brasil. Medicopea, 1999
- 10-Lemp M. Report of the National Eye Institute/ Industry workshop on clinical trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995; 21:221-232.
- 11- Lemp MA. Epidemiology and classification of dry eye. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438:791-803.
- 12-Brewitt H, Sistani F. Dry eye disease: the scale of the problem. *Surv Ophthalmol* 2001;45:199-202.
- 13-IllaM, Marques del Cid, Verrisimo J. Alteraciones histológicas de la conjuntiva en el síndrome de Sjögren. *Arch.Soc. Española de Oftalmología* 1993;64(5):403-8.
- 14-Lambert Dw, Tabara KF. Dry eyes. En :smolin G, thoft RA. *The cornea*. 2 ed. Boston: Little, Brown, 1987;387-411.
- 15-Bjerrum KB. Test and symptoms in Keratoconjunctivitis sicca and their correlatum. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996; 74(5):436-41
- 16-Bawdowin C. Dry eye: an unexpected inflammatory disease. *Arch Soc Esp. Oftalmol* 2001;76:205-206.
- 17-Aguilar A. Ojo seco. URL:
www.ofthalmologos.org.ar/publicaciones/aguilar.html
- 18-Nelson JD. El ojo seco un dilema de diagnóstico o definición? *E-medicum* (revista en línea) 2004, 12 de diciembre(3 pantallas). URL:
<http://www.ofthamo.com/seo/2004/12dic04/02b.htm>