

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**Doxiciclina oral en dosis alta vs dosis baja para el tratamiento de la
disfunción de glándulas de Meibomio**

Por

Dr. Gerardo González Saldivar

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

Febrero, 2016

**Doxiciclina oral en dosis alta vs dosis baja para el tratamiento de la
disfunción de glándulas de Meibomio**



Dr. Med. Karim Mohamed Noriega
Director de tesis



Dr. Med. Jesús Mohamed Hamsho
Jefe del Departamento de Oftalmología y
Co-director de tesis



Dra. Med. Raquel Garza Guajardo
Subdirectora de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A Dios, por haberme regalado el don de la vida; por haberme dejado ganar esa primer carrera. Por ser mi fortaleza en mis momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de mucho aprendizaje, experiencia, felicidad y porque no, de grandes desafíos. Gracias por permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante en mi formación profesional.

A mis padres Gerardo y Gloria, que desde el momento en que nací e inclusive desde antes que eso, ya estaban buscando las formas de ofrecerme lo mejor. Gracias por su apoyo incondicional, sus sabios consejos, su eterno amor y ese característico “tú puedes”. Por su ayuda en los momentos más difíciles que he llegado a enfrentar. Ustedes fueron quienes supieron guiarme por el buen camino; quienes me enseñaron a no saber decir que no puedo, por darme la fuerza para seguir adelante y no renunciar ante los problemas que se presentaron en el camino, siempre me enseñaron a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni decaer en el intento. Gracias por esos regaños y lecciones que en un principio no entendía; pero ahora comprendo que siempre tuvieron la razón, simplemente ustedes estaban viendo mucho mas allá, de lo que yo me podía imaginar.

A mis hermanos Nena, Guille y porque no, René; que con su amor y eterno apoyo me han enseñado a salir adelante ante cualquier adversidad. Gracias por su paciencia, virtud que a mi me hace falta trabajar; por aguantar hasta mis regaños, gracias por preocuparse por su hermanito mayor. Gracias por compartir conmigo sus vidas y sus logros, pero sobre todo; gracias por estar a mi lado en otro momento tan importante en mi vida, los quiero.

A mis profesores, gracias a ellos por enseñarme, aconsejarme e instruirme en el camino del buen estudiante, por darme su apoyo y su comprensión en los momentos difíciles. Son parte de éste logro, ya que ustedes lo trabajaron y espero que su esfuerzo y empeño sea reflejado en esta tesis. Les agradezco por el apoyo, orientación y experiencia que me brindaron día con día pues ustedes me enseñaron que si quiero ser alguien importante en la vida tengo que triunfar como profesional, en la vida hay momentos fáciles y difíciles gracias a ustedes he logrado afrontar esos momentos difíciles con la frente en alto. Me enseñaron a volar en lo más alto, como una verdadera ÁGUILA.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jesús Mohamed Hamsho, por brindarme la oportunidad de formar parte de este grupo de oftalmólogos y hacerme sentir como parte de ésta gran familia desde hace ya más de 4 años.

Al Prof. Dr. Med. Karim Mohamed que gracias a su paciencia, enseñanzas, tenacidad y amistad, logró sacar lo mejor de mi y me guió a lo largo de todos estos años; gracias por hacer posible la realización de éste y otros trabajos.

A todos y cada uno de mis profesores, de quienes no solo aprendí oftalmología pero también lecciones de vida y valor. Gracias por su apoyo incondicional, su amabilidad, disponibilidad y la oportunidad de aprender lo mejor de cada uno de ustedes.

A mis compañeros quienes fueron mis hermanos durante este periodo en mi vida: Efri, Julius, Lili y Beto; gracias por hacer de éstos tres años un camino mas divertido. A Toli y Jero por sus enseñanzas, tolerancia y comprensión. A Male quien nos ayudó en los momentos difíciles de éste trabajo. Rubis, "Juang", Susy, Mariana, Abraham, Corral, Mara, Yara, Yunuen y Cepeda espero haberles podido enseñar lo mucho que yo aprendí de ustedes, y me recuerden con gusto como yo lo haré.

A mi razilla por todo el apoyo incondicional a lo largo de todos éstos años de amistad; sin titubeo, siempre a mi lado en todo momento, bueno o malo. A los tiernitos por ayudarme a pasar uno de los baches mas grandes en mi vida de la manera mas divertida.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN.	10
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.	13
3. ANTECEDENTES.	14
3.1. Disfunción de glándulas de Meibomio	14
3.2. Clasificación	16
3.3. Diagnóstico	17
3.4. Tratamiento	22
4. JUSTIFICACIÓN Y ORIGINALIDAD.	29
Capítulo III	
5. HIPÓTESIS.	30
6. HIPÓTESIS NULA	30
Capítulo IV	
7. OBJETIVOS.	31
7.1. Objetivo General	31
7.2. Objetivos Específicos	31
Capítulo V	
8. MATERIAL Y MÉTODOS.	32
8.1. Diseño Metodológico.	32
8.2. Tipo de Estudio	32

8.3. Población en Estudio.	32
8.4. Criterios de Inclusión.	32
8.5. Criterios de Exclusión.	32
8.6. Criterios de Eliminación.	33
9. Descripción del Diseño	33
10. Eventos de Interés y Diferentes Variables.	34
8.1. Métodos de Evaluación	35
11. Análisis Estadístico	37
Capítulo VI	
12. RESULTADOS.	39
Capítulo VII	
13. DISCUSIÓN.	43
Capítulo VIII	
14. CONCLUSIÓN.	44
Capítulo IX	
15. ANEXOS.	45
15.1 CARTA.	43
15.2 TABLAS.	46
Capítulo X	
16. BIBLIOGRAFÍA.	59
Capítulo XI	
17. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.	64

INDICE DE TABLAS

Tabla		Página
1.	Datos demográficos del total de pacientes	52
2.	Terapia convencional	53
3.	Resultados	54
3.	Expresibilidad	55
4.	Calidad de Meibium	55
2.	OSDI	55
3.	Síntomas de ojo seco.	56
4.	Efectos adversos gastro-intestinales.	57
5.	Medicamentos gastro-intestinales concomitantes.	58

INDICE DE ANEXOS

Anexo	Página
1. Carta 1- Comité de Ética y Comité de Investigación.	43
2. Hoja de verificación de procedimientos	51

LISTA DE ABREVIATURAS

Ant: Anterior

AO: Ambos ojos

AV: Agudeza visual

AVSC: Agudeza visual sin corrección

BSS: Solución salina balanceada

CA: Cámara anterior

Cx: Cirugía

DE: Desviación estándar

Dx: Diagnóstico

DGM: Disfunción de glándulas de Meibomio

AINES: Anti-inflamatorio no esteroideo

ITV: Intravítreo

MAVC: Mejor agudeza visual corregida

MM: Movimiento de manos

NPL: No percepción de luz

OD: Ojo derecho

OS: Ojo izquierdo

OSDI: Ocular surface disease index

PH: Pinhole (agujero estenopéico)

PIO: Presión intraocular

Post: Posterior

PPV: Vitrectomía pars plana

PL: Percepción de luz

Qx: Quirúrgico

CAPITULO I

1. RESUMEN

Gerardo González Saldivar

**Fecha de Obtención de Grado:
Febrero, 2016.**

**Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Medicina**

Título del Estudio:

Doxiciclina oral en dosis alta vs dosis baja para el tratamiento de la disfunción de glándulas de Meibomio.

Número de páginas: 64

**Candidato para el grado de
Especialidad en Oftalmología**

Área de Estudio: Ciencias de la Salud

Propósito, Objetivo y Método del Estudio:

El objetivo de la tesis es el demostrar que la dosis baja de doxiciclina oral (50mg/24hrs.) tiene el mismo efecto terapéutico, y una menor cantidad de efectos adversos que la dosis alta (200mg/24hrs) al tratar la disfunción de glándulas de Meibomio (DGM). La evaluación será a través de un estudio prospectivo evaluando la DGM a través de parámetros objetivos y subjetivos de la película lagrimal y la secreción de las glándulas de Meibomio, así como su repercusión en la calidad de vida de los pacientes.

Resultados:

Un total de 36 ojos diagnosticados con DGM mayor a grado 3 en alguno de los parámetros propuestos por el Comité Internacional de Glándulas de Meibomio, fueron evaluados en el periodo del marzo 2013 a septiembre del 2015. De los casos revisados, se encontró que la media de edad fue de 55.1 +/-12.9 años; se observó mas frecuentemente afectado el género femenino F: M 66%(24) vs 33%(12) (F:M; 2:1); y no existieron factores predisponentes para DGM con importancia estadísticamente significativa. Las variables que mostraron una mejoría estadísticamente significativa en las evaluaciones de manera longitudinal; comparando desde el inicio hasta el término del tratamiento fueron tres para el grupo de dosis baja: El tiempo de ruptura lagrimal

(TRL) con un cambio de 4.39 ± 2.68 a 7.13 ± 2.66 con $p=0.001$; tinción corneal con escala de OXFORD con un cambio de 1.82 ± 2.43 a 0.63 ± 1.49 con $p \leq 0.001$; y por último la prueba de Schirmer I con un cambio de 8.57 ± 4.31 a 11.79 ± 5.17 con $p \leq 0.001$. En el grupo de dosis alta, solamente fueron dos las variables que tuvieron cambios estadísticamente significativos; TRL con un cambio de 5.17 ± 1.65 a 8 ± 4.51 con $p=0.03$ y Schirmer I con un cambio de 11.67 ± 6.92 a 13.50 ± 2.81 con $p=0.001$. Al comparar los resultados entre los dos grupos; solamente el TRL y Schirmer I a la semana 6 mostraron una mejoría estadísticamente significativa con $p=0.04$ para las dos variables. El resto de las variables en el resto de las visitas no mostraron diferencia estadísticamente significativa. En relación a los síntomas de ojo seco se obtuvo una disminución estadísticamente significativa en la presencia de síntomas en todas las variables estudiadas con la excepción de dolor ocular, donde a pesar de haber disminuido en ambos grupos, no representó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.83$).

Con respecto a los efectos adversos gastrointestinales, así como los medicamentos empleados para su tratamiento; no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa comparando ambos grupos a lo largo de todo el estudio.

Conclusiones y Contribuciones:

Tras el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de por lo menos 12 semanas de 36 ojos de 18 pacientes con DGM con doxiciclina oral, en nuestro estudio se demostró que solamente el TRL y Schirmer I fueron las variables con mejoría estadísticamente significativas para ambos grupos de tratamiento y la tinción corneal de OXFORD solo demostró mejoría significancia en el grupo de dosis baja. Todos los síntomas clásicos de la DGM presentaron una mejoría estadísticamente significativa, excepto el dolor ocular. Por último, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en los efectos adversos a la doxiciclina o en el empleo de medicamentos para el control de éstos en ningún grupo.

En conclusión, en nuestro estudio se logra demostrar la similitud de la respuesta terapéutica y la seguridad del tratamiento de dosis baja de doxiciclina oral comparada con la dosis alta para el tratamiento de la DGM.

Dr. Med. Karim Mohamed Noriega
Profesor del Departamento de Oftalmología
Hospital Universitario "Dr. José E. González"
Facultad de Medicina, U.A.N.L.
Director de Tesis

CAPITULO II

2.1. INTRODUCCIÓN

La disfunción de glándulas de Meibomio (DGM) es la principal causa de ojo seco evaporativo. Las manifestaciones más comunes de ojo seco son: sensación de cuerpo extraño, ojo rojo, prurito, ardor, visión borrosa fluctuante y dolor ocular.¹ El tratamiento para el ojo seco se establece de una manera escalonada, comenzando por lagrimas artificiales y llegando hasta procedimientos quirúrgicos como colocación de tapones lagrimales. El uso de la doxiciclina oral como tratamiento para la DGM se ha justificado porque además de su función antimicrobiana, posee un efecto anti-inflamatorio, provocando de ésta manera una disminución en la producción de interleucinas y metaloproteinasas, las cuales son factores desencadenantes y agravantes de éste padecimiento.²

En el presente trabajo, se tratará de demostrar la no inferioridad de una dosis baja (50 mg/24Hrs.) de doxiciclina oral comparada con la dosis alta (200 mg/24Hrs) para el tratamiento de la DGM. A su vez, se tratará de demostrar una menor incidencia de efectos adversos relacionados al medicamento tales como: reflujo, pirosis, náusea o vómito y un mejor apego al tratamiento.

Se evaluaron pacientes con el diagnóstico de DGM mayor a grado 3 en alguno de los parámetros evaluados según la escala propuesta por el comité internacional en la disfunción de glándulas de Meibomio. Se evaluarán parámetros objetivos y subjetivos de DGM entre ellos osmolaridad, tiempo de ruptura lagrimal, shrimmer, escala de tinción corneal Oxford, expresibilidad,

calidad de meibium y cuestionario OSDI sobre síntomas y calidad de vida del paciente.

2.2. ANTECEDENTES

Disfunción de glándulas de Meibomio (DGM)

Blefaritis es una enfermedad crónica, inflamatoria y multifactorial que consiste en la inflamación del tejido que forma el párpado; además es una de las patologías más comunes en la práctica diaria de un oftalmólogo.³ Existen tres tipos de blefaritis; blefaritis anterior, cuando se afecta la parte más externa del párpado, que es donde nacen las pestañas; posterior, que es cuando se afecta la parte más interna del párpado, lugar donde se encuentran las glándulas de Meibomio; y por último, blefaritis mixta, cuando se afectan las dos porciones previamente mencionadas.⁴ Además de tener una amplia gama de manifestaciones, el tratamiento es complicado y muchas veces frustrante tanto para el médico, como para el paciente. La película lagrimal está compuesta por tres capas, la más interna es una capa de mucina, encargada de mantener la película lagrimal adosada a la superficie ocular y ésta es producida por las células caliciformes encontradas en la conjuntiva. La capa intermedia es la capa acuosa, responsable de mantener bien humectado al ojo así como de la aportación de nutrientes a la porción anterior de la cornea, ésta es producida por la glándula lagrimal principal y accesorias. Por último, la capa más externa que consiste de un componente oleoso o lipídico, su función es mantener la estabilidad y prevenir la pronta evaporación de la película lagrimal, ésta es

producida por las glándulas de Meibomio. Otros materiales adicionales a los previamente mencionados que se encuentran presentes en las lágrimas, serían un múltiple contenido de proteínas, enzimas e inmunoglobulinas cuya función es el prevenir y proteger ante determinadas enfermedades e infecciones que pudieran llegar a sufrir el globo ocular.⁵

Las glándulas de Meibomio, son las encargadas de secretar la porción lipídica de la lágrima, se encuentran tanto en el tarso superior como el inferior; aproximadamente 80 en cada ojo, teniendo un rol importante en su estabilidad.⁶ Cuando esta secreción se encuentra alterada, la lágrima se desestabiliza y los síntomas de ojo seco aparecen. La Disfunción de glándulas de Meibomio es una anomalía crónica y difusa de las glándulas de Meibomio caracterizada por la inflamación y obstrucción de la porción terminal de sus conductillos, al mismo tiempo se ven alteraciones en la cantidad y calidad de su secreción llamada meibium. La disfunción de glándulas de Meibomio es una de las causas más comunes de ojo seco evaporativo, inclusive algunos autores mencionan que es la causa número 1.⁶ La DGM puede ser causada por múltiples etiologías, entre éstas tenemos; causas hormonales, inflamatorias, infecciosas y relacionadas con la edad.⁷ Dentro de las manifestaciones más comunes que puede causar la DGM tenemos: ojo rojo, visión borrosa fluctuante, ardor, prurito, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, erosiones e inclusive defectos epiteliales y recientemente se añadió de manera objetiva el aumento en la osmolaridad lagrimal.⁸ Estos síntomas conllevan a un deterioro en la calidad de vida de un paciente con este padecimiento.

Clasificación

Hoy en día existe una clasificación para el ojo seco la cual lo divide en dos grandes grupos principalmente. Ojo seco causado por una deficiente producción de lágrima; el cual a su vez se divide en enfermedades relacionadas al síndrome de Sjogren primario o secundario (artritis reumatoide, lupus, esclerodermia, etc.) y enfermedades no relacionadas al síndrome de Sjogren, como obstrucciones del conducto lagrimal o enfermedades intrínsecas de la misma glándula lagrimal. Por otro lado, otro grande grupo cuya causa es la pronta evaporación de la película lagrimal; donde se encuentran problemas relacionados a la correcta función del párpado o a una deficiencia de la capa lipídica de la película lagrimal, siendo ésta última la causa más común.⁹

El término de DGM se considera apropiado para describir alteraciones funcionales de las glándulas de Meibomio. La DGM se puede clasificar según los cambios anatómicos, cambios fisiopatológicos o de acuerdo a la gravedad de la enfermedad.¹⁰ La clasificación de la DGM se divide en dos categorías basándose en la secreción de las glándulas; estados de baja secreción o estados de secreción elevada. Los estados de baja secreción a su vez se dividen en un grupo hipo-secretor u obstructivo. La DGM hipo-secretora describe una liberación reducida de la secreción lipídica debido a anomalías en las glándulas de Meibomio sin alguna obstrucción aparentemente notable; por otro lado se denomina obstructiva en caso que la obstrucción sea evidente, cicatrizal cuando los orificios se encuentran invertidos y no a la vista y no cicatrizal cuando los orificios permanecen en su posición normal. En los casos

de liberación elevada, la DGM se caracteriza con la presencia de una gran cantidad de lípidos en el borde del párpado, que se vuelven visibles al aplicar presión en el tarso durante el examen médico. Cualquiera sea la etiología, la DGM puede generar alteraciones de la película lagrimal causando síntomas de irritación ocular y ojo seco.¹¹

Diagnóstico

El diagnóstico de DGM es un diagnóstico meramente clínico; está basado en la demostración de anomalía en la anatomía o fisiología de las glándulas de Meibomio.¹² En sujetos sanos, las glándulas de Meibomio se encuentran dispuestas a intervalos regulares a lo largo de todo los márgenes palpebrales justo anterior a la unión mucocutánea. Ésta anatomía se puede perder debido a cambios por la edad, o cambios que se consideran signos clínicos de la DGM. La secreción lipídica de las glándulas de Meibomio, también conocida como *meibium*, es líquida y clara a temperatura corporal y es secretada para formar la parte más externa de la película lagrimal, su función es la de evitar la pronta evaporación de ésta. Esta capa se encuentra compuesta por una mezcla de colesterol, ésteres de colesterol, fosfolípidos con mezcla de pequeñas cantidades de triglicéridos e hidrocarburos; y tiene un grosor de 20 a 160 nm.¹²

Existen varias maneras para corroborar la calidad y la cantidad de la secreción de las glándulas de Meibomio. La cantidad de glándulas que se encuentran activamente secretando al realizar presión sobre el borde palpebral

se conoce como: expresibilidad.¹³ La expresibilidad se reporta de acuerdo al numero de glándulas que secretan al presionar las ocho glándulas centrales de cada párpado, independientemente de la calidad de ésta; se considera dentro de los límites normales aquellos párpados donde secreten por lo menos 4 de éstas.¹⁴ La calidad de la secreción se evalúa al observar el *meibium*. La secreción a una temperatura ambiente debe de ser clara; sin embargo al existir patología en las glándulas, no solo la cantidad de glándulas secretando se ve alterada; sino también la calidad de su secreción. La calidad de la secreción puede variar desde una secreción opaca, una secreción grumosa o en una forma tan espesa que tiene la apariencia de pasta de dientes.¹⁵

Otro método con reciente incorporación como método diagnóstico y con excelente aceptación, es la osmolaridd lagrimal; pues ha demostrado ser el método mas objetivo para el diagnóstico y seguimiento de la DGM.¹⁶ La osmolaridad lagrimal indica el balance y concentración de partículas en la película lagrimal. La medición de las partículas se basa en el método de la electro-impedancia lo cual permite calcular la osmolaridad lagrimal de una manera rápida, eficaz y precisa. Los valores menores a 308mg/dl se consideran dentro de los límites normales, valores superiores a estos sugieren el diagnóstico de ojo seco evaporativo.

El diagnostico de DGM es meramente clínico y se puede categorizar en 4 grandes grupos:

I.- DGM asintomática.

II.- DGM con daño en la superficie ocular.

III.- DGM con ojo seco evaporativo.

IV.- DGM asociado a otras patologías oftálmicas.

I.- DGM asintomática

Aun y que la DGM es una entidad sintomatológica, cursa como muchas otras patologías con una periodo pre-clínico o asintomático; estados en el cual su presencia o cuadro clínico puede no ser tan clásico para su diagnóstico. En éstas etapas la expresibilidad y la calidad del meibium ya se observan disminuidas o ausentes. Al progresar, la DGM comienza a ser sintomática y los datos clínicos característicos de ésta comienzan a aparecer (telangiectasisas, obstrucción de glándulas, blefaritis posterior etc.) Es de suma importancia tratar de diagnosticar la DGM en etapas pre-clínicas pues el tratamiento es relativamente sencillo y podría evitarse su progresión.

II.- DGM sintomática

Existen datos objetivos y subjetivos para el diagnóstico de DGM, los síntomas característico son una peculiaridad fundamental de ésta patología. Los síntomas característicos de la DGM se consideran:

I.- Ojo Rojo.

II.- Sensación de ojo Seco.

III.- Sensación de cuerpo extraño.

IV.- Prurito.

V.- Ardor.

VI.- Visión borrosa fluctuante.

Los datos mas característicos y constantemente encontrados en los pacientes con DGM sintomática, son: síntomas clásicos (previamente mencionados), daño en la superficie ocular, inestabilidad de la película lagrimal e hiper-osmolaridad lagrimal.²² Por otro lado, los signos, o hallazgos clínicos de la DGM son: pérdida de las glándulas de Meibomio, alteraciones en la secreción del *meibium*, y cambios en la morfología de las glándulas de Meibomio y el margen palpebral. La pérdida de las glándulas de Meibomio o pérdida de tejido acinar de éstas puede ser detectado y demostrado a través de la meibografía, en donde son expuestas por transiluminación a través de los párpados evertidos. La pérdida de estas estructuras puede estar relacionada con la edad, factores de estrés oxidativo o problemas cicatrizales. Las alteraciones del *meibium* se demuestran al aplicar presión sobre el borde palpebral; en condiciones normales el meibium es de color claro, sin embargo, puede variar desde una secreción opaca, viscoso-granular o hasta ser suficientemente espeso que secreta en forma de pasta de dientes.

III.- DGM con ojo seco evaporativo.

La DGM altera la cantidad y la calidad del *meibium*, lo cual disminuye la cantidad y calidad de la capa lipídica de la película lagrimal; haciendo que ésta se encuentre desestabilizada. La desestabilización de la película lagrimal, hace que exista una pronta evaporación de ésta lo cual desencadena la sintomatología clásica de la DGM, la cual en éste caso en específico se relaciona con datos de ojo seco evaporativo; como lo son la disminución del tiempo de ruptura lagrimal y la hiper-osmolaridad.

IV.- DGM asociado a otras patologías oftálmicas.

También conocido como DGM cicatrizal, pues muy comúnmente se encuentra asociado a conjuntivitis cicatrízales (tracoma, eritema multiforme, pénfigo etc.). En éste caso, tejido conectivo o la submucosa crean un tejido cicatrizal que lleva a estrechez de los conductillos terminales de las glándulas de Meibomio. Se caracteriza por tener los conductillos elevados o en forma de montículos causados por el proceso cicatrizal. Ésta condición es la de peor pronostico, pues los cambios funcionales y estructurales son irreversibles.

La forma correcta para abordar un paciente que se presente con datos clínicos de ojo seco que apoyarían el diagnóstico de DGM serían:

- 1.- Cuestionario de síntomas.
- 2.- Calcular el índice de parpadeo.
- 3.- Medición del menisco lagrimal.
- 4.- Medición de la osmolaridad lagrimal.
- 5.- Tinción con fluoresceína
 - 5a.- Tiempo de ruptura lagrimal.
 - 5b.- Tinción corneal.
- 6.- Prueba de Schirmer.
- 7.- Expresibilidad de glándulas de Meibomio.
- 8.- Calidad de *Meibium*.

Tratamiento

El tratamiento de la DGM es complicado e inclusive puede llegar a ser fastidioso para el oftalmólogo como para el paciente; pues implica mucha cooperación de parte de éste para aliviar los síntomas. Aun y que existen recomendaciones generales para el tratamiento de la DGM, existen diferencias significativas en los patrones de practica a través de todo el mundo, en parte por la gran diversidad de opciones terapéuticas que existen hoy en día.

El tratamiento de la DGM varia mucho entre oftalmólogos, en parte por el hecho de que ésta patología es sub- diagnosticada así como por el característico mal apego al tratamiento y mal seguimiento de los pacientes.¹⁵ El tratamiento va encaminado a la mejoría de los síntomas de ojo seco; como masajes y aseo del área palpebral, lubricantes oculares, , antiinflamatorios o esteroides tópicos, antibióticos tópicos, entre otros.¹⁵ Si la sintomatología y manifestaciones llegan a ser severas, el empleo de medicamentos sistémicos o inclusive procedimientos quirúrgicos son opciones terapéuticas. El tratamiento de la DGM se emplea de una manera escalonada; hasta llegar a aquel medicamento o procedimiento que alivie los síntomas que pueden ser causados por el ojo seco.

I. Masaje y aseo palpebral acompañado de Fomentos calientes.

La higiene palpebral es considerada la piedra angular de el tratamiento para la DGM; generalmente se compone de dos actividades distintas, aplicación

de calor directo a los párpados, así como masaje mecánico al borde palpebral.²¹

la. Masaje y aseo palpebral

El masaje mecánico del borde palpebral frecuentemente es recomendado posterior a la aplicación de compresas calientes en los párpados para el tratamiento de la DGM. El empleo de una técnica correcta para el masaje mecánico es esencial para la obtención de mejorías sintomatológicas. Se recomienda una correcta demostración y entendimiento por parte del paciente en caso de ser necesario. Se debe explicar la zona correcta donde debe de ser aplicada la presión, borde palpebral, la fuerza que debe aplicarse, y diferentes objetos que pueden emplearse (nudillo, yema del dedo, cotonetes etc.) esto con el fin de obtener los mejores resultados posibles.

lb. Compresas calientes

Se ha demostrado que la secreción de las glándulas de Meibomio se ve significativamente reducida en los pacientes con DGM. La secreción de éstas puede hacerse menos espesa con la aplicación de calor directo. La temperatura ideal es a 40°C sin embargo se ha demostrado mejoría desde los 32-35°C en pacientes con DGM obstructiva. El mecanismo de acción es que a través de el calor, la secreción lipídica de las glándulas de Meibomio se hace menos espesa (compuesta por materiales lipídicos) y facilita su salida por los orificios glandulares.

Es considerado la primera línea de tratamiento, sin embargo la mala estandarización de la técnica y la forma empleada por los pacientes, pueden hacer de ésta técnica la obtención de resultados muy variables. El uso de

compresas calientes por 5 minutos dos veces al día aumenta hasta en un 80% la capa lipídica de la película lagrimal

A pesar de la mala estandarización de técnicas y la incertidumbre del apego al tratamiento por parte de los pacientes, la higiene palpebral es ampliamente usada como la técnica de primera línea con obtención de resultados benéficos en la mayoría de los estudios.

II. Lubricantes oculares.

Entender el rol de los lubricantes oculares, también conocidos como lágrimas artificiales en el papel de la DGM requiere una pequeña explicación del pato-fisiología de ésta entidad. Aun y que la deficiencia de lágrima no es el mecanismo pato-fisiológico de ésta patología, es un factor concomitante. Como hemos mencionado previamente, DGM es una entidad sumamente sub-diagnosticada y mal tratada por la comunidad de oftalmólogos a nivel mundial. Un aumento en la evaporación de la película lagrimal junto a la deficiente producción de lágrima hacen que la osmolaridad lagrimal aumente, el cual se cree es el mecanismo central de la pato-fisiología. Al incrementar el volumen lagrimal, reduce la osmolaridad así como la fricción entre la conjuntiva tarsal y el epitelio corneal. El uso de lubricantes oculares limpia la superficie ocular de toxinas y residuos lo cual disminuye la concentración de factores pro-inflamatorios, rompiendo así el ciclo vicioso positivo. Aun en la ausencia de evidencia científica contundente, el empleo de lubricantes oculares es ampliamente empleado para el tratamiento de la DGM. Existe controversia en el uso de lubricantes con conservadores o sin éstos como primera línea, en

general si se utilizan menos de 6 gotas diarias no hay riesgo de toxicidad corneal por éstos, si se emplean mas de 6 veces se recomienda el uso de lubricantes libres de conservadores. En cuanto a su permanencia en la película lagrimal, los ungüentos a base de petrolato, son los de mayor duración; seguidos los geles a base de agua y por último lubricantes oculares en gotas.

III. Antibióticos tópicos.

El rol de las de las bacterias en la pato-fisiología de la DGM es incierto al igual que el papel que tiene la flora bacteriana normal en el margen palpebral, lo que pone en incertidumbre el papel que pueden desempeñar los antibióticos tópicos en el tratamiento de la DGM. No existe evidencia de que la pato-fisiología primaria de la DGM sea secundario a una infección. Sin embargo, las bacterias pueden tener un efecto directo e indirecto en la superficie ocular y la función de las glándulas de Meibomio. Efectos directos en la producción de productos bacterianos tóxicos e indirectos a través de las metaloproteinasas y otros factores pro-inflamatorios. Existen estudios que demuestran una colonización excesiva de los párpados en sujetos con blefaritis anterior, *staphylococcus epidermidis* y *staphylococcus aureus* siendo las bacterias mas comúnmente asociadas. Para que un antibiótico sea efectivo debe de ir dirigido contra las bacterias previamente mencionadas; además de su efecto como antibiótico, la mayoría de los antibióticos empleados poseen un efecto inmunomodulador y anti-inflamatorio, con la disminución de citoquinas y factores pro-inflamatorios; algunos de los agentes más comúnmente empleados son:

Bacitracin.

Fluorquinolonas

Ácido Fusidico

Macrólidos

Metronidazol

IV. Esteroides tópicos.

Existe una gran controversia sobre el rol que desempeñan los esteroides tópicos en el tratamiento de la DGM, pues la inflamación puede o no estar presente en ésta entidad. El valor clínico de controlar la inflamación crónica de ésta patología es obvia, sin embargo las ya muy conocidas complicaciones por el uso de esteroides de manera crónica (glaucoma, catarata etc.) puede hacer de éstos potenciales complicaciones. Su empleo debe de restringirse a periodos de inflamación aguda o para manejar complicaciones inflamatorias. No existen estudios que justifiquen o apoyen el uso continuo y prolongado de esteroides o la combinación de esteroides/antibiótico como tratamiento.

V. Ácidos grasos esenciales.

Suplementos alimenticios con omega 3 han adquirido reciente interés como tratamiento coadyuvante para la DGM. Existen estudios que demuestran que el uso de suplementos o incremento en la dieta de omega 3 reduce los síntomas causados por DGM.

VI. Antibióticos sistémicos.

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos desarrollados en 1948 como primera línea para el tratamiento de la rosácea cutánea. El empleo de ése

antibiótico es por su potente efecto anti-inflamatorio y sus propiedades para regular las propiedades lipídicas más que por su efecto como antibiótico en sí. A las dosis empleadas en la actualidad para rosácea y DGM sus efectos antimicrobianos son limitados. El empleo de doxiciclina o minociclina ha demostrado mejores efectos a menores dosis que otras tetraciclinas, sin embargo, doxiciclina logra concentraciones lagrimales más altas que la minociclina, por eso su preferencia para el tratamiento de la DGM.

Además de sus efectos ya conocidos de anti-inflamatoria e inmunomoduladora, el mecanismo de acción de las tetraciclinas es inhibiendo la actividad de la lipasa, y de ésta manera reducen la producción de ácidos grasos dañinos. Los ácidos grasos desestabilizan la capa lipídica de la película lagrimal promoviendo así la inflamación. Los mecanismos anti-inflamatorios son principalmente inhibiendo la formación de metaloproteinasas (MMP2 y MMP9) así como de las interleucinas (1a y 1b).

Los efectos clínicos de las tetraciclinas han sido reportados como eficaces en múltiples estudios, especialmente en aquellos pacientes que se acompañan de rosácea; por otro lado, la mayoría de los estudios no fue comparado contra placebo, randomizados o aleatorizados. Los efectos adversos son generalmente bien tolerados y los más comunes son diarrea, náusea, cefalea, gastritis, foto-sensibilidad y candidiasis.

Por último, las dosis empleadas son consideradas sub-antimicrobianas y existen protocolos en las cuales varía desde 50mg a 200mg cada 24 horas para la doxiciclina y de 250mg a 1g cada 24 horas para otras tetraciclinas. Por lo cual no existe un lineamiento claro sobre que dosis emplear.

VI. Opciones quirúrgicas.

El empleo de opciones quirúrgicas es más que todo para complicaciones secundarias a la DGM. La corrección de la posición palpebral al igual que de las conjuntivocalasias ha demostrado mejorar el control en el tratamiento, al mejorar la función de válvula del párpado. Recientemente se ha empleado la dilatación intra-ductal de las glándulas con resultados favorables pero por un tiempo muy limitado, se requiere de más estudios para la aprobación de esta técnica como tratamiento.

2.3. JUSTIFICACIÓN Y ORIGINALIDAD

Existen artículos sobre el efecto benéfico de la doxiciclina oral para el tratamiento de la DGM, incluso comparándola contra algunas otras tetraciclinas¹⁶, sin embargo, la dosis y duración del tratamiento no sigue ningún lineamiento específico. Existen estudios que sugieren que una dosis baja de doxiciclina oral (50mg/24hr) es suficiente para tratar la DGM, con la ventaja de sufrir menos efectos colaterales.¹⁷ Sin embargo, estos estudios son por un corto seguimiento (1 mes). Nuestro estudio propone comparar una dosis baja (50mg/24hrs) contra una dosis alta (200mg/24hrs) de doxiciclina oral, con un seguimiento a largo plazo (18 semanas). Esto con el fin de valorar la eficacia de las dosis empleadas, los efectos adversos causados por el medicamento, el apego al tratamiento, así como las recaídas de los pacientes en éste tiempo.

CAPITULO III

3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La doxiciclina oral a dosis bajas (50mg/24Hrs) SI es igual de efectiva que las dosis altas (200mg/24Hrs) para el tratamiento de la disfunción de glándulas de Meibomio, SI tiene un menor índice de eventos adversos.

3.2 HIPOTESIS NULA

La doxiciclina oral a dosis bajas (50mg/24Hrs) NO es igual de efectiva que las dosis altas (200mg/24Hrs) para el tratamiento de la disfunción de glándulas de Meibomio, NO tiene un menor índice de eventos adversos.

CAPITULO IV

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar si la dosis baja de doxiciclina oral (50mg/24 Hrs) tiene el mismo efecto terapéutico y es más segura que la dosis alta (200mg/24hrs) en el tratamiento de la disfunción de glándulas de Meibomio (DGM) en un seguimiento a largo plazo.

Objetivos específicos

1.- Conocer si la dosis baja de doxiciclina oral induce menos efectos adversos que la dosis alta.

2.- Identificar si la dosis baja de doxiciclina oral facilita el apego al tratamiento en comparación con la dosis alta.

3.- Identificar si la doxiciclina oral produce una mejoría a largo plazo en las siguientes variables para la evaluación de la DGM y si dicha mejoría es igual con dosis alta y dosis baja de doxiciclina oral.

- Schirmer I con anestesia.
- Tiempo de ruptura lagrimal
- Osmolaridad lagrimal
- Encuesta de calidad de vida: OSDI
- Tinción corneal con escala Oxford
- Alteraciones anatómicas en borde palpebral y conjuntiva incluyendo grado de DGM, expresibilidad y calidad de meibium (secreción de las glándulas de Meibomio).
- Agudeza Visual.

CAPÍTULO V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

A.- Diseño metodológico del estudio

Prospectivo, Longitudinal, Randomizado, No ciego, No inferioridad.

B.- Tipo de estudio:

Ensayo clínico, Comparativo y experimental.

C.- Población de estudio:

Pacientes con DGM grado ≥ 3 .

Crterios de Inclusión:

Pacientes con diagnóstico de DGM grado ≥ 3 (DEWS) en al menos uno de los parámetros incluidos a continuación:

- 1) Sintomatología de ojo seco: La mitad del tiempo.
- 2) Schirmer: <7 - >5 .
- 3) Tiempo de ruptura lagrimal: <5 - >3 .
- 4) Osmolaridad lagrimal: >308 - <313 .
- 5) Refractarios a tratamiento convencional.
- 6) OSDI: 13 - 22.
- 7) Tinción corneal con escala de Oxford: Grado II (Moderado).
- 8) Expresibilidad: <4 .
- 9) Calidad de Meibium: Opaca.

Crterios de Exclusión:

- 1) Pacientes menores de 18 años.
- 2) Paciente embarazada, con planes de embarazarse o que se encuentre en algún método de planificación familiar.

3) Pacientes con un grado de DGM < 3.

Criterios de Eliminación:

1) Paciente que no acuda a las visitas de seguimiento.

D.- Descripción del diseño:

Los pacientes se reclutarán en la policlínica del departamento de oftalmología. Son pacientes con ojo seco y blefaritis en quienes se les hace el diagnóstico de DGM y se clasifican en al menos grado 3 en cualquiera de los parámetros ya mencionados, se verificará que cumplan con todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. Al paciente se le explica su situación y se le invitará a participar en éste protocolo de investigación. Al aceptar participar en el protocolo, el paciente firmará el consentimiento informado. En la visita basal (semana -2) se hacen las medidas correspondientes y se estadifica la DGM en un grado de severidad según el international workshop of DGM. Las evaluaciones en la visita basal incluye: mejor agudeza visual corregida, Schirmer I con anestesia, osmolaridad lagrimal, tiempo de ruptura lagrimal, encuestas de calidad de vida (OSDI), tinción corneal (Escala de Oxford), alteraciones anatómicas en el borde palpebral y córnea incluyendo grado de DGM y calidad del meibum (según el international workshop de DGM). Se ajustará el tratamiento para que así todos los pacientes inicien con un curso de trazidex (gotas c/8 Hrs) por 2 semanas y lágrima artificial (4-6 gotas al día) por 2 semanas (Lagricel, arteleac rebalance, siytane ultra, optive o refresh), masajes palpebrales, fomentos calientes y aseo palpebral 2 veces al día. Exploración del segmento anterior y fondo de ojo se hará en esta visita.

La segunda visita (semana 0), se volverán a realizar todas las evaluaciones y se define si el paciente continua en un grado de DGM 3 o más. Si el paciente mejora a un grado de DGM < 3, no se aleatorizará y se le dará seguimiento igual por 6 meses. El paciente continuará con tratamiento conservador y se suspende trazidex gotas. Los pacientes que después de éstas dos semanas de tratamiento con esteroide tópico y tratamiento conservador tradicional continúen con un grado de DGM nivel 3 o más en al menos una de las variables serán aleatorizados para ingresar ya sea al grupo 1 (dosis baja de doxiciclina oral, 50mg/Día) o grupo 2 (dosis alta de doxiciclina oral, 200mg/Día) donde iniciarán doxiciclina oral a la dosis establecida. Se llevarán acabo visitas subsecuentes en las semanas 6, 12, y 18 donde se realizarán las mismas evaluaciones. Si los pacientes desarrollan algún tipo de intolerancia o evento adverso asociado al uso de doxiciclina, el paciente se cambiará del grupo de dosis alta al grupo de dosis baja. Si alguno desarrolla intolerancia en del grupo de dosis baja, pasará al grupo de tratamiento convencional.

E.- Definir el evento de interés y diferentes variables:

Mejoría estadísticamente significativa en cualquiera de las siguientes variables dentro del mismo grupo:

- 1) Sintomatología de ojo seco.
- 2) Schirmer
- 3) Tiempo de ruptura lagrimal
- 4) Osmolaridad lagrimal
- 5) Refractarios a tratamiento convencional

- 6) OSDI.
- 7) Tinción corneal con escala de Oxford.
- 8) Expresibilidad.
- 9) Calidad de Meibium.

Mejoría NO estadísticamente significativa en cualquiera de las siguientes variables entre los dos grupos (Dosis alta Vs. Dosis baja):

- 1) Sintomatología de ojo seco.
- 2) Schirmer
- 3) Tiempo de ruptura lagrimal
- 4) Osmolaridad lagrimal
- 5) Refractarios a tratamiento convencional
- 6) OSDI.
- 7) Tinción corneal con escala de Oxford.
- 8) Expresibilidad.
- 9) Calidad de Meibium.

F.- Métodos de Evaluación:

1.- Medición de agudeza visual- sin corrección, con agujero estenopeico y mejor agudeza visual corregida con cartilla de Snellen.

2.- Valoración de segmento anterior- Asistido con lámpara de hendidura utilizando una hoja de evaluación sistematizada para descripción general de los hallazgos en el borde palpebral, conjuntiva, córnea, cámara anterior, iris y cristalino. Lo que permite medir las alteraciones anatómicas en el borde

palpebral y cornea, incluyendo grado de DGM, expresibilidad y calidad de Meibium. (según el international workshop on MGD)

3.- Toma de presión intraocular- con tonómetro de aplanamiento Goldmann.

4.- Valoración de segmento posterior- Asistido con lámpara de hendidura y lupa de 90D Volk.

5.- Schirmer I con anestesia (Producción basal de lágrima)- Se aplicarán gotas oftálmicas anestésicas con el fin de prevenir el lagrimeo reflejo causado por las tirillas de papel y así obtener solo la producción basal de la lágrima. Se colocara una tira especial de papel filtro graduada en milímetros la cual se colocará dentro del párpado inferior en el tercio externo. Ambos ojos se examinaran al mismo tiempo. Los ojos se cerraran suavemente durante 5 minutos. A los 5 minutos se retira el papel filtro y se documenta la cantidad de milímetros que se humedecieron en el papel filtro con lágrima en cada ojo.

6.- Tiempo de ruptura lagrimal- Se coloca al paciente en la lámpara de hendidura y se coloca en filtro de azul de cobalto. Se tiñe la película lagrimal con fluoresceína en la conjuntiva palpebral inferior. Se contarán la cantidad de segundos que transcurren desde un parpadeo hasta que aparezcan las primeras manchas de sequedad corneal. Ésta mancha será de color negro debido a la ausencia de fluoresceína mientras que la película lagrimal permanecerá teñida fuera del área de ruptura lagrimal. Se repetirá esta prueba 3 veces en cada ojo, porque una sola medición puede resultar falsamente alterada. El promedio de éstas tres tomas será el que se tomara como resultado.

7.- Osmolaridad Lagrimal- Por medio de TearLab Osmolarity de manera automática y medida por termo-impedancia eléctrica nos arrojará un valor numérico de osmolaridad lagrimal para cada ojo.

8.- OSDI- Se realizará encuesta que consta de 12 reactivos donde se evalúa la incapacidad o discapacidad que ocasiona la DGM en las actividades de su vida diaria.

9.- Medición de la tinción corneal con escala de OXFORD- _Se pondrá un colorante (fluoresceína) a la película lagrimal la cual se evalúa con luz azul de cobalto en la lámpara de hendidura para ver la cantidad y distribución de erosiones corneales y conjuntivales; se comparará con una escala predeterminada (OXFORD) y se determinará el grado de afección de éstas.

10.- Nivel de DGM- Según la categorización por el International Workshop of MGD.

11.- Cuestionario sobre síntomas gastrointestinales- Se realizará preguntas intencionadas y dirigidas sobre los efectos adversos ms comúnmente causados por la doxiciclina.

F.- Análisis estadístico:

Se realizó análisis estadístico con software de Excel 2013 y SPSS Statistics 20. Se realiza comparación entre los dos grupos de estudio mediante Prueba de T de student para muestras independientes para comparar dosis alta contra dosis baja. Para comparar la respuesta al tratamiento a través del tiempo se realizó prueba de ANOVA de un factor para comparar mas de dos grupos en las variables numéricas obtenidas (AVSC, MAVC, TRL, mOsm, Oxford,

Estesiometría, Schirmer y OSDI) y corrección de Bonferroni para comparación entre grupos. Se realizó test de Chi cuadrada para variables categóricas (Hiperemia, Expresibilidad, Meibum, antecedentes, variables demográficas y exploración de segmento anterior).

CAPÍTULO VI

6. RESULTADOS

En un periodo de dos años (Marzo 2013- Septiembre 2015) se incluyeron 76 ojos de 38 pacientes. Se excluyeron 4 ojos de 2 pacientes antes de realizar las evaluaciones por motivos personales de los pacientes, éstos 4 ojos no se incluyeron en ningún resultado mostrado.

Se analizaron 72 ojos de 36 pacientes en su visita de la semana -2 y visita basal. Para el análisis de la semana 6 se incluyeron 48 ojos de 24 pacientes; para el análisis de la semana 12 se incluyeron 36 ojos de 18 pacientes; para el análisis de la semana 18 se incluyeron 24 ojos de 12 pacientes. Los demás sujetos fueron pérdidas de seguimiento debido a que decían haber tenido una mejoría y decidían retirarse del estudio.

Los 72 ojos analizados en la semana -2 iniciaron un periodo de dos semanas con esteroide/antibiótico tópico tres veces al día; acompañado de lágrima artificial 4 a 6 veces al día, y masajes, aseo y fomentos calientes del área palpebral dos veces al día. Al término de éstas dos semanas, se hizo la evaluación basal y se randomizaron para recibir ya sea una dosis alta (200mg/24hrs.) o una dosis baja (50mg/24hrs) de doxiciclina oral. Se incluyeron un total de 24 ojos (61%) con una dosis baja y 12 ojos (39%) con dosis alta.

Los datos demográficos se presentan a detalle de la tabla 1, se muestran tanto para los pacientes que llegaron a la semana basal como a la semana 12. El género femenino 65% (n= 25) fue mucho mas frecuentemente afectado que el género masculino 34% (n= 13) tanto en el corte de la semana basal como a

la semana 12 (33%(10) hombres y 66%(26) Mujeres). La edad media \pm DE para la visita basal y semana 12 fue que de 55.1 ± 12.9 y 56.3 ± 11.2 años respectivamente. En los antecedentes personales predisponentes para DGM se encontró diagnóstico previo de ojo seco en 15.4% (n=8) y rosácea ocular o cutánea en un 5.8% (n=3). En ninguno de los casos se encontró diagnóstico previo de síndrome de Sjögren, alergias o haber sido sometidos a cirugía refractivas (LASIK). Entre los tratamientos más comúnmente empleados en los últimos 3 meses destacaron las lágrimas artificiales 42.7%(n=16), ungüentos oculares 10.5%(n=4), antibiótico o esteroide tópico 7.8%(n=3) y la isotretinoína en un 2.6%(n=1). A la exploración en la lámpara de hendidura, se encontraron algunos hallazgos clínicos sugerentes de ojo seco crónico como simblefaron en un 5.2%(n=2), así como pterigión o cicatriz corneal con 10.4% (n=4) y 4.1%(n=3) respectivamente. Ninguno de los antecedentes o factores predisponentes para DGM u ojo seco previamente mencionados resultaron ser estadísticamente diferente entre los grupos de dosis alta o dosis baja de doxiciclina oral.

En la tabla 2, se muestra la respuesta al tratamiento convencional previamente mencionado, por dos semanas. Se muestra que las únicas variables que lograron tener una mejoría estadísticamente significativa fueron la prueba de Schirmer I mostrando valores promedio Semana -2 y basal de 9.9 ± 5.7 y 13.50 ± 2.81 respectivamente ($p= 0.001$); tinción corneal con escala OXFORD con valores promedio semana -2 y basales de 2.29 ± 2.7 y 1.46 ± 2.1

respectivamente ($p=0.001$); y por último TRL con valores promedio de semana - 2 y basales de 4.51 ± 2.2 y 5.90 ± 2.6 respectivamente ($p=0.001$). El resto de las variables mostro una tendencia a la mejoría al cabo de dos semanas, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en ninguna variable.

En la tabla 3 se muestran los cambios en los parámetros de ojo seco después de 12 semanas de uso de dosis alta (200mg/24hrs.) y dosis baja (50mg/24hrs.) de doxiciclina oral y se comparan los resultados entre ambos grupos. Se hicieron comparaciones longitudinales; a lo largo de todo el tratamiento, así como transversales comparando grupo de dosis alta contra dosis baja en cada visita. En los pacientes que recibieron dosis alta de doxiciclina; las únicas variables que mostraron tener una mejoría estadísticamente significativa fueron la prueba de Schirmer I mostrando valores promedio basal y de semana 12 de 11.67 ± 6.92 y 13.50 ± 2.81 respectivamente ($p= 0.001$) y el TRL mostrando valores promedio basal y de semana 12 de 5.17 ± 1.6 y 8 ± 4.51 respectivamente ($p=0.03$). En el grupo de dosis baja; fueron tres las variables que mejoraron significativamente, tinción corneal con escala OXFORD con valores promedio basales y de semana 12 de 1.82 ± 2.43 y 0.63 ± 1.49 respectivamente ($p= <0.001$); TRL con valores promedio basales y de semana 12 de 4.39 ± 2.68 y 7.13 ± 2.66 respectivamente ($p=0.001$) y Schirmer I con valores promedio basales y de semana 12 de 8.57 ± 4.31 y 11.79 ± 5.17 respectivamente ($p <0.001$). El resto de las variables mostro una tendencia a la mejoría al final del tratamiento tanto con dosis alta como con dosis baja. Sin

embargo, al comparar la respuesta terapéutica con dosis alta y dosis baja no se encontró diferencias significativas en ninguna variable.

En la tabla 4 y 5 se exponen los cambios en la expresibilidad y la calidad del meibium. No se obtuvo una disminución estadísticamente significativa en ninguna de las variables estudiadas; ni de manera longitudinal ni comparando dosis alta contra dosis baja en cada visita. Sin embargo, tanto con dosis alta como con dosis baja todas las variables mostraron una tendencia a la mejoría al final del tratamiento. Al comparar la respuesta terapéutica con dosis alta y dosis baja no se encontraron diferencias significativas en ninguna variable.

En la tabla 6 se muestran los cambios en la encuesta OSDI. Se divide en las tres secciones de las cuales esta compuesta ésta encuesta. Se obtuvo una disminución en la calificación en todas las secciones y en el total de la encuesta para ambos grupos. Sin embargo, estos cambios no llegaron a ser estadísticamente significativos para ninguna de las variables; ni de manera longitudinal ni comparando los dos grupos entre sí.

En la tabla 7 se expone la presencia de los síntomas de ojo seco más comunes. Se obtuvo una disminución estadísticamente significativa en la presencia de síntomas de ojo seco en todas las variables estudiadas con la excepción de dolor ocular para los dos grupos con $p=0.83$ para dosis alta y $p=0.05$ para dosis baja; $p=0.17$ para ardor en el grupo de dosis alta y por último $p=0.43$ para visión borrosa fluctuante en el grupo de dosis baja. Si comparamos

diferencias en la reducción de todos síntomas entre los dos grupos, no se encontraron diferencias significativas.

En las tablas 8 y 9 se exponen resultados sobre los efectos adversos gastrointestinales y el uso de medicamentos para el tratamiento de éstos. No se observa aumentó significativo de síntomas gastrointestinales ni de la necesidad de emplear algún medicamento para el tratamiento de síntomas gastrointestinales para ninguno de los dos grupos a lo largo de todo el protocolo ni diferencia estadística en la presencia de los mismos entre los dos grupos. Por lo que se puede considerar que los síntomas gastrointestinales son similares en ambos grupos de tratamiento.

CAPÍTULO VII

7. DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que el TRL, la prueba de Schirmer I y la tinción corneal de OXFORD fueron las únicas variables que mostraron una mejoría estadísticamente significativa tras el tratamiento convencional para la DGM. También se encontró que el TRL y la prueba de Schirmer I mostraron una mejoría estadísticamente significativa tras el tratamiento para la DGM con doxiciclina oral con dosis alta y baja; por otro lado, la tinción corneal de OXFORD mostró una mejoría estadísticamente significativa tras el tratamiento para la DGM con doxiciclina oral solamente con dosis baja. Al comparar dosis alta contra dosis baja, se encontró una mejoría significativa en dosis baja solamente en el TRL y Schirmer a la semana 6, el resto de las evaluaciones y visitas no mostraron diferencias significativas entre dosis alta y dosis baja. La presencia de eventos adversos gastrointestinales fue similar en ambos grupos de tratamiento.

Los datos demográficos en nuestro estudio arrojan resultados similares en el comportamiento de nuestra población comparada con la población mundial con DGM.^{1,2} En relación a la distribución de género, nosotros observamos una prevalencia mayor en el sexo femenino sobre el masculino en la presentación de DGM 66% contra 33.3% en una relación 2:1 F:M; concordando con los análisis ya presentados en la mayoría de los trabajos publicados, los cuales señalan una prevalencia mayor en el sexo femenino.^{1,2,3}

La edad media \pm DE encontrada en nuestro estudio fue de 55.1 ± 12.9 años lo cual también es compatible con el resto de los estudios que sugieren que la DGM es mas frecuente en personas mayores a los 50 años de edad.^{3,4} De los hallazgos relevantes en cuanto a factores predisponentes para DGM, en nuestro estudio ninguno de éstos mostró una prevalencia significativa, contrario con lo que dicen algunos otros autores como Scheshter y colaboradores¹⁷ quienes mencionan una alta prevalencia de rosácea ocular o cutánea en pacientes con ésta patología. En cuanto al uso de medicamentos previos para el tratamiento de DGM, en nuestro estudio existió una gran prevalencia en el empleo de lubricantes oculares; lo cual concuerda con resultados similares en otros trabajo y habla sobre la cronicidad de la enfermedad.^{7,16,23}

En nuestro estudio se valoraron un total de 76 ojos de los cuales solamente un 56% continuó durante todo el estudio. Esto puede afectar el poder o impacto de nuestros hallazgos la tener una deserción mayor al 20%. Sin embargo, la deserción no fue estadísticamente significativa entre un grupo y el otro, lo cual nos hace pensar que los participantes abandonaron el estudio por razones semejantes y a la vez ajenas al tratamiento. Al no existir diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos causadas por la deserción, se decidió continuar con el análisis estadístico. Asimismo, estos hallazgos de deserción al tratamiento y seguimiento también son reportados en múltiples estudios.^{4,7,15.}

En nuestro estudio fueron dos las variables que mostraron un cambio estadísticamente significativo de manera consistente en ambos grupos; TRL y Schirmer I. Éstas dos pruebas diagnósticas y de seguimiento son muy importantes a la hora de evaluar un ojo seco de etiología evaporativo, como lo es en el caso de la DGM. Zengin y colaboradores⁵ reportan que el TRL disminuye en pacientes por el hecho de tener la película lagrimal desequilibrada, acompañado de una disminución de la capa lipídica, lo cual concuerda con nuestros resultados. Por otro lado Lemp y Hamil⁶ reportan que en el tratamiento de ojo seco severo el TRL es el mejor método para evaluar y dar seguimiento, pues es una prueba muy confiable y reproducible. En cuanto a la prueba de Schirmer I, Lucca y colaboradores²⁷ reportan una sensibilidad y especificidad de 25% y 90% respectivamente. En el estudio de Seo-Eun y colaboradores,⁶ el cual también es un estudio clínico terapéutico donde comparan dosis altas (200mg/12hrs) contra dosis bajas (20mg/12hrs.) de doxiciclina oral para el tratamiento de DGM, las únicas variables que emplearon para demostrar el éxito terapéutico fueron el TRL y la prueba de Schirmer, las dos variables mostraron un cambio estadísticamente significativo para los dos grupos, lo cual concuerda con nuestros resultados; así mismo en ninguno de los dos estudios se demostraron cambios significativos al comparar una dosis contra la otra.

La Osmolaridad lagrimal es un parámetro innovador para la evaluación de ojo seco el cual no resultó significativo en nuestro estudio, no cabe duda que muestra tendencia a la mejoría pero con el aumento en la desviación estándar

no lo hace estadísticamente significativo. Además de ser un estudio costoso y al no mostrar una utilidad contundente para diagnóstico, clasificación ni respuesta al tratamiento este estudio podría perder importancia en la evaluación rutinaria en este tipo de pacientes, por lo menos debería evaluarse y decidirse de manera individualizada, no de manera rutinaria. Esta aseveración concuerda con lo reportado por Lemp et al²⁵ quienes indican que la osmolaridad mejora pero no debe ser usada como un método aislado para la evaluación de ojo seco sino que debe combinarse con otras pruebas. Contrario a lo que se reporta por Benelli, U²⁴ quien menciona a la osmolaridad como el elemento más objetivo para demostrar la mejoría del ojo seco.

Nuestro estudio no muestra un cambio estadísticamente significativo para el cuestionario OSDI, aun y que existen estudios como el realizado por Zeev y colaboradores,²⁶ quienes plantean al cuestionario OSDI como una herramienta validada y confiable en la obtención de información de ojo seco durante la práctica clínica. Nuestro trabajo difiere en la significancia del OSDI, ya que no obtuvo la sensibilidad suficiente para demostrar cambios estadísticamente significativos a lo largo de todo el estudio. OSDI mostró mejoría, la cual se relaciona con la sintomatológica reportada por los pacientes, sin embargo, no existió ninguna correlación entre estas variables.

Por último, en cuanto a la aparición de efectos adversos secundarios al uso de doxiciclina oral; donde en múltiples estudios se ha demostrado que en su mayoría son síntomas gastrointestinales,^{4,12,2,6} nuestro estudio demostró que

no existió diferencia significativa en la presencia de efectos adversos gastrointestinales entre las dos dosis de doxiciclina, contrario a lo que demostró Seo-Eun y colaboradores,⁶ donde en el grupo de dosis alta existió una aparición estadísticamente significativa mayor que el grupo de dosis baja. Esto puede deberse a nuestra muestra de pacientes, la cual es significativamente mas pequeña que la de éste último estudio. Sin embargo, en los dos estudios se demuestra la similitud terapéutica en el empleo de dosis baja comparada con la dosis alta de doxiciclina oral para el tratamiento de DGM.

La principal limitación de nuestro estudio fue el gran porcentaje de deserción en ambos grupos de tratamiento; sin embargo tuvimos la fortuna de que no existiera significancia entre un grupo y otro y nuestra estadística no se viera afectada de manera global. Por otra parte, el hecho de que la dosis de la doxiciclina que usaban los pacientes no estuviera cegada a los pacientes podría considerarse también como una limitante, aún y que ésta no sea guía primaria para la validez de nuestro estudio. Algunas de las fortalezas de nuestro estudio fueron el seguimiento a largo plazo (12 semanas); pues los ensayos clínicos de doxiciclina oral para el tratamiento de la DGM son de un mes; y la innovación al emplear la osmolaridad lagrimal como una variable del estudio. De éste proyecto de tesis, nace el interés de comparar estos lineamientos con otros medicamentos como la azitromicina en gotas y la comparación de los 3 cuestionarios de calidad de vida asociada o no a ojo seco: OSDI, DEQ-5 y VFQ-25 y la comparación de escalas de tinción corneal OXFORD y NEI-CLEK.

CAPÍTULO VIII

8. CONCLUSIÓN

Tras el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de por lo menos 12 semanas de 36 ojos de 18 pacientes con DGM con doxiciclina oral, nuestro estudio demostró que solamente el TRL y Schirmer I fueron las variables con cambios estadísticamente significativos para ambos grupos de tratamiento; ya que la tinción corneal de OXFORD solamente demostró significancia en el grupo de dosis baja. Al comparar dosis alta contra dosis baja, solamente el TRL y Schirmer I mostraron cambios significativos para la semana 6, el resto de las variables y visitas no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas incluyendo osmolaridad y OSDI.

En cuanto a la sintomatología de la DGM; a excepción de dolor ocular, todos los síntomas mostraron una disminución estadísticamente significativa con cualquier lineamiento de doxiciclina oral, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre éstos.

No existió diferencia estadísticamente significativa en los efectos adversos gastrointestinales o en el empleo de medicamentos para el tratamiento de éstos tras el ciclo de doxiciclina oral en el tratamiento de DGM para ninguno de los dos brazos del estudio.

En conclusión, en nuestro estudio se demuestra una respuesta terapéutica y perfil de seguridad similar entre la dosis alta y dosis baja de doxiciclina oral, para el tratamiento de la DGM. Sin embargo, no hay que olvidar

que durante todo nuestro estudio, los participantes siempre mantuvieron el uso de lubricantes oculares, fomentos calientes, aseo y masaje del área palpebral, pues éstos son la piedra angular de el tratamiento de la DGM.

CAPÍTULO IX

9. ANEXOS

9.1 Cartas

Carta 1- Comité de Ética y Comité de Investigación



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. med. KARIM MOHAMED NORIEGA
Investigador principal
Servicio de Oftalmología
Presente.-

Estimado Dr. Mohamed:

Le informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** de la Facultad de Medicina de la UANL y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: "**Doxiciclina oral dosis alta vs dosis baja en el tratamiento de la disfunción de glándulas de Meibomio**", el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave **OF14-001** participando además el Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho, Dr. Edgar Eliezer Cuervo Lozano, Dr. Gerardo Villarreal Méndez, Dr. med. Humberto Cavazos Adame, Dr. Gerardo González Saldivar, Dr. Efrén Josimar Gutiérrez Enríquez, Dr. Jesús Alberto Ruiz González y la Lic. Elena Genoveva Tovar Flores como *Co-Investigadores*.

De igual forma el siguiente documento:

- Consentimiento para ser un sujeto en la investigación, versión 1 04-Abr-2014.

Le pedimos mantenernos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de usted.

Atentamente,
"Alere Flamman Veritatis"
Monterrey N.L., 08 de Mayo de 2014

DR. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL
Secretario de Investigación Clínica
Presidente del Comité de Ética en Investigación

Comité de Ética en Investigación
Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzallitos, Col. Miltras Centro, 64460 Monterrey, N.L., México Apartado Postal 1-4469
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2870 al 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com

Hoja de verificación de procedimientos.

v. 17-Jun-2014



PROTOCOLO DGM								
Procedimiento / Visita	-2 sem	0 sem	3 sem	6 sem	9 sem	12 sem	18 sem	24 sem
Firma consentimiento informado	/							
Tratamiento conservador con Trazidex gotas 3 veces al día	/							
Aleatorización*		/						
AVsc	/	/		/		/		/
AV ph	/	/		/		/		/
AVcc	/	/		/		/		/
Osmolaridad Lagrimal	/	/		/		/		/
TBUT	/	/		/		/		/
Tinción corneal escala Oxford	/	/		/		/		/
Tinción corneal escala NEI CLEK	/	/		/		/		/
Sensibilidad corneal	/	/		/		/		/
Schirmer I con anestesia	/	/		/		/		/
Evaluación segmento anterior	/	/		/		/		/
Presión intraocular	/	/						/
Grado de DGM <small>(Alteraciones anatómicas en borde palpebral y conjuntiva)</small>	/	/		/		/		/
Calidad de meibum <small>(Alteraciones anatómicas en borde palpebral y conjuntiva)</small>	/	/		/		/		/
Evaluación polo posterior	/							/
Encuesta de calidad de vida: OSDI	/	/		/		/		/
Encuesta de calidad de vida: NEI VFQ25	/	/		/		/		/
Cuestionario DEQ-5	/	/		/		/		/
Evaluación general de eventos adversos		/	/	/	/	/	/	/
Apego a tratamiento			/	/	/	/	/	/
Evaluación de síntomas gastrointestinales y uso de medicamento anti-gástricos.		/	/	/	/	/	/	/
Contacto telefónico			/		/		/	

*Aleatorización:
Grupo 1: 50 mg/día
Grupo 2: 200 mg/día

9.2 Tablas.

Tabla 1. Tabla Demográfica.	BASAL	SEM 12		
<u>Numero de Ojos</u>		Dosis Baja	Dosis Alta	P=
Total ojos analizados (n)	72(100%)	22 (59%)	14 (41%)	0.063
Perdida de seguimiento de ojos randomizados		19(54%)	17(46%)	0.543
OD	36 (50%)	11 (50%)	7 (50%)	0.071
OS	36 (50%)	11 (50%)	7 (50%)	0.071
<u>Edad (Media±SD)</u>	55.1 ±12.9	56.3 ±9	55.75 ±15.3	0.924
<hr/>				
<u>Género, n (%)</u>				
Masc	13 (34%)	4 (18.1%)	6 (42.8%)	0.06
Fem	25(65%)	18 (81.8%)	8 (57.1%)	0.082
<hr/>				
<u>Antecedentes Personales</u>				
<u>Predisponentes n(%)</u>				
Diagnóstico previo de Ojo seco	8(15.4%)	8 (36.3%)	2 (14.2%)	0.053
Rosácea	3 (7.8%)	4 (18.1%)	2 (14.2%)	0.069
LASIK	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Sd.Sjogren	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Alergias	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
<hr/>				
<u>Uso de medicamentos previos n(%)</u>				
Lubricante ocular en gotas	16 (42.7%)	14 (63.6%)	6 (42.8%)	0.078
Lubricante ocular en gel	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Lubricante ocular en ungüento	4 (10.5%)	4 (18.1%)	2 (14.2%)	0.061
Esteroides tópicos	3 (7.8%)	2 (9%)	2 (14.2%)	1
Antibiótico tópico	3 (7.8%)	2 (9%)	0 (0%)	-
Isotretinoína	1 (2.6%)	1 (4.5%)	0 (0%)	-
<hr/>				
<u>Factores oftalmológicos predisponentes n(%)</u>				
Cicatriz corneal	3 (4.1%)	2(9%)	1 (7.1%)	0.064
Pterigion	4 (10.5%)	1 (4.5%)	1 (7.1%)	1
Simblefaron	2 (5.2%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Neovascularización corneal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-

Tabla 2. Cambios en los parámetros de ojo seco tras un ciclo de terapia convencional.
(Esteroides/antibiótico tópico, fomentos calientes, masajes palpebrales y aseo de pestañas)

	Media ± Desviación Estándar		
	SEM -2(72)	BASAL(72)	VALOR P
AVSC	0.57(0.28)	0.58(0.27)	0.262
MAVC	0.85(0.17)	0.87(0.16)	0.093
Tinción corneal OXFORD	2.29(2.7)	1.46(2.1)	0.001
Osmolaridad	310.76(13.8)	307.54(12.3)	0.107
TRL	4.51(2.2)	5.90(2.6)	0.001
Estesiometría	5.3(1.5)	5.4(1.3)	0.06
Schirmer	9.9(5.7)	13.1(6.5)	0.001
PIO	13.71(2.08)	13.86(59)	0.534

AVSC: Agudeza visual sin corrección; MAVC: Mejor agudeza visual con corrección; TRL: Tiempo de ruptura lagrimal; PIO: Presión intraocular.

Tabla 3. Cambios en los parámetros de ojo seco con dosis alta (200mg/24hrs.) y dosis baja (50mg/24hrs.) de doxiciclina oral.

Parámetro	MEDIA +/- DESVIACION ESTANDARD					Valor de P
	Sem -2 n=30/42	Basal n=29/31	Sem 6 n=19/29	Sem 12 n=14/22	Sem 18 n=8/16	
AVSC						
Dosis Alta	0.68 (.67)	0.68 (.24)	0.69 (.21)	0.68 (.29)	0.88 (.20)	0.40
Dosis baja	0.51 (.27)	0.54 (.28)	0.65 (.28)	0.58 (.29)	0.61 (.31)	0.08
Valor de P	0.47	0.89	0.48	0.42	0.22	
MAVC						
Dosis Alta	0.90 (.14)	0.94 (.10)	0.92 (.13)	0.90 (.14)	0.93 (.10)	0.40
Dosis baja	0.81 (.18)	0.83 (.18)	0.87 (.16)	0.83 (.19)	0.82 (.22)	0.06
Valor de P	0.37	0.09	0.31	0.9	0.10	
Tinción corneal de Oxford						
Dosis Alta	2.22 (2.84)	1.61 (1.78)	0.28 (0.46)	0.50 (0.79)	0.31 (0.54)	0.19
Dosis baja	1.82 (2.43)	0.86(1.73)	1 (1.96)	0.78 (1.41)	0.63 (1.49)	0.02
Valor de P	0.61	0.16	0.13	0.52	0.32	
Osmolaridad						
Dosis Alta	310.53(17.34)	309.72(16.04)	308.17(17.07)	309.83(13.05)	299.67(12.69)	0.21
Dosis baja	309.72(15.04)	307.25 (10.48)	303.68(11.30)	309.77(11.72)	301.57(10.32)	0.17
Valor de P	0.39	0.72	0.83	0.74	0.34	
TRL						
Dosis Alta	<u>5.17 (1.65)</u>	7.33 (2.40)	<u>7.94 (2.43)</u>	<u>8.42 (3.72)</u>	<u>8 (4.51)</u>	0.03
Dosis Baja	<u>4.39 (2.68)</u>	4.89 (2.31)	<u>6.11 (2.78)</u>	<u>6.14 (2.67)</u>	<u>7.13 (2.68)</u>	0.002
Valor de P	0.30	0.07	0.04	0.14	0.10	
Estesiometría						
Dosis Alta	5.78 (.49)	5.87 (.39)	6 (0)	6 (0)	6 (0)	0.40
Dosis Baja	5.46 (1.34)	5.48 (1.38)	5.45 (1.49)	5.45 (1.50)	5.29 (1.89)	0.13
Valor de P	0.55	0.50	0.07	0.11	0.16	
Schirmer						
Dosis Alta	<u>11.67 (6.92)</u>	<u>13.67 (6.46))</u>	<u>14.22 (3.28)</u>	13.17 (4.95)	13.50 (2.81)	0.009
Dosis Baja	<u>8.57 (4.31)</u>	<u>12.07 (5.86)</u>	<u>13.11 (7.35)</u>	12 (6.21)	11.79 (5.17)	0.002
Valor de P	0.06	0.09	0.04	0.86	0.08	
PIQ						
Dosis Alta	11.67 (6.92)	13.67 (6.46))	14.22 (3.28)	13.17 (4.95)	13.50 (2.81)	0.34
Dosis Baja	8.57 (4.31)	12.07 (5.86)	13.11 (7.35)	12 (6.21)	11.79 (5.17)	0.58
Valor de P	0.06	0.09	0.06	0.86	0.08	

AVSC: Agudeza visual sin corrección; MAVC: Mejor agudeza visual corregida; Oxford: Tinción corneal con escala Oxford; mOSM: Osmolaridad lagrimal; TRL: Tiempo de ruptura lagrimal.

Tabla 4. Expresibilidad: Número de glándulas expresibles.

	Sem-2		Basal		Sem 6		Sem 12		Sem 18		Valor de P
	DA (n=22)	DB (n=32)	DA (n=29)	DB (n=31)	DA (n=14)	DB (n=26)	DA (n=9)	DB (n=20)	DA (n=5)	DB (n=13)	
Exp 1-2	16%(2)	26%(4)	0%(0)	6%(1)	0%(0)	7%(1)	0%(0)	0%(0)	0%(0)	0%(0)	DA p=0.070
Exp 3-4	41%(5)	46%(7)	33%(4)	40%(6)	22%(2)	42%(6)	16%(1)	27%(3)	0%(0)	33%(3)	
Exp 5-6	33%(4)	6%(1)	50%(6)	33%(5)	44%(4)	35%(5)	33%(2)	45%(5)	66%(2)	33%(3)	DB p= 0.152
Exp 7-8	8%(1)	20%(3)	16%(2)	20%(3)	33%(3)	14%(2)	50%(3)	27%(3)	33%(1)	33%(3)	
Valor de P	0.319		0.712		0.506		0.64		0.449		

DA: Dosis alta; DB: Dosis baja; Exp: Expresibilidad

Tabla 5. Calidad de Meibium.

	Sem-2		Basal		Sem 6		Sem 12		Sem 18		Valor de P
	DA (n=22)	DB (n=32)	DA (n=29)	DB (n=31)	DA (n=14)	DB (n=26)	DA (n=9)	DB (n=20)	DA (n=5)	DB (n=13)	
Clara	0%(0)	6%(3)	0%(0)	6%(3)	0%(2)	7%(2)	0%(0)	0%(0)	0%(0)	0%(20)	DA p=0.084
Opaca	9%(2)	33%(11)	33%(6)	33%(11)	22%(3)	42%(11)	66%(6)	57%(12)	66%(3)	72%(9)	
Granular	63%(7)	46%(15)	66%(13)	46%(15)	44%(6)	35%(8)	33%(3)	45%(8)	16%(1)	27%(4)	DB p= 0.956
Pasta de Diente	27%(3)	23%(5)	0%(0)	13%(5)	33%(4)	14%(4)	0%(0)	0%(0)	16%(1)	0%(0)	
Valor de P	0.343		0.410		0.506		0.361		0.248		

DA: Dosis alta; DB: Dosis baja;

Tabla 6. OSDI. Media \pm Desviación estándar.

	Sem-2		Basal		Sem 6		Sem 12		Sem 18		Valor de P
	DA (n=22)	DB (n=32)	DA (n=29)	DB (n=31)	DA (n=14)	DB (n=26)	DA (n=9)	DB (n=20)	DA (n=5)	DB (n=13)	
OSDI.1	37(24)	51.7(27)	28.2(20)	36.3(27.9)	18.8(29.6)	43.3(29.8)	42.5(29)	18.5(20.9)	15(17.3)	30.6(36.4)	DA p=0.163 DB p=0.132
OSDI.2	32.8(26.5)	31.1(29.4)	16(20.1)	26.4(34.6)	17.3(31.9)	37.3(34.7)	39(29.9)	12.5(21.4)	14.5(13)	25.8(38.2)	DA p=0.270 DB p=0.261
OSDI.3	43.7(35)	44.7(41.3)	28.7(31.2)	46.7(39.6)	23.1(34.3)	38(30.2)	36.4(35.9)	28.7(31.2)	22.2(25.4)	40.4(35.4)	DA p=0.634 DB p=0.336
TOTAL	36.1(21.5)	42(28)	24(20.6)	34.2(29.3)	19.1(30.8)	41.5(29.4)	40.0(29.4)	20.2(20)	19(17.8)	30.7(34.9)	DA p=0.122 DB p=0.177
Valor de P	0.163		0.361		0.095		0.157		0.083		

OSDI: Ocular surface disease index; OSDI.1: Primer sección de OSDI; OSDI.2: Segunda sección de OSDI; OSDI.3: Tercer sección de OSDI; TOTAL: OSDI total.

Tabla 7. Presencia de síntomas de ojo seco.

Parámetro		Proporciones de casos, n (%)					Valor de P
		Sem -2 n=30/42	Basal n=29/31	Sem 6 n=19/29	Sem 12 n=14/22	Sem 18 n=8/16	
<u>Prurito</u>	Dosis Alta	5(22%)	1(5%)	2(14%)	0(0%)	0(0%)	0.01
	Dosis Baja	14(43%)	10(32%)	9(34%)	4(20%)	2(15%)	0.002
	Valor de P	0.22	0.07	0.16	0.14	0.51	
<u>Sensación de cuerpo extraño</u>	Dosis Alta	7(31%)	4(21%)	1(7%)	1(11%)	1(20%)	0.018
	Dosis Baja	13(40%)	10(32%)	9(34%)	5(25%)	2(15%)	0.004
	Valor de P	0.76	0.18	0.06	0.38	0.99	
<u>Ardor</u>	Dosis Alta	6(27%)	4(21%)	2(14%)	2(22%)	1(20%)	0.17
	Dosis Baja	13(40%)	10(32%)	7(26%)	4(20%)	2(15%)	0.008
	Valor de P	0.54	0.74	0.44	0.99	0.99	
<u>Visión Borrosa Fluctuante</u>	Dosis Alta	7(31%)	3(15%)	3(21%)	0(0%)	3(60%)	0.005
	Dosis Baja	9(28%)	7(22%)	7(26%)	7(35%)	9(67%)	0.43
	Valor de P	0.75	0.71	0.71	0.06	0.27	
<u>Dolor ocular</u>	Dosis Alta	3(13%)	2(10%)	2(22%)	1(11%)	3(60%)	0.83
	Dosis Baja	7(21%)	4(12%)	4(15%)	1(5%)	9(67%)	0.05
	Valor de P	0.71	0.99	0.99	0.99	0.31	
<u>Otro</u>	Dosis Alta	2(9%)	9(47%)	9(64%)	0(0%)	0(0%)	<0.001
	Dosis Baja	2(6%)	14(45%)	14(53%)	0(0%)	0(0%)	<0.001
	Valor de P	0.63	0.99	0.99	-	-	

Tabla 8. Efectos adversos gastrointestinales secundarios al uso de doxiciclina oral.

Parámetro	Proporciones de casos, n (%)					Valor de P
	Sem -2 n=30/42	Basal n=29/31	Sem 6 n=19/29	Sem 12 n=14/22	Sem 18 n=8/16	
Reflujo						
Dosis Alta	2(9%)	1(5%)	1(7%)	0(0%)	0(0%)	0.45
Dosis Baja	0(0%)	0(0%)	4(15%)	2(10%)	0(0%)	0.25
Valor de P	0.33	0.44	0.75	0.5	0.31	
Pirosis						
Dosis Alta	1(4%)	0(0%)	2(14%)	0(0%)	0(0%)	0.23
Dosis Baja	0(0%)	1(3%)	4(15%)	1(5%)	1(7%)	0.14
Valor de P	0.44	0.71	0.87	0.69	0.43	
Náusea						
Dosis Alta	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0.23
Dosis Baja	1(3%)	1(3%)	4(15%)	1(4%)	1(7%)	0.14
Valor de P	0.71	0.71	0.37	0.76	0.31	
Vómito						
Dosis Alta	0(0%)	0(0%)	1(7%)	0(0%)	0(0%)	0.4
Dosis Baja	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Valor de P	1	1	0.44	1	1	
Disfagia						
Dosis Alta	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Dosis Baja	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Valor de P	1	1	1	1	1	
Otro						
Dosis Alta	1(4%)	0(0%)	1(7%)	1(9%)	1(20%)	0.72
Dosis Baja	0(0%)	0(0%)	1(10%)	1(4%)	0(0%)	0.55
Valor de P	0.53	1	0.53	0.48	0.31	

Tabla 9. Uso de medicamentos para trastornos gastrointestinales.

Parámetro	Proporciones de casos, n (%)					Valor de P
	Sem -2 n=30/42	Basal n=29/31	Sem 6 n=19/29	Sem 12 n=14/22	Sem 18 n=8/16	
<u>Inhibidores de bomba de potasio</u>						
Dosis Alta	3(13%)	1(5%)	1(7%)	2(16%)	1(20%)	0.7
Dosis Baja	1(3%)	1(3%)	5(19%)	3(15%)	1(7%)	0.17
Valor de P	0.39	0.53	0.55	0.38	0.25	
<u>Anti-histamínicos H-2</u>						
Dosis Alta	0(0%)	1(5%)	2(7%)	0(0%)	0(0%)	0.23
Dosis Baja	0(0%)	0(0%)	1(4%)	0(0%)	0(0%)	0.4
Valor de P	1	0.33	0.61	0.76	1	
<u>Sub-salicilato de bismuto</u>						
Dosis Alta	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Dosis Baja	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Valor de P	1	1	1	1	1	
<u>Otro</u>						
Dosis Alta	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Dosis Baja	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Valor de P	1	1	1	1	1	

CAPÍTULO X

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5:108–152.
2. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnoses classification and grading, *OCULAR SURFACE*, 2003; Jul;1(3):107-26
3. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Mar 30;52(4):1994-2005
4. Evaluation of dry eye, *Survey Ophthalmology*, 2012 Jul-Aug; 57(49):293-316)
5. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Mar 30;52(4):1930-7
6. The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction., *Korean J Ophthalmol.* 2005 Dec;19(4):258-263

7. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar 30;52(4):2050-64
8. Topical azithromycine and oral doxycycline therapy of meibomian gland disfunction: a comparative clinical and spectroscopic pilot study *Cornea*. 2013 Jan;32(1):44-53
9. Doxycycline-a role in ocular surface repair *Br J Ophthalmol*. 2004 May;88(5):619-25.
10. Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and critical appraisal of therapeutic strategies. *Ocul Surf*. 2013 Jul;11(3):181-92
11. An objective approach to dry eye disease severity, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010, Dec;51(12) 6125-30
12. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21
13. Performance and repeatability of the NEI-VFQ-25 in patients with dry eye. *Cornea* 2002;21:578-83

- 14.** The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Mar 30;52(4):2006-49
- 15.** Rationale for anti-inflammatory therapy in dry eye syndrome. Arq Bras Oftalmol. 2008 Nov-Dec;71(6 Suppl):89-95.
- 16.** Morphological and Functional Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction in Rosacea Patients. Current Eye Research, In Press, 6 December 2015, :1-6.
- 17.** Revisiting the vicious circle of dry eye disease: A focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. Baudouin, C.; Messmer, E.M.; Aragona, P.; Geerling, G. British Journal of Ophthalmology, In Press, January 18, 2016.
- 18.** Effects of Eyelid Warming Devices on Tear Film Parameters in Normal Subjects and Patients with Meibomian Gland Dysfunction. Arita, Reiko; Morishige, Naoyuki ; Shirakawa, Rika ; Sato, Yoichi ; Amano, Shiro. The Ocular Surface October 2015 13(4):321-330.
- 19.** Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. Cornea, December 2013, 32(12):1549-1553

20. Oral azithromycin versus doxycycline in meibomian gland dysfunction: A randomised double-masked open-label clinical trial. *British Journal of Ophthalmology*, 1 February 2015, 99(2):199-204.

21. Treatment for **meibomian gland dysfunction** and dry eye symptoms with a single-dose vectored thermal pulsation: a review. *Curr Opin Ophthalmol*] 2015 Jul; Vol. 26 (4), pp. 306-13.

22. Effects of Eyelid Warming Devices on Tear Film Parameters in Normal Subjects and Patients with Meibomian Gland Dysfunction. *Ocular Surface*, 2015, 13(4):321-330.

23. A Randomized, Controlled Treatment Trial of Eyelid-Warming Therapies in Meibomian Gland Dysfunction. *Ophthalmology and Therapy*, 4 December 2014, 3(1-2):37-48.

24. Benelli U, Nardi M, Posarelli C, Albert TG. Tear osmolarity measurement using the TearLab??? Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *Contact Lens Anterior Eye*. 2010;33(2):61-67. doi:10.1016/j.clae.2010.01.003.

25. Lemp M a and FGN and PJS. Evaluation of Tear Osmolarity in Non-Sj \ o gren and Sj \ o gren Syndrome Dry Eye Patients With the TearLab System. *Cornea*. 2012;31(8):1. doi:10.1097/ICO.0b013e31826ef421.

26. Zeev MS-B, Miller DD, Latkany R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:581-590.

doi:10.2147/OPHTH.S45444.

27. Lucca, Farris, A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: latoplate, schirmer and tear osmolarity. *CLAO* 1990.16; 109-12.

CAPÍTULO XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dr. Gerardo González Saldivar

Candidato para el Grado de
Especialidad en Oftalmología

**Tesis: Doxiciclina oral en dosis alta Vs dosis baja para el tratamiento de la
Disfunción de Glándulas de Meibomio**

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León el 21 de Febrero de 1987,
hijo de José Gerardo González González y Gloria Saldivar Rodríguez.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado
obtenido Médico Cirujano y Partero en 2011