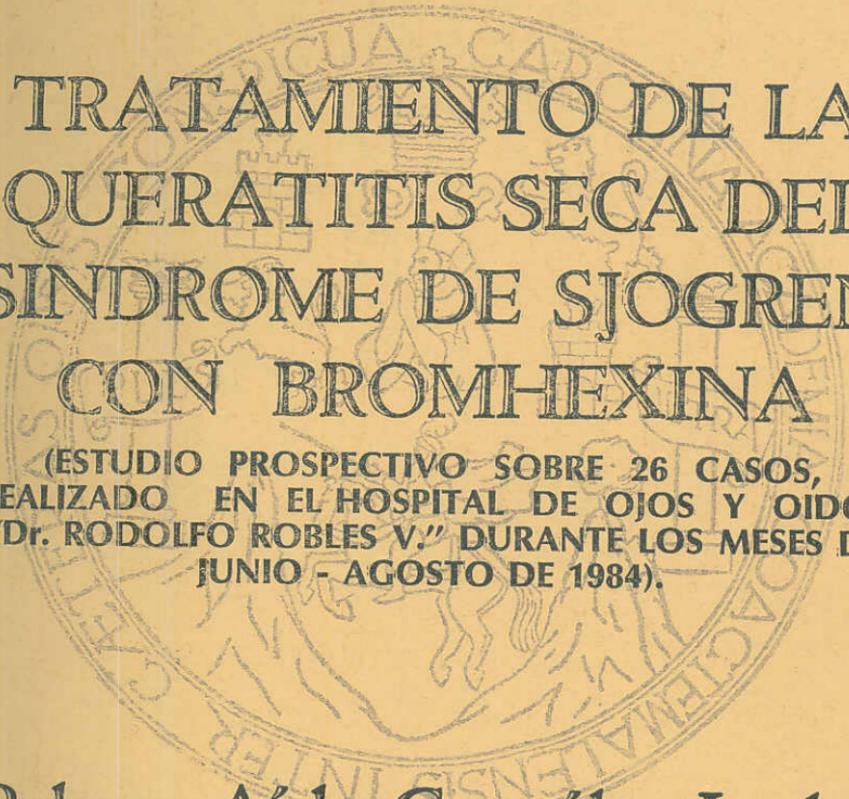


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



TRATAMIENTO DE LA
QUERATITIS SECA DEL
SINDROME DE SJOGREN
CON BROMHEXINA

(ESTUDIO PROSPECTIVO SOBRE 26 CASOS,
REALIZADO EN EL HOSPITAL DE OJOS Y OIDOS
"Dr. RODOLFO ROBLES V." DURANTE LOS MESES DE
JUNIO - AGOSTO DE 1984).

Rebeca Aída González Leche

GUATEMALA, ENERO DE 1985

INDICE

	Pág.
1. INTRODUCCION	1
2. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
3. REVISION BIBLIOGRAFICA	5
4. MATERIAL Y METODO	11
5. VARIABLES	13
6. HIPOTESIS	15
7. PRESENTACION DE RESULTADOS	17
8. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	31
9. CONCLUSIONES	33
10. RECOMENDACIONES	35
11. RESUMEN	37
12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	39
13. ANEXO	43

INTRODUCCION

Siendo la queratitis seca uno de los componentes principales del síndrome de Sjögren y cuyo tratamiento se encuentra limitado al uso de medicamentos tópicos, surgió la presente investigación como una inquietud derivada de los pocos estudios efectuados en busca de un tratamiento sistémico que pueda resultar beneficioso para los pacientes afectados por dicha enfermedad.

Se tuvo como objetivo, comprobar la utilidad de la bromhexina para aumentar la secreción lagrimal en pacientes con diagnóstico de queratitis seca del síndrome de Sjögren, que fueron tratados con bromhexina y placebo a través de un estudio doble-ciego efectuado en el Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles V." y para ello se efectuaron mediciones a través del test de Schirmer, tinción corneal con rosa de Bengala y tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína tanto al inicio como al final del tratamiento, para establecer posibles variaciones entre dichos valores.

Esta investigación tuvo como propósito estudiar la influencia de la bromhexina en pacientes con queratitis seca, para un manejo más preciso de éstos y se llevó a cabo durante cuatro semanas ininterrumpidas, después de las cuales se obtuvieron datos que fueron sometidos a un análisis multifactorial de medidas repetidas, llegando a través del mismo a la conclusión de que la bromhexina en dosis de 48 mg. diarios produce resultados similares a los obtenidos administrando placebo durante el mismo período de tiempo.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

El síndrome de Sjögren es una entidad patológica caracterizada por queratitis seca, sequedad de mucosa oral y una enfermedad del tejido conectivo, siendo con mayor frecuencia artritis reumatoidea (1, 3, 6, 7, 8, 11, 12, 16, 17, 19, 22); dicho síndrome puede presentarse únicamente con las manifestaciones correspondientes al componente seco, en cuyo caso se ha empleado como tratamiento de la xeroftalmía, el uso de lágrimas naturales, lentes de contacto blandos y ungüentos oftálmicos, lo cual sólo produce alivio temporal de los síntomas. (19) Algunos autores refieren que la bromhexina, un mucolítico de efecto sistémico, ha dado resultados favorables en cuanto a aumentar la producción de secreciones a nivel lagrimal (19, 20, 22), dichos autores postulan que la bromhexina es el tratamiento de elección en la queratitis seca del síndrome de Sjögren (9, 22) y han surgido algunos estudios al respecto, llegándose a la conclusión de que la bromhexina es útil para aumentar las secreciones a nivel ocular, sobre todo utilizándose a dosis elevadas y durante largos períodos de tiempo. (2, 11, 15, 19).

En la presente investigación, se seleccionó un grupo de 26 pacientes de la consulta externa del Hospital de Ojos y Oídos Dr. Rodolfo Robles V., quienes presentaban como problema principal, manifestaciones de queratitis seca, acompañadas de artritis reumatoide o artralgias y biopsia de glándulas salivares positiva. Todos los pacientes tenían alteraciones en las pruebas de hiposecreción lagrimal, las cuales consistieron en medición de secreción lagrimal por medio del test de Schirmer basal, evidencia de despitelización corneal y conjuntival a través de tinción con rosa de Bengala y medición del tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína; dichas pruebas

utilizaron como parámetros para evaluar la utilidad de la bromhexina en el aumento de secreción lagrimal, efectuándolas con fines de comparación antes y después del tratamiento establecido.

REVISION BIBLIOGRAFICA

Se ha utilizado en el tratamiento del síndrome de Sjögren la bromhexina, que es un derivado sintético de la vasicina, alcaloide de la planta india "Adhatoda vasica Nees", a la cual se le atribuyen propiedades secretolíticas y expectorantes.

La bromhexina es una bencelamina sustituida que responde a la fórmula N-ciclohexil-N-metil (2, amino-3,5-dibromobencil)-amina. Su acción farmacológica secretolítica se debe a la fluidificación del moco y disgregación en pequeños fragmentos de las fibras de mucopolisacáridos de las cuales dependen de la viscosidad de las secreciones bronquiales.

La bromhexina es metabolizada en el hígado y excretada dentro de la orina en por lo menos trece diferentes formas moleculares. Una de éstas, denominada Na-872, aumenta la secreción bronquial en animales estudiados. (13)

Diversos y múltiples reportes clínicos indican que su toxicidad es escasa o nula y por consiguiente, su tolerancia es extraordinariamente alta, encontrándose como única contraindicación para su administración, la presencia de úlcera péptica, ya que puede incrementar disturbios gastrointestinales. (5, 14, 18, 19) La dosis utilizada varía entre 8 y 16 mg. por vía oral, tres veces al día, tanto para problemas respiratorios, como para el problema que nos ocupa. (2, 9, 21)

Se desconoce el mecanismo de acción de la bromhexina pero se ha visto que produce cambios en la composición normal de la saliva, provocando una reducción en las concentraciones de sodio, IgA e IgG, los cuales se encuentran elevados en pacientes con síndrome de Sjögren; se cree que la dis-

minución de estos elementos puede inhibir la transformación la cal de los linfocitos B, pero la manera como actúa, es desconocida. En otras palabras, la bromhexina no aumenta significativamente el flujo salivar, pero produce mejoría clínica, posiblemente porque reduce la viscosidad de la saliva, por disminución de su contenido en sodio.

Los períodos de administración han variado desde dos a seis semanas, pero se cree que su uso prolongado y en dosis elevadas, mantiene una remisión constante de los síntomas, ya que se ha visto que al interrumpir el tratamiento, éstos vuelven a aparecer. (8, 9, 15, 19)

La bromhexina no tiene efectos secundarios indeseables y no produce alteraciones en pacientes normales, por el contrario, produce una respuesta más rápida en pacientes con síndrome de Sjögren asociado con lupus eritematos o sistémico o artritis reumatoidea, que en pacientes con síndrome de Sjögren primario. (5, 8, 9, 10, 15, 18, 19)

Según los estudios de Frost-Larsen, los resultados sugieren una relación dosis-efecto de la bromhexina en la secreción lagrimal, demostrando un aumento significativo en los valores del tiempo de ruptura lagrimal, test de Schirmer y sensibilidad corneal después del tratamiento con dicho medicamento. (9)

Se ha llegado a la conclusión de que la bromhexina es efectiva en el tratamiento del ojo seco del síndrome de Sjögren, pero son necesarias otras investigaciones que demuestren sus beneficios de manera más precisa y, a pesar de que existen contradicciones en cuanto a su grado de efectividad, se ha considerado que la bromhexina es la droga de primera elección en el tratamiento del síndrome de Sjögren. (9, 12, 15, 19, 20)

En uno de los estudios realizados, se tomó un grupo de pacientes con síndrome sicca y voluntarios sanos, haciéndose estudio doble-ciego con bromhexina en dosis de 16 mg por vía oral tres veces al día y durante un período de dos semanas, al igual que se administró un placebo en iguales condiciones. Inicialmente se midió el flujo salivar, se hizo test de Schirmer y se midió la concentración de lisozima, no encontrando diferencias significativas al término del período de tratamiento con bromhexina y placebo. (20)

En otro estudio, se tomó un grupo de pacientes con síndrome de Sjögren primario y/o secundario y un grupo control, dándoseles tratamiento con bromhexina en dosis de 16 mg por vía oral tres veces al día, durante un período de cuatro semanas.

Después del período estipulado, se encontró que no hubo efectos secundarios a pesar de que el tratamiento fue prolongado. También se observó que la bromhexina no tuvo efectos en el grupo control, pero en los pacientes con síndrome de Sjögren disminuyó significativamente la concentración de sodio, IgA e IgG en la saliva, sin incremento del flujo salivare. (15)

Se hizo otro estudio doble-ciego con bromhexina y placebo durante dos períodos de dos semanas en un grupo de pacientes, haciéndose dos ensayos, en el primero de ellos se administró una dosis de 24 mg de bromhexina por vía oral, divididos en tres dosis diarias y, en el segundo ensayo la dosis se elevó a 48 mg diarios. Después de cada período de tratamiento se efectuó el test de Schirmer, se midió el tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína y se hizo tinción con rosa de Bengala. En el ensayo con dosis de 48 mg, los valores del test de Schirmer fueron significativamente elevados des

pués del tratamiento con bromhexina, al igual que fue incrementado el tiempo de ruptura lagrimal y la sensibilidad corneal, lo que sugiere una relación dosis-efecto de la bromhexina en la secreción lagrimal de pacientes con síndrome de Sjögren. En el grupo con dosis de 24 mg no se observó ningún cambio entre las pruebas iniciales y los valores finales. En ninguno de los dos grupos se observó efecto de la bromhexina sobre la función de las glándulas salivares. (9)

Manthorpe, et al, realizaron un estudio abierto con pacientes que presentaban síndrome de Sjögren primario o secundario y tenían un valor menor de 10 mm en cinco minutos para el test de Schirmer en ambos ojos. Ellos administraron 16 mg de bromhexina por vía oral tres veces al día, durante un período de tres semanas, proporcionando placebo también durante tres semanas y no encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables medidas entre el período de bromhexina y el período de placebo. En dicho estudio, llegaron a la conclusión de que la bromhexina en dosis de 16 mg tres veces al día, por tres semanas, no tiene ningún efecto beneficioso en la secreción de las glándulas lagrimales o salivares en pacientes con síndrome de Sjögren; sin embargo, sugieren la necesidad de estudios y experimentos posteriores para clarificar la responsabilidad de la bromhexina en el mejoramiento lagrimal observado en el síndrome de Sjögren tratado con la misma. (13)

Scharf y colaboradores estudiaron el aumento de los niveles de lisozima en pacientes con queratitis seca y enfermedad sistémica y pacientes con queratitis seca únicamente. Ellos incluyeron pacientes con valor menor de 5 mm en cinco minutos para el test de Shirmer, coloración positiva con rosa de Bengala y xerostomía, además, emplearon un grupo control de pacientes sanos. La dosis de bromhexina utilizada fue de

48 mg al día, durante un período de seis semanas. En este estudio encontraron que los pacientes con queratitis seca y enfermedad sistémica tuvieron un test de Schirmer con valor inicial de 2.9 mm como promedio, el cual aumentó a 3.03 mm después del tratamiento y en los pacientes con queratitis seca únicamente, varió el Schirmer inicial de 2.8 mm a 3.2 mm, después del tratamiento por seis semanas.

Hubo mejoría en los síntomas oculares en algunos de los pacientes, los cuales también presentaron incremento en el resultado del test de Schirmer y disminución en la tinción con rosa de Bengala. Ellos observaron que la respuesta a la bromhexina en pacientes sólo con queratitis seca, es menor y lo atribuyen a que el compromiso de las glándulas lagrimales en estos casos, es más severo que cuando se acompaña de enfermedad sistémica. En dicho estudio, los autores no encontraron efectos secundarios en ninguno de los pacientes y llegaron a la conclusión de que la bromhexina es efectiva en el tratamiento del ojo seco del síndrome de Sjögren. (19)

MATERIAL Y METODO

En el Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles V.", se seleccionó un grupo de pacientes con manifestaciones de queratitis seca, quienes además, presentaban artritis reumatoidea o artralgias y biopsia de glándulas salivares positiva; - dicho grupo estuvo formado por 26 pacientes que presentaron los requisitos mencionados, interrogándolos acerca de la intensidad de sus síntomas antes y después del tratamiento y acerca de los cambios notados por ellos al finalizar el tratamiento; todos los datos fueron registrados en una boleta elaborada para ello. (ver anexo)

A todos los pacientes se les efectuaron las siguientes pruebas indicadoras de hiposecreción lagrimal:

- a) Test de Schirmer: consistió en la aplicación de una tira de papel filtro Wathman No. 41, la cual medía de 0.5 por 3.5 cm y se introdujo en el saco conjuntival del tercio externo del párpado inferior de ambos ojos, durante cinco minutos, después de los cuales se midió la humedad producida en el papel, tomándose como anormal una extensión menor de 10 mm de longitud. Dicha prueba se efectuó con anestésico tópico, utilizándose una gota de tetracaína en cada ojo. (1, 4, 7, 16)
- b) Tinción con rosa de Bengala: consistió en la aplicación de una gota del colorante rosa de Bengala en el saco conjuntival inferior de ambos ojos, pidiéndole al paciente que parpadeara durante cinco minutos para lograr una buena distribución del colorante y eliminar el sobrante. Esta prueba se consideró positiva de despite lización corneal y conjuntival, cuando hubo tinción de

la conjuntiva o de la córnea, lo cual se observó a simple vista y con lámpara de hendidura. (1, 4, 6, 8, 11, 19, 22)

c) Tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína: se efectuó instilando una gota de fluoresceína al 1.125% en el saco conjuntival inferior de ambos ojos. Luego se pidió al paciente que parpadeara y a través de la lámpara de hendidura y con luz de cobalto, se observó el apareamiento de áreas de sequedad después del parpadeo. Un tiempo menor de 30 segundos se consideró anormal. (1, 8, 9)

Posteriormente y a través de estudio doble-ciego, se administró a 15 de los pacientes una dosis de 16 mg de bromhexina por vía oral, tres veces al día y a los 11 pacientes restantes se les administró de igual forma una dosis de placebo por vía oral, tres veces al día, ambos tratamientos durante un período de cuatro semanas. Al finalizar el tratamiento, se midió el aumento de secreción lagrimal efectuando nuevamente las pruebas iniciales: test de Shirmer, tinción con rosa de Bengala y medición del tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína.

Con los resultados obtenidos, se hizo un análisis multifactorial de medidas repetidas, tomando un margen de error alfa de 0.05 y una F crítica de 4.26 y 4.28 para cada ojo respectivamente. El procedimiento estadístico se encuentra descrito en el anexo.

VARIABLES:

- Tiempo de ruptura lagrimal (medido en segundos a través de la tinción con fluoresceína).
- Secreción lagrimal (medida en milímetros por medio del test de Shirmer).
- Despitelización corneal y conjuntival (establecida por medio de la tinción con rosa de Bengala).
- Período de tratamiento (cuatro semanas).
- Dosis de bromhexina (16 mg por vía oral, tres veces al día).
- Suspensión de dextrosa, agua y sustancias preservantes, cuya apariencia, sabor, olor y presentación fue semejante al de la bromhexina (placebo en dosis de 2 cucharadas por vía oral, tres veces al día).

HIPOTESIS

La bromhexina en dosis de 16 mg por vía oral, tres veces al día, durante cuatro semanas, produce aumento en la secreción de lágrimas en pacientes con queratitis seca del síndrome de Sjögren.

CUADRO No. 1

SINTOMAS REFERIDOS POR UN GRUPO DE 26 PACIENTES CON QUERATITIS SECA DEL SINDROME DE SJOGREN, AL INICIO Y AL FINAL DE UN PERIODO DE 4 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON BROMHEXINA Y PLACEBO.

SINTOMAS	AUSENTE *		LEVE **				MODE- RADO***				SEVERO****					
	Brom.		Plac.		Brom.		Plac.		Brom.		Plac.		Brom.		Plac.	
	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F
Ardor ocular	1	4	1	2	3	6	3	6	6	5	5	3	5	0	2	0
Sensación arena	0	3	0	1	0	5	2	5	5	6	7	4	10	1	2	1
Sequedad ocular	1	2	2	3	3	8	3	3	2	5	3	5	9	0	3	0
Secreción ocular	6	9	1	4	4	5	5	6	4	1	5	1	1	0	0	0
Prurito ocular	4	8	2	7	7	7	4	4	3	0	5	0	1	0	0	0
TOTAL	11	26	6	17	17	31	17	24	20	17	25	13	26	1	7	1

FUENTE: boleta de recolección de datos, Hospital Rodolfo Robles, junio-agosto, 1984.

Brom. = bromhexina. Plac. = placebo. I = inicial F = final.

* Ausente: el paciente no refirió el síntoma.

** Leve: el síntoma apareció algún momento durante el día.

*** Moderado: el síntoma permaneció algún tiempo durante el día.

**** Severo: el síntoma permaneció durante todo el día.

Se puede observar que tanto en el inicio como en el final del tratamiento con bromhexina y placebo, los pacientes refirieron similares variaciones en cuanto a la intensidad de los síntomas y que la severidad de los mismos, disminuyó de manera casi total con ambos tratamientos.

CUADRO No. 1.1

CAMBIOS EN LA SINTOMATOLOGIA REFERIDOS POR UN GRUPO DE 26 PACIENTES CON QUERATITIS SECA DEL SINDROME DE SJOGREN, DESPUES DE UN PERIODO DE 4 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON BROMHEXINA Y PLACEBO.

SINTOMAS	NO MEJORO *		LEVE MEJORIA **		BUENA MEJORIA ***		COMPLETA MEJORIA ****	
	Brom.	Plac.	Brom.	Plac.	Brom.	Plac.	Brom.	Plac.
Ardor ocular	4	4	6	3	1	2	3	1
Sensación arena	3	6	7	2	2	2	3	1
Sequedad ocular	3	4	5	3	5	1	1	1
Secreción ocular	2	4	4	1	0	2	3	2
Prurito ocular	4	3	2	1	1	0	4	5
TOTAL	16	21	24	10	9	7	14	10

FUENTE: boleta de recolección de datos, Hospital Rodolfo Robles, junio-agosto, 1984.

- * No mejoró: ningún cambio en el síntoma después del tratamiento.
- ** Leve mejoría: los síntomas persistieron en menor intensidad.
- *** Buena mejoría: los síntomas se presentaron ocasionalmente después del tratamiento.
- **** Completa mejoría: los síntomas desaparecieron totalmente.

Se observa que, con similar frecuencia, los pacientes refirieron completa mejoría de los síntomas, tanto en el tratamiento con bromhexina como en el tratamiento con placebo, refiriendo para el resto de los síntomas alguna o ninguna mejoría, también con similar frecuencia en ambos tratamientos.

CUADRO No. 2

TEST DE SCHIRMER BASAL AL INICIO Y AL FINAL DE UN PERIODO DE 4 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON BROMHEXINA Y PLACEBO, EN UN GRUPO DE 26 PACIENTES CON QUERATITIS SECA DEL SINDROME DE SJOGREN.

VALORACION EN mm.	BROMHEXINA				PLACEBO			
	INICIAL		FINAL		INICIAL		FINAL	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
0 - 2	4	3	0	2	6	7	3	3
3 - 4	7	8	2	3	1	2	3	4
5 - 6	3	1	3	5	2	1	1	1
7 - 8	1	2	9	3	1	1	4	2
9 - 10	0	0	0	0	1	0	0	0
más de 10	0	0	1	1	0	0	0	1
TOTAL	15	14	15	14	11	11	11	11

FUENTE: boleta de recolección de datos, Hospital Rodolfo Robles, junio-agosto, 1984.

Los datos de ojo derecho y ojo izquierdo, presentan una pequeña diferencia en su número total en el tratamiento con bromhexina, lo cual se debe a que un paciente sufrió enucleación de ojo izquierdo, por lo que no se le realizaron las pruebas en ambos ojos. Por otro lado, observamos que al final del tratamiento con bromhexina, sólo un paciente presentó un valor normal para el test de Schirmer, e igual sucedió en el tratamiento con placebo.

CUADRO No. 2.1

ANALISIS MULTIFACTORIAL DE MEDIDAS REPETIDAS PARA EL TEST DE SCHIRMER EFECTUADO EN OJO DERECHO, ANTES Y DESPUES DE UN PERIODO DE 4 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON BROMHEXINA Y PLACEBO EN UN GRUPO DE 26 PACIENTES CON QUERATITIS SECA DEL SINDROME DE SJOGREN.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	F CALCULADA
Entre sujetos	25			
A	1	18.1828	18.1828	1.9674
Sujetos con grupos	24	221.8	9.42	
Dentro de sujetos	26			
B	1	54.8161	54.8161	21.9554
A B	1	12.489	12.489	5.0022
B por sujetos con grupos	24	59.9212	2.4967	

FUENTE: boleta de recolección de datos, Hospital Rodolfo Robles, junio-agosto, 1984.

CUADRO No. 2.2

ANALISIS MULTIFACTORIAL DE MEDIDAS REPETIDAS PARA EL TEST DE SCHIRMER EFECTUADO EN OJO IZQUIERDO, ANTES Y DESPUES DE UN PERIODO DE 4 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON BROMHEXINA Y PLACEBO EN UN GRUPO DE 26 PACIENTES CON QUERATITIS SECA DEL SINDROME DE SJOGREN.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	F CALCULADA
Entre sujetos	24			
A	1	11.4582	11.4582	1.0478
Sujetos con grupos	23	251.5	10.9347	
Dentro de sujetos	25			
B	1	38.0170	38.0170	9.9098
A B	1	9.8576	9.8576	2.5695
B por sujetos con grupos	23	88.2339	3.8363	

FUENTE: boleta de recolección de datos, Hospital Rodolfo Robles, junio-agosto, 1984.

En la fuente de variación "A" el valor de F calculada es menor que F crítica respectivamente para cada ojo y para la fuente de variación "B", la F calculada es mayor que F crítica también para ambos ojos. Esto significa que no hay diferencia entre uno y otro tratamiento, pero si hay diferencia significativa entre los valores iniciales y finales del test de Schirmer en ambos tratamientos.

CUADRO No. 3

TINCIÓN CON ROSA DE BENGALA AL INICIO Y AL FINAL DE UN PERIODO DE 4 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON BROMHEXINA Y PLACEBO, EN UN GRUPO DE 26 PACIENTES CON QUERATITIS SECA DEL SINDROME DE SJOGREN.

VALORACION EN %	BROMHEXINA				PLACEBO			
	INICIAL		FINAL		INICIAL		FINAL	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
100 - 80	2	3	3	3	1	1	0	0
79 - 60	4	3	4	3	4	4	4	3
59 - 40	3	3	2	3	3	3	4	5
39 - 20	3	3	2	2	1	2	0	1
19 - 0	5	2	4	3	1	1	4	2
TOTAL	15	14	15	14	11	11	11	11

FUENTE: boleta de recolección de datos, Hospital Rodolfo Robles, junio-agosto, 1984.

El porcentaje de tinción con rosa de Bengala, no presentó mayor frecuencia de un valor determinado, ni antes ni después del tratamiento con bromhexina.

En el tratamiento con placebo, hubo alguna disminución en el porcentaje de tinción, pero sin llegar a un valor normal.

CUADRO No. 3.1

ANÁLISIS MULTIFACTORIAL DE MEDIDAS REPETIDAS PARA TINCIÓN CON ROSA DE BENGALA EFECTUADA EN OJO DERECHO, ANTES Y DESPUÉS DE UN PERIODO DE 4 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON BROMHEXINA Y PLACEBO EN UN GRUPO DE 26 PACIENTES CON QUERATITIS SECA DEL SINDROME DE SJOGREN.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	F CALCULADA
Entre sujetos	25	292.743	292.743	0.17960
A	1	39119.0	1629.958	
Sujetos con grupos	24	346.735	346.735	2.62181
Dentro de sujetos	26	346.739	346.739	2.62184
B	1	31740.0	132.25	
A B	1			
B por sujetos con grupos	24			

FUENTE: boleta de recolección de datos, Hospital Rodolfo Robles, junio-agosto, 1984.

ANÁLISIS MULTIFACTORIAL DE MEDIDAS REPETIDAS PARA TINCION CON ROSA DE BENGALA EFECTUADA EN OJO IZQUIERDO, ANTES Y DESPUES DE UN PERIODO DE 4 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON BROMHEXINA Y PLACEBO EN UN GRUPO DE 26 PACIENTES CON QUERATITIS SECA DEL SINDROME DE SJOGREN.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	F CALCULADA
Entre sujetos	24	357.9257	357.9257	0.2634
A	1	31245.13	1358.4839	
Sujetos con grupos	23	504.0942	504.0942	1.6532
Dentro de sujetos	25	304.0589	304.0589	0.9972
B	1	7012.989	304.9125	
A B	1			
B por sujetos con grupos	23			

FUENTE: boleta de recolección de datos, Hospital Rodolfo Robles, junio-agosto, 1984.

Los valores de F calculada para la fuente de variación "A" en ambos ojos, es menor que F crítica, así mismo, los valores de F calculada para la fuente de variación "B" en ambos ojos, son menores que F crítica, lo que significa que no hay diferencias entre los dos tratamientos ni al inicio ni al final de los mismos.

TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL CON FLUORESCEINA EN UN GRUPO DE 26 PACIENTES CON QUERATITIS SECA DEL SINDROME DE SJOGREN, ANTES Y DESPUES DE UN PERIODO DE 4 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON BROMHEXINA Y PLACEBO.

TIEMPO EN SEGUNDOS	ANTES DEL TRATAMIENTO		DESPUES DEL TRATAMIENTO	
	BROMHEXINA	PLACEBO	BROMHEXINA	PLACEBO
Menos de 9	10	6	8	5
10 - 19	0	4	3	2
20 - 29	2	1	0	2
30 y más	3	0	4	2
TOTAL	15	11	15	11

FUENTE: boleta de recolección de datos, Hospital Rodolfo Robles, junio-agosto, 1984.

Antes de ambos tratamientos, todos los pacientes presentaron valores de ruptura lagrimal prematura, sin embargo, del grupo que recibió bromhexina, hubo cuatro pacientes que tuvieron un valor de 30 segundos y del mismo modo, del grupo que recibió placebo, 2 pacientes tuvieron un valor de 30 segundos, pero este es un valor considerado entre límites normales bajos.

ANALISIS MULTIFACTORIAL DE MEDIDAS REPETIDAS PARA EL TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL CON FLUORESCEINA, ANTES Y DESPUES DE UN PERIODO DE 4 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON BROMHEXINA Y PLACEBO EN UN GRUPO DE 26 PACIENTES CON QUERATITIS SECA DEL SINDROME DE SJOGREN.

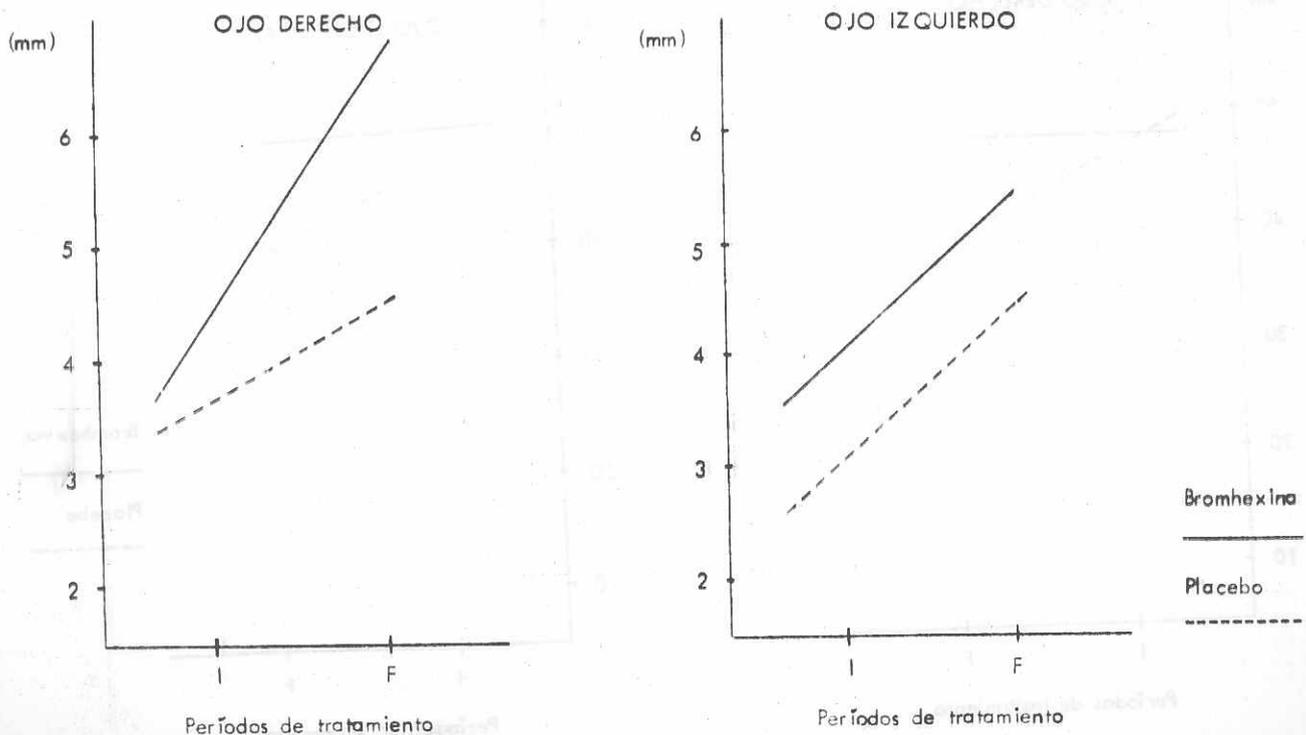
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUA-DRADOS	CUADRADOS MEDIOS	F CALCULADA
Entre sujetos	25			
A	1	3.6406	3.6406	0.01233
Sujetos con grupos	24	7085.5547	295.2315	
Dentro de sujetos	26			
B	1	31.6631	31.6631	0.4685
A B	1	3.0295	3.0295	0.04438
B por sujetos con grupos	24	1638.2727	68.2613	

FUENTE: Boleta de recolección de datos, Hospital Rodolfo Robles, junio-agosto, 1984.

Se puede observar que el valor de F calculada fue menor que F crítica para las dos fuentes de variación "A" y "B", lo cual significa que no hay diferencia estadísticamente significativa entre los dos tratamientos, ni al inicio ni al final de éstos.

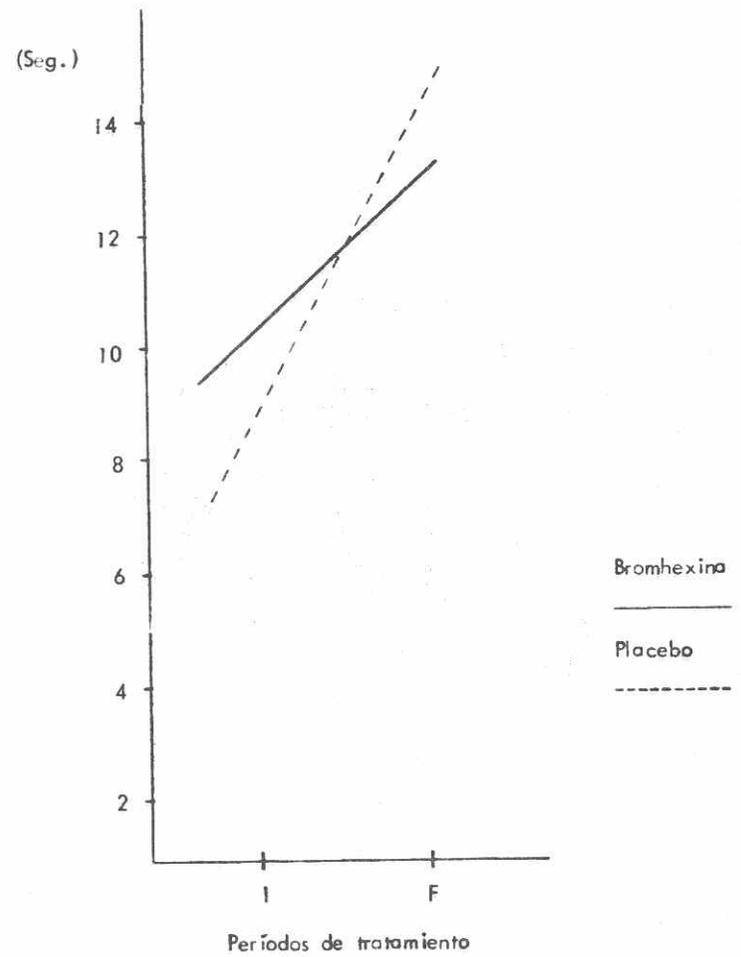
GRAFICA No. 1

TEST DE SCHIRMER BASAL, PRACTICADO EN UN GRUPO DE 26 PACIENTES CON QUERATITIS SECA DEL SINDROME DE SJOGREN, ANTES Y DESPUES DE UN PERIODO DE 4 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON BROMHEXINA Y PLACEBO.



GRAFICA No. 3

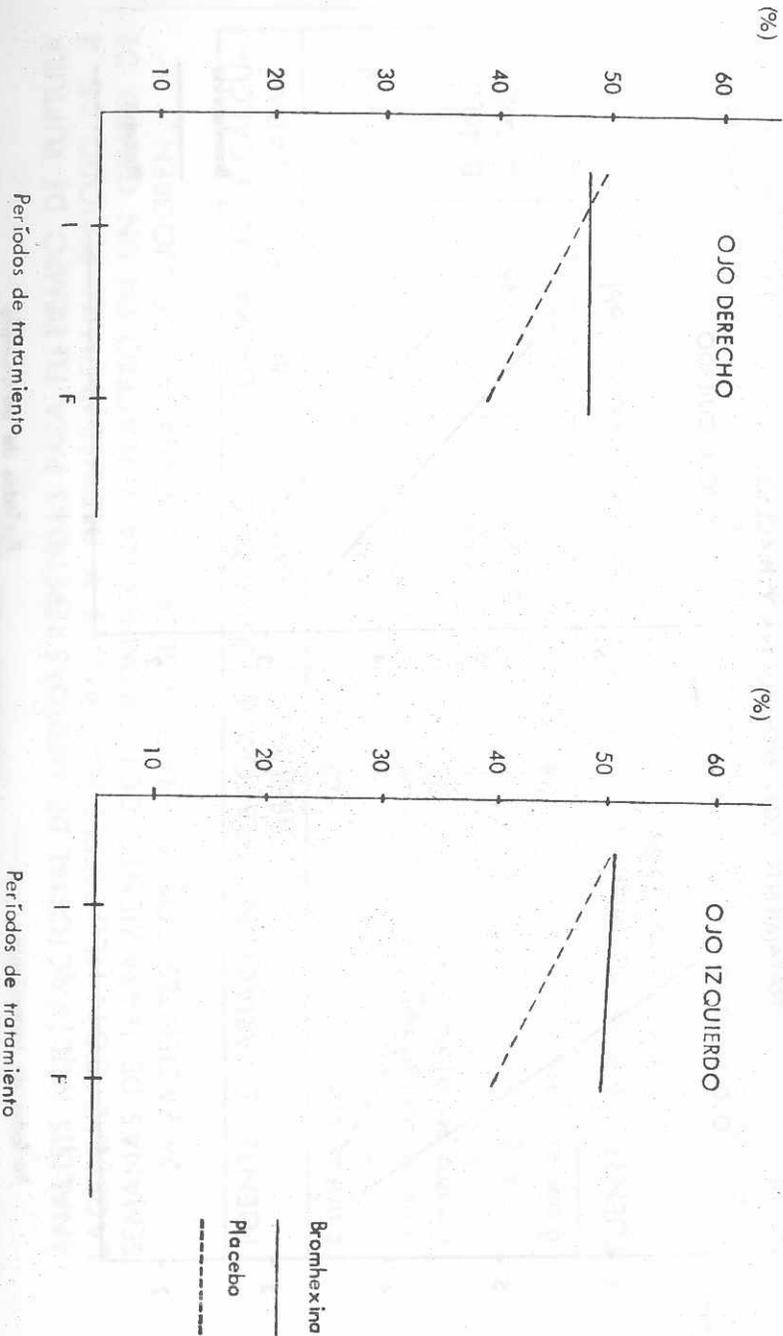
TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL CON FLUORESCEINA EN UN GRUPO DE 26 PACIENTES CON QUERATITIS SECA DEL SINDROME DE-SJOGREN, ANTES Y DESPUES DE UN PERIODO DE 4 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON BROMHEXINA Y PLACEBO.



FUENTE: boleta de recolección de datos, Hospital Rodolfo Robles, junio-agosto, 1984.

GRAFICA No. 2

TINCION CON ROSA DE BENGALA, PRACTICADA EN UN GRUPO DE 26 PACIENTES CON QUERATITIS SECA DEL SINDROME DE SJOGREN, ANTES Y DESPUES DE UN PERIODO DE 4 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON BROMHEXINA Y PLACEBO.



FUENTE: boleta de recolección de datos, Hospital Rodolfo Robles, junio-agosto, 1984.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Estudios efectuados por otros autores, entran en contradicción con respecto a la utilidad de la bromhexina en el tratamiento de la queratitis seca del síndrome de Sjögren, argumentando algunos de ellos que la bromhexina es beneficiosa para este tipo de pacientes y otros autores señalan que la misma no tiene ninguna utilidad. En este estudio, los datos referidos por los pacientes, muestran que, tanto en el tratamiento con bromhexina como en el tratamiento con placebo, la severidad de los síntomas disminuyó de manera casi total, ya que sólo en una oportunidad uno de los síntomas fue calificado como de grado severo después del tratamiento. Igual tendencia puede observarse en cuanto a los otros grados de calificación de los síntomas, ya que estos disminuyeron de severos a moderados y de moderados a leves o ausentes con ambos tratamientos, lo cual nos indica que no hubo diferencia entre los mismos. (Cuadro No. 1)

También encontramos que fue mayor la frecuencia en que los pacientes no refirieron ninguna mejoría de los síntomas o la tuvieron muy leve, que la frecuencia en que los pacientes presentaron una mejoría completa. Igualmente surgieron en ambos tratamientos, aunque en el tratamiento con bromhexina hubo mayor mejoría en comparación al tratamiento con placebo, pero la diferencia es mínima. (Cuadro No. 1.1)

Se comprobó que al inicio de ambos tratamientos, todos los pacientes presentaron valores anormales para el test de Schirmer, dichos valores continuaron siendo bajos al final de los tratamientos, con excepción de dos casos que presentaron más de 10 mm de humedad, un caso en el tratamiento con bromhexina y el otro en el tratamiento con placebo, lo cual

no es mayor diferencia entre ambos tratamientos. (Cuadros - No. 2, 2.1 y 2.2) Sin embargo, el resultado del test de Schirmer tuvo variación estadísticamente significativa en sus valores finales con respecto a los iniciales, tanto en el tratamiento con bromhexina, como en el tratamiento con placebo. (Cuadros No. 2.1 y 2.2 y gráfica No. 1)

Otro hallazgo encontrado es que no hay diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con placebo y el tratamiento con bromhexina y tampoco hay diferencias en la tinción con rosa de Bengala al inicio y al final del tratamiento con bromhexina y placebo. (Cuadros No. 3, 3.1, - 3.2 y gráfica No. 2)

Con respecto al tiempo de ruptura lagrimal, sólo un paciente alcanzó un valor normal para esta prueba, éste había recibido bromhexina y entre los que recibieron placebo, dos pacientes alcanzaron un valor normal para el tiempo de ruptura, el resto del grupo continuó con los mismos valores iniciales o tuvieron muy ligeras variaciones, lo cual señala que no hubo diferencia estadísticamente significativa en el valor del tiempo de ruptura lagrimal con los tratamientos establecidos. (Cuadros No. 4 y 4.1 y gráfica No. 3)

CONCLUSIONES

- 1- Los pacientes refirieron igual mejoría subjetiva tanto en el tratamiento con bromhexina, como en el tratamiento con placebo.
- 2- La bromhexina en dosis de 48 mg diarios, administrada durante un período de cuatro semanas, no produce cambios significativos en el aumento de secreción lagrimal en pacientes con queratitis seca del síndrome de Sjögren.
- 3- La administración de placebo en pacientes con queratitis seca del síndrome de Sjögren, produce resultados similares a los obtenidos con administración de bromhexina en dosis de 48 mg diarios.
- 4- La bromhexina y el placebo modificaron únicamente el valor del test de Schirmer con respecto a valores iniciales y finales en un período de cuatro semanas de tratamiento.
- 5- La despitelización corneal y conjuntival, evidenciada por tinción con rosa de Bengala, no tuvo mejoría con ninguno de los dos tratamientos.
- 6- El tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína tampoco presentó mejoría estadísticamente significativa con ninguno de los dos tratamientos administrados.

RECOMENDACIONES

Efectuar nuevos estudios y experimentos encaminados a demostrar la utilidad de la bromhexina en el tratamiento de pacientes con queratitis seca del síndrome de Sjögren, ya que posiblemente, la misma sea efectiva en dosis mayores y durante períodos más prolongados de tiempo, que los utilizados en esta investigación.

RESUMEN

En este estudio, se pretendió medir la utilidad de la bromhexina para aumentar las secreciones lagrimales en 26 pacientes con queratitis seca del síndrome de Sjögren, efectuando dicha medición a través del Test de Schirmer, tinción con rosa de Bengala y tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína.

Para el efecto se seleccionó el grupo de pacientes en el Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles V.", los cuales llenaron las siguientes condiciones: tener artritis reumatoidea o artralgias, tener biopsia de glándulas salivares positiva, test de Schirmer basal menor de 10 mm, tinción positiva con rosa de Bengala y tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína menor de 30 segundos.

Por medio de estudio doble-ciego, se administró a 15 de los pacientes, una dosis de 16 mg de bromhexina por vía oral, tres veces al día, durante cuatro semanas y al resto de pacientes se les dio placebo en dosis similar y por el mismo período de tiempo. Al final de ambos tratamientos, se efectuaron las mismas pruebas iniciales: test de Schirmer, tinción con rosa de Bengala y medición del tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína, además, se interrogó a los pacientes acerca de los cambios subjetivos que presentaron los síntomas referidos por ellos al inicio de la investigación.

Se hizo un análisis multifactorial de medidas repetidas, tomando un margen de error alfa de 0.05, además, se aceptó que ambos tratamientos (bromhexina y placebo), serían diferentes entre sí al encontrar que F calculada fuera mayor que F crítica y los datos obtenidos nos hacen concluir que tanto

La bromhexina como el placebo producen los mismos resultados y que no hay variación entre los valores de las pruebas iniciales y las mismas pruebas efectuadas al final del tratamiento, con excepción del test de Schirmer que presentó una variación en estos valores, pero la misma se encontró sujeta a una serie de factores que pudieron haber influido en dicho cambio y, por lo tanto, su confiabilidad no es absoluta.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Anzueto M, Abel B. **Síndrome de Sjögren**. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1976. 51p.
- 2- Avery, S. **Drug treatment; principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics**. 2nd ed. - New York, Adis Press, 1980. 1382p. (pp. 367, 771, 1248)
- 3- Beeson P. y W. McDermott. **Tratado de medicina interna de Cecil-Loeb**. 14 ed. México, Interamericana, 1979. t.1 (pp. 178-179)
- 4- Candel, M. et al. Síndrome de Hower-Gougerot-Sjögren. **Rev Clin Esp** 1975 oct 5; 138(3):201-211
- 5- Castillo Nava, J. El Na 274 mucolítico expectorante en el tratamiento de pacientes broncopulmonares. - **Sem Med Mex** 1969 feb 7; 59(4):117-119
- 6- Clinch, T.E. et al. Schirmer's test. **Arch Ophthalmol** 1983 Sept; 101(9):1383-1386.
- 7- Coll, J. et al. Síndrome de Sjögren: concepto actual, manifestaciones clínicas y su evolución. **Rev Clin Esp** 1976 nov 15; 143(3):243-251
- 8- Cordon G, Jorge A. Síndrome de Sjögren y hepatitis crónica activa: presentación del primer caso clínico detectado en Guatemala. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1983. 53p.

E. Guzmán

- 9- Frost-Larsen, K. et al. Sjögren's syndrome treated with bromhexine: a randomised clinical study. *Br Med J* 1978 Jun 15; 1(6127):1579-1581
- 10- Guyton, A. *Tratado de fisiología médica*. 5 ed. México, Interamericana, 1981. 1412p. (pp. 865-866)
- 11- Krachmer, J. et al. Corneal thinning and perforation in Sjögren's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1974 Dec; 78(6):917-920
- 12- Mackie, I. et al. Sjögren's syndrome, bromhexine and tear secretion. *Br Med J* 1978 Aug 26; 2(6137):638
- 13- Manthorpe, R. et al. Lack of lacrimal gland improvement by Na 872 in Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol* 1981 Feb; 59(4):428-429
- 14- Menéndez, L. Evaluación en pediatría de un nuevo mucolítico bronquial en afecciones del tracto respiratorio. *Rev Colomb Ped* 1971 oct; 26(5):125-130
- 15- Nahir, A. et al. Sialochemistry in evaluating bromhexine treatment of Sjögren's syndrome. *Br Med J* 1979 Oct 6; 2(6194):833
- 16- Robbins, S. *Patología estructural y funcional*. México, Interamericana, 1975. 1516p. (pp. 243)
- 17- Rolando, M. et al. Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1983 April; 101(4):557-558
- 18- Sánchez, J. et al. Enfisema, asma y bronquitis crónica; valoración clínica de Na 274. *Sem Med Mex* 1970 feb 13; 52(803):303-309
- 19- Scharf, J. et al. Influence of bromhexine on tear lysozyme level in keratoconjunctivitis sicca. *Am J Ophthalmol* 1981 Jul; 92(1):21-23
- 20- Tapper-Jones, L. et al. Sjögren's syndrome treated with bromhexine: a reassessment. *Br Med J* 1980 Jun 7; 280(6228):1356
- 21- Thorn, G. et al. *Medicina interna de Harrison*. 5 ed. México, Prensa Médica Mexicana, 1981. tt.2 (pp. 2456-2457)
- 22- Vaughan, D. *Oftalmología general*. 5 ed. México, Manual Moderno, 1980. 416p. (pp. 58-62, 85, 291-292)

76 105
30.1.1981

 Universidad de San Carlos de Guatemala
 FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
 UPCA - UNIDAD DE DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
 FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

GRUPO _____

HOJA DE DATOS

Nombre _____ Edad _____ Sexo _____

Registro Médico _____ Fecha de inicio de Tx. _____

Fecha de finalización del tratamiento _____

BROMHEXINA _____ PLACEBO _____

Síntomas antes del tratamiento:

	ausente	leve	moderado	severo
Ardor ocular				
Sensación de arénd				
Sequedad ocular				
Secreción ocular				
Prurito ocular				

Síntomas después del tratamiento:

	ausente	leve	moderado	severo
Ardor ocular				
Sensación de arena				
Sequedad ocular				
Secreción ocular				
Prurito ocular				

Cambios en la sintomatología referidos por el paciente después - del Tx.

	no mejoró	leve mejoría	buena mejoría	completa mejoría
Ardor ocular				
Sensación de arena				
Sequedad ocular				
Secreción ocular				
Prurito ocular				

TEST DE SCHIRMER CON ANESTESIA (BASAL):

Antes del tratamiento: OD _____ mm OS _____ mm
 Después del tratamiento: OD _____ mm OS _____ mm

ROSA DE BENGALA:

Antes del tratamiento: OD _____ % OS _____ %
 Después del tratamiento: OD _____ % OS _____ %

TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL CON FLUORESCEINA:

Antes del tratamiento: _____ segundos.
 Después del tratamiento: _____ segundos.

Vo. Bo. Dr. Julio Roberto Kestler
 Asesor

Vo. Bo. Dr. José Luis Domínguez
 Asesor

ANALISIS MULTIFACTORIAL DE MEDIDAS REPETIDAS

Para cada prueba ocular (test de Schirmer, tinción con rosa de Bengala y tiempo de ruptura lagrimal), se obtuvo la sumatoria de los datos de cada ojo por separado y su promedio, tanto de valores iniciales como finales, luego, se elevó al cuadrado dicha sumatoria y se procedió a sustituir las fórmulas siguientes:

$$\begin{aligned}
 (1) &= \frac{G^2}{Nq} & (1') &= G'^2/pq \\
 (2) &= \sum x^2 & (3') &= (\sum A'_i)^2/q \\
 (3) &= \sum (A_i^2/n_iq) & (4') &= (\sum B'_i)^2/p \\
 (4) &= (\sum B_i^2)/N & (5') &= \sum (AB'_i)^2 \\
 (5) &= \sum [(AB_{ij})^2/n_i] & \tilde{N}_n &= \frac{P}{(1/n_i)} \\
 (6) &= (\sum P_m^2)/q
 \end{aligned}$$

Después, se procedió a elaborar el cuadro resumen para cada prueba ocular, utilizando para ello las siguientes fórmulas:

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS
Entre sujetos	$N-1$	
A	$p-1$	$\tilde{N}_n [(3') - (1')]$
Sujetos con grupos	$N-p$	$(6) - (3)$
Dentro de sujetos	$N(q-1)$	
B	$(q-1)$	$\tilde{N}_n [(4') - (1')]$
A B	$(p-1)(q-1)$	$\tilde{N}_n [(5') - (3') - (4') + (1')]$
B por sujetos con grupos	$(N-p)(q-1)$	$(2) - (5) - (6) + (3)$

La suma de cuadrados multiplicada por los grados de libertad, nos dio el valor de los cuadrados medios y, dividiendo el cuadrado medio de A entre el de Sujetos con grupos, el cuadrado medio de B dentro de B por sujetos con grupos y el cuadrado medio de AB entre B por sujetos con grupos, se obtuvo la F calculada de Snedecor y, buscando los datos obtenidos de ella en una tabla establecida, se encontró que el valor de F crítica para ojo derecho era de 4.26 y para ojo izquierdo era de 4.28.

Se aceptó que si F calculada era mayor que F crítica, se interpretaría como si ambos tratamientos (bromhexina y placebo), fueran diferentes entre sí, tanto a su inicio como al final del período establecido para la investigación.

Statistical principles in experimental design.
Winer. (B/Winer). McGraw-Hill Book Company.

CONFORME:

Dr. José Luis Domínguez Rueda
ASESOR.

Dr. Julio Roberto Westler C.
ASESOR.

JOSE LUIS DOMINGUEZ RUEDA
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado No. 2.000

Dr. Julio Roberto Westler C.
MEDICO Y CIRUJANO
Col. 1583

APROBADO:

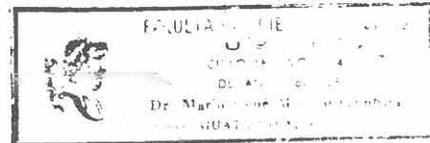


DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

Dr. Mario Rene Moreno Cambara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
U S A C

Guatemala, 16 de enero de 1985



Los conceptos expresados en este trabajo son responsabilidad únicamente del Autor. (Reglamento de Tesis, Artículo 44).