

11234

23

Rj

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PETRÓLEOS MEXICANOS.

**USO DEL HIALURONIDATO DE SODIO COMO
LUBRICANTE OCULAR EN PACIENTES CON
QUERATOCONJUNTIVITIS SICCA**

Investigador responsable:
Dra. Elvira Llaça García.
Medico adscrito al servicio de Oftalmología.

Investigador principal:
Dr. José Luis González Luna.
Residente de tercer año de Oftalmología

Investigadores Asociados:
Dr. Carlos Fernando Díaz Aranda.
Jefe del servicio de Oftalmología

QFB Emma E. Zamora.
Microbiología Laboratorio Central HCSAE.

Ing. Gustavo Liceaga Correa
Jefe de la unidad de irradiación Gamma del ININ.

Dra. Oralia Ladrón de Guevara
Jefa de la unidad de análisis de aminoácidos HPLC y síntesis de
oligonucleotidos UNAM.

SEDE:
Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.
Servicio de Oftalmología

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

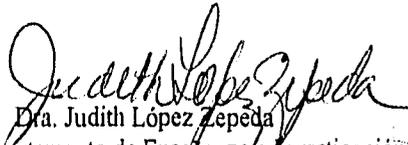
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


Dr. José de Jesús González Jasso
Director general del Hospital Central sur
de Alta Especialidad
PEMEX




Dra. Judith López Zepeda
Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación
del Hospital Central sur de alta Especialidad


Dr. Carlos Fernando Díaz Aranda.
Jefe del Servicio de Oftalmología.
Profesor Titular de la Especialidad de Oftalmología.
Asesor de Tesis en el servicio de Oftalmología


Dra. Elvira Llaca García
Cirujano Oftalmólogo, Tutor de Tesis de Posgrado
HCSAE.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo representa la culminación de un estudio de postgrado encaminado a la formación de nuevos especialistas médicos en oftalmología.

Estos tres años de esfuerzo diario, marcan el inicio de una vida profesional anhelante de logros personales y profesionales. Definitivamente el esfuerzo mencionado nunca hubiera sido posible y no hubiera tenido una finalidad específica sin la valiosísima intervención de mis Padres, Maestros y compañeros.

A mis Padres les agradezco infinitamente su gran apoyo, que me inspiró confianza para seguir adelante, dándome todo sin pedir nada a cambio. Lo único que tengo para pagar su apoyo eterno es el hecho de haber cumplido con mi compromiso de formación. Lo anterior me ayudará a su vez a ser una persona digna de confianza y respeto.

A mis maestros, los cuales con empeño, disciplina y deseos de enseñanza han forjado a un profesionista. Espero que mi desempeño futuro nunca llegue a manchar la imagen que tienen de mí, y que mi labor médica ayude a mis pacientes a superar sus enfermedades tal como ellos me lo han enseñado.

A mis compañeros, que han sabido convivir con su servidor en las buenas y en las malas, en los aciertos y errores, siempre con la intención de ser mejores cada día como personas y oftalmólogos.

Y en fin a todos aquellos amigos que directa o indirectamente estuvieron conmigo, dándome su apoyo moral.

A todos Ustedes, Gracias

Su Amigo:

José Luis González Luna

ÍNDICE GENERAL

	Página
ÍNDICE GENERAL	1
ANTECEDENTES	2
FISIOPATOLOGÍA	5
TRATAMIENTO	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	14
METODOLOGÍA	15
PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICA	17
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	24
BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXO 1	29
CAPTACIÓN DE DATOS	32
HOJA DE CONSENTIMIENTO	34

ANTECEDENTES

QUERATOCONJUNTIVITIS SICCA

El ojo seco es esencialmente una condición sintomática que puede llegar a desarrollarse en muchas circunstancias. Dos tipos principales pueden ser reconocidas, la primera debida a padecimientos locales de la conjuntiva y la segunda debida a una disminución primaria de la secreción de las glándulas lagrimales principales y accesorias (1,18,24).

La xerosis, es debida a alteraciones propias de la conjuntiva, ya sean cicatrizales, nutricionales, degenerativas ó infecciosas, y no se encuentra contemplada en este estudio.

El entendimiento en el mecanismo por el cual se desarrolla la queratoconjuntivitis sicca debe ser basado en el conocimiento de la compleja composición de la película lagrimal (3,7). La porción mas externa y expuesta al aire, es una película oleosa que tiene su origen en las glándulas de Meibomio; la segunda capa ó intermedia es acuosa, originada por las glándulas lagrimales, y por último, la capa que está en contacto con el epitelio corneal, básicamente mucinosa y que es producida por las células caliciformes de la conjuntiva (3,9,10). Es probable que la capa oleosa externa sea la encargada de evitar la desecación rápida de la lágrima mientras que la capa más interna produzca una adherencia mas firme a la superficie corneal (1,18,26). Es importante mencionar que en la queratoconjuntivitis sicca, la contribución acuosa de las glándulas lagrimales se encuentra deficiente, por lo que la película precorneal es más viscosa (1,24), y que, normalmente la simple exposición al aire no es suficiente para alterar a la capa mucinosa, a menos que, exista una patología concomitante (29,30,31).

Es conocido que la escisión de una gran parte de la glándula lagrimal principal no afecta de manera significativa a la lubricación ocular, ya que la secreción de las glándulas accesorias en esta condición, se ve aumentada en forma considerable (18). Sin embargo, es también sabido que puede existir una alteración secundaria en las glándulas lagrimales accesorias lo que condicionaría la aparición de xerosis (1,2,3,5,12).

En la mayoría de los casos, la simple disminución de la lubricación no parece ser el factor principal en el desarrollo de la queratoconjuntivitis sicca, será necesario entonces, la asociación con algún desorden metabólico agregado de las células epiteliales mismas (18,24).

La queratoconjuntivitis sicca es un padecimiento tradicionalmente ligado al nombre de Sjögren, que presenta un cuadro clínico bien definido cuando está completamente establecido. Su desarrollo es lento e insidioso con la apariencia clínica de una conjuntivitis crónica con moderado grado de inyección conjuntival asociada a fotofobia e irritación. Es común que filamentos de moco de diferentes longitudes y que pueden llegar a varios milímetros, se acumulen en el fórnix inferior. Típicamente la conjuntiva interpalpebral tiñe intensamente al usarse rosa de bengala, procedimiento que es usado como prueba diagnóstica. En casos muy crónicos, es posible la formación de simbléfaron (24,26,27).

Las complicaciones corneales son una característica constante, en etapas iniciales, la captación puntiforme de fluoresceína por el epitelio corneal es muy frecuente, particularmente en el tercio inferior por ser la zona menos protegida por el párpado superior. La queratitis punteada epitelial, puede dar lugar a pequeñas opacidades lineales subepiteliales por debajo de la membrana de Bowman. Los filamentos epiteliales aunque frecuentes no son patognomónicos, ya que también se presentan en otras patologías corneales. Las complicaciones graves como úlceras dolorosas, leucomas y pannus, pueden llegar a estar presentes en etapas tardías de esta enfermedad. De ellas la más frecuente es la vascularización periférica de la córnea, y en orden decreciente las anteriormente mencionadas (2,7,8,12). Cuando otras membranas mucosas se encuentran afectadas, como en el caso del síndrome de Sjögren, las alteraciones a otros niveles -como resequeidad oral, faríngea y vaginal- acompañan a la sintomatología ocular.

El diagnóstico de la deficiencia lagrimal en sus etapas iniciales ha llegado a ser difícil porque este cuadro semeja al de una conjuntivitis inespecífica lo que motiva se trate incluso con antibióticos por tiempos prolongados. El examen de la película precorneal, previa instilación de fluoresceína, es de gran ayuda en el diagnóstico. La electroforesis de la lágrima también puede aportar datos concluyentes, pero no está al alcance de todos los clínicos. La determinación de niveles lagrimales de lisozima pueden orientar hacia el diagnóstico (12,13). Una deficiencia en la excreción de la lágrima puede ser estimado cuantitativamente en consultorio con la prueba de

Schirmer. En etapas más avanzadas la tinción epitelial, el tiempo de ruptura lagrimal y los cambios coréales pueden aclarar aún más el diagnóstico.

Los cambios patológicos en la córnea y conjuntiva han sido estudiados desde Sjögren (19,25). En la conjuntiva bulbar existe destrucción temprana de los tejidos elásticos con edema del tejido conectivo, las células epiteliales se tornan edematosas y vacuoladas y existe un marcado incremento en el número de células caliciformes, particularmente en el fondo de saco inferior. Más tarde aún cuando el edema persiste, las células epiteliales se vuelven más delgadas y muchos de sus núcleos desaparecen, tomando esta capa una apariencia hialina. Cambios similares son observados en la córnea; el epitelio se vuelve fibrilar y en algunas áreas muy atenuado, inclusive dejando descubierta la membrana de Bowman. La esclera se puede llegar a teñirse con hematoxilina cuando existe degeneración (27,29,30).

FISIOPATOLOGIA

La etiología de la queratoconjuntivitis sicca es compleja y debe ser discutida bajo los siguientes lineamientos:

- 1). Ausencia de secreción lagrimal.
- 2). Disturbios nerviosos hacia la glándula lagrimal.
- 3). Alteraciones propias de las glándulas lagrimales.
- 4). Alteraciones en la secreción de las glándulas de Meibomio, así como de las caliciformes.
- 5). Medio ambiente hostil.
- 6). Interacción con otros medicamentos.
- 7). Epiteliopatías.

1). La ausencia congénita de secreción lagrimal (alácrima) es inuy rara, pero posible, pudiendo existir hipoplasia o ausencia de la glándula en sí misma, tal como ocurre en el Síndrome de Riley-Day (tipo anhidrótico de la displasia ectodérmica).

2). Hiposecreción neurogénica que puede ocurrir cuando la inervación de la glándula lagrimal está afectada, puede deberse a aplasia del núcleo lagrimal (4,9), o a lesión del VII par craneal, entre su núcleo y el ganglio geniculado. Este tipo de afecciones también se presentan en casos de alteraciones pontinas, fracturas de la base del cráneo, otitis media ó herpes del ganglio geniculado(8,11). Se han mencionado a algunas neoplasias como causantes de estas lesiones. La aplicación tópica de anestésicos deseca rápidamente la córnea al impedir que existan estímulos adecuados para la producción de lágrima, pudiendo llegar a producir lesiones epiteliales superficiales (14,21).

3). Algunas alteraciones sistémicas, como las de la colágena, y todas aquellas que involucran a la glándula lagrimal principal y a las accesorias, están comúnmente asociadas con el desarrollo de queratoconjuntivitis sicca en grados variables:

(a). El síndrome de Sjögren, es una condición caracterizada por alteraciones en la secreción lagrimal, salival e inclusive sudorípara, debido a atrofia crónica y cambios xeróticos en esas estructuras. La resequedad en los ojos, acompañando a cambios similares en la faringe y boca, ocurre principalmente en mujeres de edad media, alrededor de los 50 años, asociada en cerca del 75% de los casos con artritis reumatoide. Al parecer la patología está producida por una reacción auto inmune dando lugar a una dacrio-sialo-adenitis (3,4,6,11).

(b). Artritis Reumatoide, en el 15% de los casos también se asocia a queratoconjuntivitis sicca. Algunos autores consideran esto como otra faceta del síndrome de Sjögren. Los mismos cambios oculares se pueden apreciar en el síndrome de Felty (artritis crónica, esplenomegalia y leucopenia) y ocasionalmente en la Psoriasis artropática.

(c). La sarcoidosis de la glándula lagrimal, usualmente asociada con infiltración del tejido submucoso de la conjuntiva, es una causa rara de queratoconjuntivitis sicca (11).

(d). El Lupus Eritematoso Generalizado ha sido relacionado con alteraciones en la calidad lagrimal desde los tiempos de Hutchinson (12).

(e). Esclerodermia.

(f). Poliarteritis Nodosa.

(g). Penfigoide.

(h). Eritema Multiforme (síndrome de Stevens-Johnson)

(i). Sarcoidosis.

(j). Síndrome de Mikulicz.

4) Las alteraciones a nivel de las glándulas de Meibomio, como la excreción aumentada de material oleoso, o la ausencia de la misma, también modifican en forma importante la calidad del primer componente de la película lagrimal, ya sea creando zonas hidrófobas en la superficie corneal por aposición de material graso en el epitelio o por desecación aumentada por ausencia de capa lipídica en la película lagrimal.

La deficiencia del surfactante soluble (mucina), es una condición rara en Norteamérica, en donde son afectadas primariamente las células caliciformes productoras de mucina. que es la encargada de proporcionar adherencia

adecuada de la lágrima sobre la córnea. El prototipo clínico de esta enfermedad es la avitaminosis A que si se asocia a hipoproteinemia puede conducir a la existencia de queratomalacia. Existe evidencia que sugiere que la vitamina A tiene un efecto específico sobre la producción de mucina por el epitelio y uno de los signos tempranos de esta deficiencia es el desarrollo de áreas con ausencia de película lagrimal sobre la córnea (16,17,18).

En cuadros inflamatorios como el pénfigo, el síndrome de Stevens-Johnson, el tracoma, y las quemaduras químicas, se ocasiona daño extenso a todas las células caliciformes, con la subsecuente alteración permanente de la producción de mucina (17,18).

5) Actualmente, y sobre todo en ciudades como el Distrito Federal, la excesiva acumulación de smog y polvo en el medio ambiente y la poca humedad relativa durante gran parte del año, han condicionado que la lágrima sufra modificaciones que le impiden lubricar adecuadamente al ojo que se traduce en molestos síntomas como ardor ocular, sensación de arenillas, ojo rojo y parpadeo continuo. Existen estudios realizados en forma comparativa entre ciudades pequeñas, medianas y grandes de México, que indican una mayor proporción de anomalías en la película lagrimal en las ciudades pequeñas. Usando como parámetro el tiempo de ruptura de la película lagrimal (T.R.L.) cuyos valores normales se aceptan cuando es mayor de 10 seg. (27).

Ciudad de México (grande) el 68% con T.R.L. menor a 10 seg.

Ciudad de Monterrey (mediana) el 34% con T.R.L. menor a 10 seg.

Ciudad de Tampico (pequeña) el 17% con T.R.L. menor a 10 seg.

Otras situaciones, como la exposición corneal prolongada en pacientes con anomalías palpebrales primarias o secundarias, pueden dar lugar a una queratitis por desecación.

6) Los estudios sobre los efectos de las drogas en la producción de la lágrima en los humanos, son pocos. Algunos realizados con medicamentos anticolinérgicos han mostrado que estos pueden llegar a disminuir la producción de la porción acuosa de la película lagrimal. Estas drogas estudiadas pertenecen principalmente a las fenotiazinas, atropina, trihexifenidil, y algunos antihistamínicos (17,19,21), siendo en estos últimos en los que se ha demostrado que pueden disminuir la producción de la lágrima (porción acuosa intermedia).

7) Además de las alteraciones ya mencionadas en la película precorneal, la función lagrimal inadecuada puede producir anomalías en el epitelio corneal. Normalmente este epitelio tiene microvellosidades que intervienen en la fijación de la mucina, con la consecuente adherencia de la lágrima. Las áreas del epitelio en donde existe daño crónico a las microvellosidades tienden a repeler la mucina como ocurre en las queratitis herpéticas o en las lesiones del V par.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la queratocconjuntivitis sicca puede dividirse en tres etapas cronológicas:

- a). Tratamiento anterior,
- b). Tratamiento actual,
- c). Tratamiento futuro.

a) Tratamiento anterior:

Consistía, en medidas que sólo disminuían los síntomas, más que en tratar de combatir la alteración de base. Las primeras soluciones tópicas que se usaron en forma de lágrimas artificiales fueron la de Gifford, así como la salina simple. Asimismo, se prescribieron algunos medicamentos en forma sistémica como la bromhexina, para tratar de estimular la producción lagrimal (2,4).

b) Tratamiento actual.

De acuerdo al concepto actual, lo importante es erradicar o por lo menos disminuir la sintomatología que tantas molestias le produce a los pacientes, al tiempo que se intenta proteger a la córnea del medio ambiente para tratar de evitar complicaciones subsecuentes.

La base del tratamiento es el uso de soluciones tópicas que contengan moléculas grandes y estables que no tengan efecto adverso sobre el epitelio, pero que se mantengan formando una capa sobre la córnea. Esta capa protectora deberá además proporcionar una superficie ópticamente perfecta, evitar la desecación epitelial y eliminar la sintomatología. En forma general se considera que esta capa que proveen las lágrimas artificiales debe permanecer sobre la córnea sin perder sus propiedades, por lo menos el mismo tiempo que la lágrima natural -aproximadamente 10 segundos con los ojos abiertos, sin parpadear-. Las soluciones actuales están formadas básicamente de sustancias como: solución salina simple, metilcelulosa al 0.5%, alcohol polivinílico y otras.

Existen otras medidas, como el uso de estimulantes de la secreción lagrimal -Bromhexina-, oclusión temporal o definitiva de los puntos lagrimales para conservar la poca lágrima existente, el uso de lentes de contacto altamente hidrofílicos y terapéuticos, la oclusión parcial o total de los canaliculos lagrimales y en casos severos la tarsorrafia también se han intentado así como el empleo de cámaras húmedas -protectores oclusivos de plástico aplicados al ojo y se está trabajando en pequeños aspersores electrónicos que instalados en unas gafas puedan irrigar al globo ocular en intervalos regulares. Debido a que el ojo de estos pacientes cuenta con un contenido restringido de lisozima, son importantes las medidas higiénicas y ocasionalmente los antibióticos (22,28).

c) Tratamiento futuro

Siguiendo la tendencia actual, se busca una molécula que pueda usarse en solución como colirio, que sea inocua y que ofrezca una capa epicorneal estable que mantenga la integridad epitelial, con mayor tiempo de permanencia que las actuales y que pueda proporcionar mayor protección.

Una de las sustancias que ha sido probada tanto en el campo de la cirugía intraocular como protector de las estructuras internas y externas del ojo es el **Hialuronidato de Sodio**, que en forma natural se localiza en el ojo, principalmente en el humor vítreo. Su utilización se encuentra encaminada principalmente a la formación y reformación de espacios dentro del ojo y a la protección de tejidos que pudieran ser dañados al ponerse en contacto unos con otros como es el caso de la aposición del endotelio corneal con el iris en los procedimientos que obligan a vaciar a la cámara anterior, o a las lesiones que pudieran producirse por instrumental o prótesis de uso intraocular. Se ha mencionado también la posibilidad de usarse externamente como protectores del epitelio corneal tanto en el transoperatorio como en aplicación frecuente en algunos problemas epiteliales. Su osmolaridad es similar a la del humor acuoso, pero su viscosidad es 200,000 veces mayor. Esta sustancia, una vez aislada y ultra purificada a partir de proteínas aviáceas (mas específicamente de la cresta del gallo), tiene un alto peso molecular de alrededor de los 5,000,000 Daltons. Se obtiene comercialmente en concentraciones al 1% y es fabricado por varios laboratorios encontrándose en el mercado desde hace más de 10 años y siendo utilizado en más de dos millones de procedimientos quirúrgicos anualmente tan sólo en los Estados Unidos. Es un polisacárido formado por unidades de disacárido repetidas y unidas por enlaces glucosídicos, de alto peso molecular y capacidad para originar un material

viscoelástico, con posibilidades de diluirlo para usarlo como lágrimas artificiales, cuya presentación original, lista para utilizarse, es completamente aséptica mediante esterilización con amprolene. Hasta este momento se han utilizado, en todo el mundo (18,19) unos 10 a 12 millones de ampollitas; habiéndose ya experimentado con diferentes concentraciones de **Hialuronidato de sodio**, aplicado como lubricante.

Dentro de las últimas investigaciones han sido descritas con exactitud las alteraciones y sintomatología propias del ojo seco o con mala calidad lagrimal, mediante estudios como la microscopía especular, la medición de la evaporación lagrimal, nuevas tinciones. etc. Las pruebas clínicas clásicas como la de Schirmer y la tinción con fluoresceína para determinar en el consultorio la cantidad de producción de lágrima y el estado del epitelio corneal se han mantenido como herramientas diagnósticas de uso universal que han permanecido sin cambios.

Las pruebas para determinar cantidad y calidad lagrimal se pueden dividir en dos tipos: las experimentales -como las cuantificaciones de evaporación precorneal en cámaras cerradas- y las clínicas -las previamente mencionadas,- que pueden ser utilizadas rutinariamente y sin costos elevados. Estudios realizados en Japón, muestran diferencias poco importantes en las mediciones del tiempo de ruptura lagrimal en poblaciones específicas, pero en macrociudades como el D.F., se han detectado alteraciones importantes en la estabilidad lagrimal relacionadas con la contaminación, la baja humedad relativa del aire y la temperatura.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Puede el Hialuronidato de sodio, en solución, funcionar como lágrima artificial, mejorar las condiciones de los epitelios corneal y conjuntival y disminuir los síntomas del ojo seco, independientemente de la etiología?

JUSTIFICACIÓN

Las lagrimas artificiales deben tener los siguientes requisitos:

- 1) Poder utilizar la substancia activa en solución.
- 2) La substancia activa debe ser capaz de formar una capa epicorneal estable.
- 3) La estructura química de la molécula debe ser de alto peso y de cadena larga para que pueda formar una película estable.
- 4) El uso repetido de este material no debe ocasionar ninguna alteración sobre la córnea, y además debe eliminar ó disminuir la sintomatología.

Actualmente la verdadera utilidad clínica de la molécula del hialuronidato de sodio, como lubricante ocular, se ha empezado a probar ya que sus características propias la convierten teóricamente en excelente candidato para ser empleado como lágrima artificial.

OBJETIVOS

1. Determinar la protección que la solución de hialuronidato de sodio al 0.1%, pueda producir sobre el epitelio corneal.
2. Establecer el grado de mejoría sintomática en los*pacientes a los cuales se les instile la solución.
3. Determinar el comportamiento físico de la solución de hialuronidato de sodio al 0.1%, sobre el epitelio corneal.

METODOLOGÍA

Diseño de la investigación

Se plantea un estudio experimental, prospectivo, longitudinal y doble ciego.

Definición de la población objetivo

Universo del estudio: Pacientes derecho habientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, con diagnóstico de Síndrome de ojo seco ó mala calidad de película lagrimal, residentes en el DF

Criterios de selección:

a) Criterios de inclusión:

-Pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos sexos, con mala calidad de película lagrimal u ojo seco independientemente de su etiología.

-Pacientes que hayan o no recibido tratamiento previo.

b) Criterios de exclusión

-Pacientes con datos clínicos de queratitis y/o conjuntivitis infecciosas.

-Pacientes con anestesia corneal.

-Pacientes con queratitis por exposición.

-Pacientes con alteraciones conductuales ó intelectuales.

c) Criterios de eliminación:

-Pacientes que en forma voluntaria deseen abandonar el estudio.

-Fallecimiento.

-Reacción de hipersensibilidad al lubricante (no conocida hasta la fecha).

Definición de variables

-Sexo	Nominal	Masculino ó femenino
-Edad	Numérica	Años cumplidos al momento del ingreso.
-Antecedentes	Nominal	Familiares con la misma patología, enfermedades de la colágena, síndrome de Sjögren ya diagnosticado, ocupación actual del paciente.
Tipo de alteración lagrimal	Nominal	Secreción acuosa disminuida, alteración

		en la capa de mucina, en la capa oleosa o causa mixta
Tiempo de evolución	Nominal	Años o meses a partir del inicio de la sintomatología.
Tratamientos previos	Nominal	Lubricantes, oclusión de puntos lagrimales, lentes de contacto terapéuticos, medicamentos sistémicos.
Tratamiento actual	Nominal	Igual que el anterior.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Una vez que los pacientes hayan sido localizados, se les explicará el motivo del proyecto, haciendo hincapié en que se trata de usar en sus ojos lubricantes ya conocidos, para que de acuerdo a las preguntas diseñadas previamente se pueda establecer, si existe, la mejoría sintomática sobre su padecimiento de base.

Inicialmente a todos los integrantes del estudio se les interrogará sobre la presencia o no de sintomatología de ojo seco (sensación de arenillas, ardor, lagrimeo, prurito y sensación de sequedad). Posteriormente se realizará exploración oftalmológica que incluirá medición de agudeza visual, exploración del segmento anterior de ambos ojos, prueba de Schirmer, y tinción con fluoresceína de la película lagrimal. La película lagrimal teñida nos permitirá medir el tiempo de ruptura lagrimal (reportado en segundos) y valorar el estado de los epitelios.

El grupo completo de pacientes contará con dos tipos de tratamiento en forma simultánea. Se seleccionará a un ojo como receptor del lubricante en estudio y al otro se le instilará una solución lubricante de uso convencional (solución salina -Naturalag-). Los pacientes ignorarán que tipo de lubricante es utilizado para cada ojo, pero utilizarán el frasco designado para cada lado. Todos los frascos con lubricantes serán marcados por uno de los investigadores, de modo que ni los pacientes, ni el recolector de los datos, conocerán el contenido.

Se medirá el T.R.L. y la captación de fluoresceína por los tejidos oculares en los siguientes lapsos de tiempo después de la aplicación del lubricante:

- 5 minutos
- 30 minutos
- 60 minutos

Estas mediciones se harán desde la primera aplicación de los lubricantes así como en cada consulta de control subsecuente con la finalidad de establecer la mejoría en el tiempo de ruptura lagrimal.

La sensación que ocasione la aplicación del lubricante sobre los ojos de los pacientes será medido en cada consulta en la siguiente forma:

Desagradable	D
No desagradable	ND
Agradable	A
Muy agradable	MA

-Hoja de captura de datos (se anexa)

Análisis de Resultados

1). Se analizará comparativamente la mejoría en los síntomas entre el medicamento 1 y el medicamento 2.

2). Se evaluará la tolerancia al medicamento (1,2) expresada en D, ND, A y MA.

3). Se comparará el efecto del medicamento en el tiempo de ruptura lagrimal en la primera aplicación y en cada consulta de control subsecuente.

Recursos

HUMANOS

Los doctores Fernando Díaz Aranda, Elvira LLaca García y José Luis González Luna, recolectarán los datos de los pacientes incluidos en el estudio.

MATERIALES

1. Proyector de optotipos American Optical (AO) con pantalla.
2. Lámpara de Hendidura Haag-Streit BM 900.
3. Papel filtro # 41 Whatman
4. Tiras de fluoresceína Fluor-I-Strips.
5. Cronómetro Casio.
6. 80 frascos goteros de 5 ml. estériles.

7. Ampolletas de Healon Pisa. (0.4 ml.)

Cronograma de actividades
(Gráfica de Gant)

A	1	*											
C	2		*										
T	3		*										
I	4			*	*	*	*	*	*				
V	5									*			
I	6										*		
D	7												*
A													
D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	

Fecha de inicio: Septiembre de 1994

Fecha de término: Noviembre de 1995

ACTIVIDAD

1. Revisión bibliográfica (dos meses)
2. Elaboración del protocolo (un mes)
3. Obtención de recursos y diseño de instrumentos (un mes)
4. Captación de información (nueve meses)
5. Procesamiento y análisis de datos (un mes)
6. Elaboración del informe técnico final (un mes)
7. Presentación de resultados (un mes)

RESULTADOS

El presente estudio experimental llevado a cabo en el Hospital Central sur de Alta Especialidad de PEMEX, nos permitió conocer aspectos hasta ahora no bien comprendidos en relación a una substancia que ha sido utilizada en forma rutinaria dentro de la cirugía de catarata. El Hialuronidato de Sodio se conoce desde su obtención como un material viscoelástico transparente, pesado y con propiedades únicas para su utilización intraocular. Por ello se pensó que las características propias del producto permitirían, que pudiera utilizarse como un lubricante ocular ya que teóricamente las cadenas largas de la molécula podrían ser útiles para formar una capa epicorneal estable que lograra permanecer largo tiempo en la lagrime y favorecer la hidratación y preservación de el epitelio corneal en pacientes con mala calidad de película lagrimal u ojo seco.

La necesidad básica fue lograr una dilución adecuada de la substancia, ya que en su forma comercial solo existen preparaciones en muy alta densidad que serían difíciles de incorporarse a la lágrima. Para poder dar respuesta a esta interrogante se recurrió a:

1). Investigación bibliográfica

Con anterioridad a este estudio, oftalmólogos japoneses habían diluido la substancia del 1.0% que es su forma comercial al 0.1%, obteniendo una solución de fácil manejo y

2). Pruebas de ensayo y error.

En este proyecto se probaron diversas diluciones del Hialuronidato de sodio en solución salina isotónica, hasta obtener las propiedades de fluidez requeridas. La dilución que proporcionó las características deseadas fue la misma que habían usado en el estudio de referencia en el párrafo previo.

RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE EL ESTUDIO PREVIO

Se requirieron estudios químicos, moleculares y bacteriológicos de la solución dado que el propósito de este estudio fue utilizar el producto en condiciones diferentes para las cuales fue diseñada originalmente.

Estos estudios comprendieron: la determinación del Ph, viscosidad, color, fluidez y descomposición molecular posterior a las radiaciones gamma y ultravioleta. También se practicaron cultivos de la solución para tratar de incubar bacterias aerobias, anaerobias y hongos. Lo anterior permitió concluir:

- 1) El hialuronidato de sodio al 0.1%, no se descompone en cadenas cortas de disacáridos cuando se reesteriliza con radiaciones ultravioleta.
- 2) El hialuronidato de sodio al 0.1% si pierde su principal propiedad de viscoelástico al ser expuesto a dosis esterilizadoras de radiación Gamma, con ruptura de sus cadenas largas de disacárido.
- 3) La Solución de Hialuronidato de sodio al 0.1%, es incapaz de funcionar como medio de cultivo para bacterias u hongos.
- 4) La transparencia y características propias de sus moléculas no son alteradas al ser diluido el hialuronidato de sodio en solución fisiológica, ni en lubricantes oculares comunes.

El envase original de el hialuronidato de sodio es una ampolleta de plástico transparente con capacidad para almacenar 0.4 ml de la substancia. Una vez que se ha utilizado, los sobrantes del material permanecen en la ampolleta, sin tener exposición directa al aire, a pesar de lo cual se le considera potencialmente contaminado por ser altamente purificado en su manufactura y por que el fabricante dentro de sus especificaciones recomienda que no se reutilice y se desechen los sobrantes.

Las investigaciones efectuadas permitieron concluir que debido a que el plástico del envase es completamente transparente para la radiación ultravioleta, es posible llevar a cabo una reesterilización con la ampolleta cerrada y sin exposición al aire. Lo anterior es de real importancia si tomamos en cuenta que el material contenido en una ampolleta puede ser suficiente para utilizarse en dos procedimientos quirúrgicos de catarata, lo que proporcionaría un ahorro de prácticamente un 50% en viscoelásticos quirúrgicos que son de importación y de un costo elevado.

RESULTADOS EN SU APLICACIÓN CLÍNICA.

Como ha sido previamente mencionado el propósito fundamental de esta investigación, es el de buscar un lubricante ocular que pueda mejorar la sintomatología que presentan los pacientes con mala calidad de película lagrimal ó con una deficiente cantidad de lágrima.

Inicialmente, se explicó ampliamente a todos los pacientes el motivo del estudio, así como de las propiedades de la substancia a utilizar, haciendo hincapié en la incapacidad per se del hialuronidato de sodio para causar alteraciones de importancia a nivel ocular, y aún menos, con la aplicación tópica.

En caso de que los pacientes aceptaran se parte del estudio, se les proporcionó una carta para que autorizaran el inicio de la investigación clínica, teniendo la facultad de abandonarla en cualquier momento.

A los pacientes que ingresaron en este estudio se les instilaron las gotas de dos envases diferentes para lo que ni el paciente mismo ni el recopilador de datos pudieran conocer el contenido de los frascos goteros.

La mayor parte de los pacientes aceptaron de inmediato el hialuronidato de sodio y solo tres presentaron mínimas molestias con las primeras aplicaciones que fueron cediendo conforme pasaron los días.

Los pacientes que aceptaron participar en el estudio, se encargaron de volver al hospital a solicitar mas frascos goteros cuando les eran necesarios.

Resumen:

a) La solución de hialuronidato de sodio al 0.1% fue adecuadamente tolerada por los pacientes, aunque la principal molestia que se presentó al utilizar esta substancia fue sensación subjetiva de una viscosidad mayor a la encontrada en otros lubricantes previamente usados.

Algunos pacientes presentaron sensación de "arenillas" muy finas, que desaparecía algunos segundos después de la aplicación.

Los resultados obtenidos después de dos meses de utilización del hialuronidato de sodio muestran que la solución en estudio no tiene diferencias estadísticamente significativas con respecto a el grupo control.

La solución del hialuronidato de sodio mejoró el tiempo de ruptura lagrimal en todos los pacientes. La sensación de bienestar durante y después

de la aplicación, fue mayor pero estadísticamente similar entre esta solución y el grupo control (alcohol polivinílico). Ver sección de gráficas.

b) El hialuronidato de sodio conservado en su ampolleta original, puede ser reesterilizado por medio de radiación ultravioleta(UV).

Reesterilizar el Healon, nos permite optimizar la cantidad de material utilizado con un ahorro teórico de aproximadamente el 50%.

c) El hialuronidato de sodio, como material viscoelástico ultrapurificado e importado es extremadamente caro, aun para el uso para el cual fue diseñado. Si tomamos en cuenta que se requiere 1.0 ml. de hialuronidato para lograr la dilución adecuada en 10 ml., el costo real de las gotas lubricantes es muy alto. Esto tal vez esto se pueda solucionar en un futuro con el mejoramiento de la tecnología para la obtención del hialuronidato de sodio, así como por la utilización de mas solvente en relación al soluto en el frasco gotero.

DISCUSIÓN

Al haber estudiado las características físico-químicas y biológicas del hialuronidato de sodio se pensó que esta sustancia fuera probablemente capaz de proporcionar una capa epicorneal estable en los pacientes que padecen queratoconjuntivitis sicca o mala calidad de la película lagrimal.

Los resultados obtenidos durante el estudio clínico demostraron que el hialuronidato de sodio no presenta diferencias estadísticamente significativas con el alcohol polivinílico, grupo control. El mejoramiento del tiempo de ruptura lagrimal y la sensación subjetiva confortable durante la aplicación, fue prácticamente igual dos meses después de haber iniciado el estudio en los dos grupos.

La hipótesis inicial fue comprobada parcialmente, ya que si bien, si funciona como lubricante ocular, no existe mejoría evidente con respecto a otros lubricantes de uso habitual. El costo es también un factor importante, ya que, aunque el estudio hubiera demostrado mayor eficacia con el empleo del hialuronidato de sodio, las gotas tendrían un costo prohibitivo.

La posibilidad de reutilización del hialuronidato de sodio sobrante de procedimientos quirúrgicos, una vez reesterilizado, fue comprobada plenamente por los estudios moleculares y biológicos realizados. Por lo que es posible ahorrar hasta un 50% en recursos económicos si utilizamos dichos sobrantes.

Falta a este estudio el ser optimado mediante la determinación del mínimo necesario de gotas para lograr los resultados deseados con el hialuronidato de sodio. Cabe agregar que aún llegando a concluir sus bondades como lubricante deberá lograrse una forma diferente de producción y de envase para disminuir su costo.

En un futuro podrán establecerse otros usos del hialuronidato de sodio, conforme se vayan comprendiendo de manera mas completa todas sus propiedades.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Petroustos, G. Diagnostic tests for dry eye disease in normal and dry eye patients with and without Sjögren's syndrome. *Ophthalmic Research*. 24 (6): 326-331, 1992.
- 2.- Jaanus, S.D. Ocular side effects of selected systemic drugs. *Optom-Clin*. 2 (4): 73-96, 1992.
- 3.- Tsubota, K. Tear evaporation from the ocular surface. *Investigation Ophthalmology Vis-Sci*. 33(10): 2942-2950, 1992.
- 4.- Friedlaender, M.H. Ocular manifestations of Sjögren's syndrome: Keratoconjunctivitis Sicca. *Rheumatic Diseases Clinic of North America* 18(3): 591-608, 1992.
- 5.- Petroustos, G. Sterile corneal ulcers in dry eye. II Treatment, complications and course. *Journal French of Ophthalmology* 15(2): 106-111, 1992.
- 6.- Petroustos, G. Sterile corneal ulcers in dry eye. Incidence and factors of occurrence. *Journal French of Ophthalmology* 15(2):103-105, 1992.
- 7.- Farrell, J. A classification for dry eye following comparison of tear thinning time with Schirmer tear test. *Acta Ophthalmology Copenhagen* 70(3):357-360, 1992.
- 8.- Gobbels, M. Corneal epithelial permeability of dry eyes before and after treatment with artificial tears. *Ophthalmology* 99(6):873-878, 1992.
- 9.- Rieger, G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *British Journal of Ophthalmology* 76(3):157-158, 1992.
- 10.- Snibson, G. Ocular surface residence times of artificial tear solutions. *Cornea* 11(4): 288-293, 1992.

- 11.- Horimoto, K. Evaluation of the effect of the hyaluronidate ophthalmic solution on tear film stability-Non contact specular microscopic evaluation. *Nippon-Ganka-Gakkai-Zasshi* 97(8): 928-932, 1992.
- 12.- Fujishima, H. Ocular fatigue is the major symptom of dry eye. *Acta Ophthalmologica Copenhagen* 71(3): 347-352, 1993.
- 13.- Mathers, W. Ocular water evaporation and the dry eye. A new measuring device. *Cornea* 12(4): 335-340, 1993.
- 14.- Smith, G.T. Open evaluation of a new non-preserved artificial tear. *Australia and New Zealand Journal of Ophthalmology* 212(2): 105-109, 1993.
- 15.- Zhang, H.C. Effects of three kinds of topical eye drops on the experimental rabbit dry eye. *Chinese medical journal of England* 106(3): 196-201, 1993.
- 16.- López-Bernal, D. Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium. *Cornea* 12(2): 115-120, 1993.
- 17.- Franck, C. Break-up time and lissamine green epithelial damage in 'office eye syndrome', Six-month and one year follow-up investigations. *Acta Ophthalmologica Copenhagen* 71(1): 62-64, 1993.
- 18.- Mathers, W. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 100(3): 347-351, 1993.
- 19.- Cho, P. Schirmer test. II A clinical study of its repeatability. *Optom-Vis-Sci.* 70(2): 157-159, 1993.
- 20.- Cho, P. Review of the tear break-up time and closer look at the tear break-up time of Hong-Kong chinese. *Optom-Vis-Sci.* 70(1): 30-38, 1993.
- 21.- Lozano, J. Contaminación atmosférica y estabilidad de la lágrima. *Rev Mex Oftalmol.* 67(6): 226-229, 1993.

- 22.- Lemp, M.A. Holly, F.J.: The precorneal tear film. I-factors in spreading and maintaining a continuous tear over film over the corneal surface. Arch. Ophthalmol 1970;83:89-94.
- 23.- Nom, M.S. Dessication of the precorneal film: Corneal wetting time. Acta Ophthalmol 1969;47:865-880.
- 24 Vanley, G.T.; Leopold, Y.H. Interpretation of tear film breakup. Arch Ophthalmol 1977;95:445-448.
- 25.- Lozano Alcazar J.: Tratamiento médico del ojo seco. Bol Hosp Oft NS de la Luz 1988;139:31-36.
- 26.- Villegas A.: El aire nuestro de cada Día. Información Científica y tecnológica 1986;8:17-18.
- 27.- Lemp, M.A.; Dohlman, C.H.: Dry Eye secondary to mucous deficiency. Trans Am Acad Ophthalmol Otorinol 1969;75: 1223-1227.
- 28.- Lemp, M.A.; Dohlman, C.H.: Corneal dessication despite normal tear volume . Ann Ophthalmol 1970;2:258-284.
- 29.- Lemp M.A.; Hamill, J.R. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. Arch Ophthalmol 1973;89: 103-105.
- 30.- Mencher, L.S.; Bron A.J. : Effect of fluorescein instillation on the precorneal tear film stability. Curr Eye Res 1985;4:9-12.
- 31.- Lozano-Alcázar J. Nájera-Tijerina, P. Prueba del tiempo de Ruptura de la película lagrimal. Su relación con el medio ambiente.

ANEXO 1

TECNICA PREVIA AL ESTUDIO CLINICO

En este estudio se utilizará una substancia ya conocida en una aplicación diferente para la que fue diseñada. El Hialuronidato de sodio se encuentra actualmente en el mercado en ampolletas estériles de 0.4 ml. En la cirugía de catarata con técnica extracapsular convencional se utilizan aproximadamente 0.18 ml, por lo que en promedio por cada intervención existe un sobrante de 0.22 ml. Una vez que la ampolleta es abierta se considera al producto no apto para ser reutilizado intraocularmente por su potencial peligro de contaminación. Hasta este momento los sobrantes han sido desechados y la reesterilización con gas aunque posible no parece recomendable ya que existe la posibilidad de que permanezca en concentraciones tóxicas dentro del hialuronidato.

La utilización de autoclave representa para la proteína animal por efecto del calor un peligro de desnaturalización y pérdida de propiedades.

La utilización de radiación gamma para la reesterilización del hialuronidato, parece ser una buena posibilidad debido a que es un procedimiento ampliamente probado en el área farmacéutica, química, fisicoquímica, metalúrgica e incluso en el área de alimentos, por ser una técnica económica, rápida, limpia, no ionizante, que actúa a temperatura ambiente y con presión atmosférica normal.

Antes de iniciar la investigación clínica se llevaron a cabo las siguientes medidas de control de calidad:

1) Por parte del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) se efectuó la esterilización de 5 muestras de 2 ml. de solución de hialuronidato de sodio al 0.1% (la concentración de uso clínico), así como de una muestra de la presentación original en su envase previamente abierto y presumiblemente contaminado. A estas muestras se les efectuaron los siguientes estudios:

(Ver tabla en la siguiente página)

a). Soluciones al 0.1%, radiadas a 5 dosis diferentes de rayos gamma.

Número de Muestra	Dosis solicitada	Dosis obtenida
1	0.5 Mrad	0.74 min. 0.80 max.
2	1.0 Mrad	1.49 min. 1.52 max.
3	1.5 Mrad	1.56 min. 1.57 max.
4	2.0 Mrad	2.01 min. 2.08 max.
5	2.5 Mrad	2.94 min. 3.09 max.

Estas 5 muestras se cultivaron en el laboratorio del HCSAE, en medio de cultivo para organismos varios (tioglicato y dextrosa, más reductor de O₂ para anaerobios) y hongos (micocel y Saboureaud), con el fin de determinar si existía crecimiento así como la dosis mínima necesaria para lograr la esterilidad del producto, obteniéndose los siguientes resultados:

MUESTRA	DOSIS	BACTERIAS	HONGOS
1	0.5 Mrad	NHD	NHD
2	1.0 Mrad	NHD	NHD
3	1.5 Mrad	NHD	NHD
4	2.0 Mrad	NHD	NHD
5	2.5 Mrad	NHD	NHD

NHD: No Hubo Desarrollo.

Aunque la dosis mínima inhibitoria sea la de 0.5 Mrads, por mayor seguridad es conveniente solicitar esterilización con 1.0 Mrad.

A las muestras también se les estudió:

- 1).- Ph: 5.5
- 2).- Densidad: 1.001
- 3).- Color: Transparente

b). Una muestra del material sometido al proceso de reesterilización y una ampolleta estéril y en su envase original fueron enviadas al departamento de radiación y radioquímica de la UNAM, para realizar estudios fotoespectrográficos comparativos y así determinar si existía algún grado de descomposición molecular posterior a la radiación.

El examen de las muestras demostró que la molécula sufre ruptura de enlaces glucosídicos, degradándose y perdiendo su capacidad de agente viscoelástico. El grado de degradación se consideró proporcional a la cantidad total de radiación recibida, pero aún con las dosis mínimas inhibitorias se produjo alteración molecular.

Cuando se conoció de la posibilidad de alteraciones en las propiedades físicas por la irradiación, se llevó a cabo un cultivo de la solución de uso clínico considerada potencialmente contaminada por haberse mantenido durante un mes expuesta al medio ambiente y sin ninguna protección.

El resultado de esta última investigación bacteriológica fue:

NHD: No Hubo Desarrollo(ver anexos).

Confirmada la degradación molecular con rayos Gamma, se buscó otro método de esterilización y en la unidad de análisis de aminoácidos HPLC y síntesis de oligonucleotidos de la UNAM se determinó que el hialuronidato de sodio no era degradable con luz ultravioleta y que este método sería suficiente para lograr la esterilización ya que por si misma la sustancia representa un muy difícil medio de cultivo.

Es importante hacer notar que la finalidad principal del presente estudio fue la de buscar un lubricante ocular alternativo a los ya existentes, pero con un margen de seguridad aceptable en relación a la posibilidad de contaminación del producto empleado en gotas principalmente por existir en muchos de estos pacientes alteraciones epiteliales que los hacen más lábiles a las infecciones corneales. Con el uso de este lubricante se busca la mejoría de los síntomas propios de los pacientes portadores de Síndrome de ojo seco y con alteraciones en la calidad de la película lagrimal. Tratar de tener la solución en las mejores condiciones de asepsia posibles es solo una preocupación adicional ya que si se maneja con la higiene suficiente es poco probable que se contamine por organismos patógenos, además, las posibilidades de que la sustancia una vez abierto el envase, permanezca estéril es igual a la que habría con cualquier colirio que se utilice para tratamiento de cualquier problema ocular.



instituto nacional de investigaciones nucleares

UNIDAD DE IRRADIACION GAMMA
REPORTE DE PRUEBAS DE IRRADIACION

NOMBRE DEL USUARIO : DR. JOSE LUIS GONZALEZ LUNA
NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO : HEALOH (LAGRIMA ARTIFICIAL)
FECHA DE RECEPCION : 6-06-94
DOSIMETROS EMPLEADOS : PERSPEX ROJO 4034

No. DE MUESTRA	FECHA	DOSIS SOLICITADA	DOSIS OBTENIDA
1	6-06-94	0.5 Mrad.	0.74 Mín. 0.80 Máx.
2	6-06-94	1.0 "	1.49 " 1.52 "
3	9-06-94	1.5 "	1.56 " 1.57 "
4	6-06-94	2.0 "	2.01 " 2.08 "
5	8-9-06-94	2.5 "	2.94 " 3.09 "
6			

FECHA DE ENTREGA : junio 14, 1994.

OBSERVACIONES:

DOSIS MINIMA DE IRRADIACION 1.0 Mrad.
LA DOSIS DE 0.5 SOLO ES DE REFERENCIA.

DEBIDO A QUE LA CAPACIDAD DEL IRRADIADOR INDUSTRIAL JS-6500
ESTA SATURADA, NO PODEMOS OFRECERLES EL SERVICIO DE IRRADIACION
A ESCALA INDUSTRIAL.

ININ
★ JUN. 14 1994 ★
PLANTA DE IRRADIACION
G A M M A

*AVD.
REALIZO
L. MARTINEZ, C. VALDEZ

Bo.
ING. GUSTAVO LICEAGA SOBREA.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS

APARTADO POSTAL 70338
CIUDAD UNIVERSITARIA
04510 MEXICO, D.F.

DR. JOSE LUIS GONZALEZ LUNA.
OFTALMOLOGIA.
HOSPITAL PICACHO DE PEMEX
ZONA SUR, CIUDAD DE MEXICO.

Determinación de densidad y viscosidad a seis muestras de hialuronato de sodio en solución al 0.1% en solución de NaCl con respecto a una solución de 16 mg/ml de hialuronato de sodio ajustado a una lectura de 55,000 centistokes aproximadamente con suero fisiológico salino.

MUESTRA	TIEMPO*	DENSIDAD +++ (T20°)	VISCOSIDAD (T20°) CINEMATICA cp	VISCOSIDAD (T20°) ABSOLUTA cs
1	TESTIGO ++	1.0106	64.369	63.8910
2	30 seg	1.0102	60.579	60.0030
3	1 min	1.0086	60.358	59.8430
4	2 min	1.0094	60.247	59.6483
5	3 min	1.0096	59.733	59.1300
6	5 min	1.0110	59.058	58.4150

X = 1.0099

* Exposición en tiempo variable con una fuente de UV a una longitud de onda igual a 254 nanómetros, con una energía por pulsos de 1,200 joules, a una distancia fija; en un equipo STRATALINKER UV CROSSLINKER de STRATAGENE (11099 North Torrey Pines Road, La Jolla, Ca. 92037).

++ Se le llama testigo a la solución de hialuronato de sodio sin exposición a UV.

+++ La densidad se determinó a 20 °C con picnómetro.

cp = centipois

cs = centistokes

X = promedio

Viscosímetro empleado UHBELOHDE, usando como referencia etanol a 20°C.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS

APARTADO POSTAL 70228
CIUDAD UNIVERSITARIA
04510 MEXICO, D.F.

Para comprobar la eficiencia de la esterilización del hialuronato de sodio con UV, se sugiere hacer un cultivo con este polisacárido en presencia de Escherichia coli.

Atentamente,

Cd. Universitaria, D.F., a 1 de septiembre de 1995.

Q. Otilio Ladrón de Guevara

Jefe de la unidad de Análisis de Aminoácidos,

HPLC y Síntesis de Oligonucleótidos.

Vo.Bo.

Dr. Roberto Hernández

Jefe del Depto. de Biología Molecular.

México, D. F., Agosto 16 de 1994.

Resultado del cultivo realizado a la muestra de solución de Hialuronidato de Sodio al 0.1%, por el Laboratorio de Microbiología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad (HCSAE)

Los medios de cultivo fueron diseñados para bacterias anaerobias, aerobias y hongos, con las siguientes especificaciones:

BACTERIAS:

Caldo Tioglicato con Dextrosa e Indicador.

Medio enriquecido con Reductor de O₂, para anaerobios.

HONGOS:

Micocel y medio de Saboureaud

Todas las muestras fueron consideradas potencialmente contaminadas, y fueron preparadas sin métodos asepticos y abiertas y usadas un mes antes de la fecha para cultivo.

El resultado final de los cultivos fue de:

BACTERIAS: NHD

HONGOS: NHD

NHD: No hubo desarrollo, ya sea micótico o bacteriano.

Ph de la solución: 5.5

Densidad: 1.001

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA

RESPONSABLE:

Emma E. Zamora D.
Q.F.B. EMMA E. ZAMORA D.

17 AGO. 1994

México, D.F., Junio 24 de 1994

Resultado de los cultivos realizados a las muestras de solución de Hialuronidato de Sodio al 0.1% por el laboratorio de Microbiología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

Los medios de cultivo fueron diseñados para bacterias aerobias, anaerobias y hongos, con las siguientes especificaciones:

BACTERIAS:

Caldo Tioglicato con dextrosa e indicador

Medio enriquecido con Reductor de O₂, para anaerobios.

HONGOS:

Micocel y medio de Suboureaud

Todas las muestras fueron radiadas con cantidades diferentes de rayos Gamma obtenida de cobalto 60 del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares.

MUESTRA:	RADIACIÓN:(Mrads)	RESULTADO BACTERIAS:	RESULTADO HONGOS:
1	0.5	NHD	NHD
2	1.0	NHD	NHD
3	1.5	NHD	NHD
4	2.0	NHD	NHD
5	2.5	NHD	NHD

Mrads: Megarads

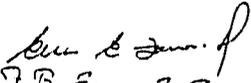
NHD: No Hubo Desarrollo

Ph de la solución: 5.5

Densidad de la solución: 1.001

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
LABORATORIO MICROBIOLOGIA

Responsable:


R.D.B. Emma E. Zamora D.

24 JUN. 1994

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
SERVICIO DE OFTALMOLOGIA
"USO DE LA SOLUCIÓN DE HIALURONIDATO DE SODIO COMO LUBRICANTE
OCULAR EN PACIENTES CON QUERATOCONJUNTIVITIS SICCA"
HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Datos generales:

Nombre.- _____
Sexo.- _____
Edad.- _____
Ficha.- _____
Fecha.- _____

Antecedentes personales Patológicos:

Tiempo de evolución con el padecimiento actual (años). _____
Enfermedades de la colágena sí no
Artritis Reumatoide sí no
Otras enfermedades agregadas sí no

Exploracion de primera vez:

Prueba de Schirmer (milímetros) OD _____ OI _____
Tiempo de ruptura lagrimal (segundos) OD _____ OI _____

Tiempo de ruptura lagrimal después de la aplicación de Hialuronidato de sodio

Segunda consulta	Tercera Consulta	Cuarta Consulta
OD OI	OD OI	OD OI

Sensación subjetiva después de la aplicación del hialuronidato de sodio

Primera consulta	Segunda consulta	Tercera consulta	Cuarta consulta
D _____	D _____	D _____	D _____
ND _____	ND _____	ND _____	ND _____
A _____	A _____	A _____	A _____
MA _____	MA _____	MA _____	MA _____

Fecha primera consulta: _____
Fecha segunda consulta: _____
Fecha tercera consulta: _____
Fecha cuarta consulta: _____

D=Desagradable
ND= No Desagradable
A=Agradable
MA= Muy Agradable

Realizo la prueba: _____

Fecha de primera consulta: _____

Fecha: ___/___/___

ESTUDIO CLINICO**"Uso del hialuronidato de sodio como lubricante ocular en pacientes con mala calidad ó cantidad de película lagrimal precorneal"**

Una vez que se me ha explicado que la finalidad de este estudio clínico es la investigación de nuevas alternativas terapéuticas para los pacientes con ojo seco ó con mala calidad lagrimal, y habiendome explicado de manera detallada los procedimientos y medidas de seguridad tomadas, acepto integrar al grupo de pacientes del presente estudio. Asimismo también se me ha recordado que estoy en libertad total de abandonarlo en caso de que los procedimientos ó el mismo lubricante no me convengan.

ACEPTO:
