



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE OPTIVE®
Y SYSTANE® EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE
OJO SECO EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD DE PETRÓLEOS MEXICANOS**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA**

P R E S E N T A

DR. SERGIO HERRERO HERRERA

ASESOR: DR. HUMBERTO WONG CHAVARRÍA



MEXICO, D. F.

2009



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. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA
DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. SALVADOR HUERTA VELÁZQUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. HUMBERTO WONG CHAVARRÍA
ASESOR DE LA TESIS

DR. JOSÉ MARÍA NÚÑEZ DE LA VEGA
ASESOR DE LA TESIS

Agradecimientos

A mi familia por su apoyo incondicional y desinteresado.

A mis maestros, a cada uno de ellos con afecto los recuerdo y tengo en mi mente

A mis compañeros, por imprimir cada día pasión en nuestra profesión, por su amistad y comprensión a lo largo de estos años.

A todos aquellos que no puedo enlistar en una hoja, ya que fueron, son y serán fuente de fortaleza e inspiración... gracias.

Índice

Definición del problema	1
Marco teórico	1
Justificación	5
Pregunta de investigación	6
Hipótesis	6
Objetivo	6
Tipo de estudio	6
Diseño de estudio	6
Definición del universo	6
Criterios de inclusión	6
Criterios de exclusión	7
Criterios de eliminación	7
Variables	7
Material y métodos	8
Procesamiento y presentación de la información	9
Recursos y logística	9
Resultados	9
Análisis	15
Conclusiones	15
Bibliografía	16
Anexos	18

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE OPTIVE® Y SYSTANE® EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OJO SECO EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PETRÓLEOS MEXICANOS

Definición del problema

El síndrome de ojo seco se define como el conjunto de síntomas característicos (como sensación de cuerpo extraño, resequedad, irritación, visión borrosa), aunado al daño a la superficie ocular, inestabilidad de la película lagrimal e hiperosmolaridad de la misma (1). Existen diversas causas de este síndrome, aunque de manera general puede decirse que se debe a una deficiencia de secreción acuosa o a una evaporación excesiva de dicha película (2).

La prevalencia de este síndrome se estima en un 2 a 15 % de la población general en nuestro país y en algunos más de Hispanoamérica, esto dependerá de la definición utilizada para el mismo. En los servicios médicos de Petróleos Mexicanos se calcula que este padecimiento se encuentra con una tasa de prevalencia de 380 casos por cada 100,000 habitantes. Asimismo, de acuerdo con literatura anglosajona, es una causa importante de consulta externa oftalmológica, ya que alrededor de 1.3% de ésta es diagnosticado con el síndrome de ojo seco (3).

Este síndrome, sin tratamiento, puede provocar en un grado de leve a moderado una molestia crónica e incapacitante en la persona que padece el problema, afectando su calidad de visión y por consecuencia su calidad de vida y su desempeño laboral, la lectura o la operación de vehículos (4); en un grado severo, puede provocar desde infecciones secundarias, filamentos mucosos, queratinización de la superficie ocular, daño epitelial o daño corneal de leve a severo (5) con la subsecuente formación de úlcera corneal (4) con el riesgo de perforación del globo ocular.

Marco teórico

El síndrome de ojo seco es conocido igualmente con el sinónimo de queratoconjuntivitis sicca o síndrome sicca, siendo este último reservado casi exclusivamente a afecciones autoinmunitarias. Actualmente, la definición del síndrome de ojo seco se basa en los criterios del grupo de trabajo de la National Eye Institute (última revisión en 1995), el cual lo define como un desorden de la película lagrimal debido a la deficiencia o a la excesiva evaporación lagrimal que causa daño a la superficie ocular interpalpebral y que se asocia a síntomas de incomodidad ocular (2, 6). Asimismo se clasificó al síndrome de ojo seco en dos grandes grupos: el acuodeficiente y el evaporativo. Recientemente se ha demostrado que existe un componente importante de inflamación que debe ser incluida en la definición ya que en todos los casos de síndrome de ojo seco existe una participación de este proceso (1).

La sintomatología del síndrome de ojo seco es extensa y esta va desde la sensación de cuerpo extraño hasta la presencia de ardor ocular, visión borrosa, aumento de la incomodidad ocular posterior a esfuerzos visuales extensos, lagrimeo o inclusive dolor ocular. En cuanto a los signos clínicos del síndrome son igualmente extensos y

dependerá de la fisiopatología específica del mismo, entre los que podemos encontrar menor tiempo de estabilidad de la película lagrimal (en el caso de ser evaporativo) o una producción menor de la misma reflejada en los milímetros que puede marcar una tira de papel Whatman #41 en 5 minutos (en caso de ser acuodeficiente), conocida como la prueba de Schirmer. Otro tipo de signo clínico que puede evidenciarse por medio de técnicas de exploración oftalmológica y que forman parte del abordaje diagnóstico del síndrome de ojo seco, es la presencia de erosiones punteadas superficiales, sea en la superficie corneal como en la conjuntival interpalpebrales.

Las causas del síndrome de ojo seco en cuanto a la división de acuodeficiente o evaporativo se subdividen a su vez en varias entidades nosológicas: en el caso del síndrome acuodeficiente se subdividen en ojo seco secundario a síndrome de Sjögren o no secundario a síndrome de Sjögren; en lo que respecta a la deficiencia evaporativa, la causa más frecuente es la disfunción de glándulas de Meibomio (7), siendo esta concomitante con la acuodeficiente hasta en un 70% de los casos (1).

A continuación se presenta la clasificación de la National Eye Institute/Industry Workshop (8):

1. Deficiencia de producción acuosa.
 - No relacionado a síndrome de Sjögren.
 - Enfermedades de la glándula lagrimal: Idiopático, deficiencia de vitamina A por malabsorción por enfermedad inflamatoria intestinal, resección intestinal o alcoholismo crónico, desnutrición o dieta, ablación de la glándula lagrimal, congénita (síndrome de Riley-Day), deficiencia primaria de la glándula lagrimal, injerto contra huésped.
 - Proceso infiltrativo: Linfoma, amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis.
 - Enfermedades infecciosas: síndrome de linfadenopatía infiltrativa difusa relacionada al virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), tracoma.
 - Obstrucción de la vía lagrimal: tracoma, pénfigo de membranas mucosas, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, quemaduras químicas, desequilibrio endocrino, fibrosis posradiación.
 - Medicamentos: antihistamínicos, beta bloqueadores, fenotiazinas, atropina, anticonceptivos orales, ansiolíticos, antiparkinsonianos, diuréticos, anticolinérgicos, antiarrítmicos, conservadores tópicos en sustitutos de lágrima, anestésicos tópicos e isotretinoína.
 - Disminución de la sensibilidad corneal: queratitis neuropática, cirugía corneal, infección por herpes, lentes de contacto, parálisis del VII par craneal, diabetes, edad.
 - Relacionado a síndrome de Sjögren.
 - Primario.
 - Secundario.
 - Artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado, escleroderma, cirrosis biliar primaria, nefritis intersticial,

polimiositis y dermatomiositis, poliarteritis nodosa, tiroiditis de Hashimoto, neumonitis intersticial linfocítica, púrpura trombocitopénica idiopática, hipergamaglobulinemia, macroglobulinemia de Waldenstrom, granulomatosis de Wegener.

2. Evaporación excesiva.

- Asociada a blefaritis: enfermedad obstructiva de la glándula de Meibomio, rosácea. Se ha demostrado asimismo la participación del tabaco como causa de alteraciones en la capa lipídica de la película lagrimal (9).
- Alteraciones en el parpadeo.
- Alteraciones en la apertura y/o congruencia de párpado-globo ocular: exposición, parálisis palpebral, ectropión o coloboma palpebral.
- Lentes de contacto.

La fisiopatología del síndrome de ojo seco puede comprenderse actualmente de una manera más completa: inicialmente todas las definiciones que se intentaron realizar para este síndrome se basaban en una alteración primaria de la película lagrimal, que como ya se ha mencionado puede ser debido a una alteración de la película lagrimal en su capa más externa (la capa lipídica) o una alteración de la producción de la capa acuosa. Posteriormente por esta situación se generará una hiperosmolaridad localizada o generalizada de la película lagrimal, consecuentemente se producirá la misma alteración a nivel celular corneal o conjuntival, lo cual estimulará la activación de células inflamatorias (10, 7). El daño celular provocado por un estrés osmótico o por estímulo mecánico provocará un arco reflejo neurosensorial que a su vez incitará a una respuesta neuronal y glandular lagrimal inflamatoria con la excreción de citoquinas inflamatorias (interleucina 1, interleucina 6, interleucina 8, factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento tisular beta y activación de metaloproteinasas de la matriz extracelular como la metaloproteinasa 9) Se ha visto que la interleucina 1 beta (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) provocan la secreción de opioides que se unen a sus respectivos receptores de las membranas neuronales e inhiben la secreción de neurotransmisores por medio de la producción de NF- κ B. La interleucina 2 (IL-2) también se une al receptor opioide delta y disminuye la concentración de adenosín monofosfato cíclico y la función neuronal; esto lleva a un aislamiento sensorial de la glándula lagrimal llevándola a una eventual atrofia. Por este estímulo inflamatorio crónico habrá apoptosis de las células caliciformes generando así mayor pérdida de película lagrimal, creando con esto un círculo vicioso (7). Esto finalmente, por otra parte, estimulará el crecimiento de estímulos nocivos a la superficie ocular (como lo sería el sobrecrecimiento bacteriano), provocando mayor liberación de sustancias inflamatorias, disfunción de las glándulas de Meibomio y de esta manera favoreciendo mayor evaporación de la lágrima (11). Toda esta cascada inflamatoria a sido identificada en parte en modelos animales de el síndrome de ojo seco, como lo es la denervación de la glándula lagrimal con una denervación parasimpática quirúrgica o una ablación del ganglio trigeminal, así como la inyección de toxina botulínica tipo B en las glándulas lagrimales de ratones.

Los pasos que resultan ser fundamentales en el diagnóstico del síndrome de ojo

seco son básicamente los siguientes (1):

1. Demostración de daño a la superficie corneal.
 - a. Tiempo de ruptura lagrimal.
 - b. Prueba de Schirmer.
 - c. Meniscometría.
 - d. Meibometría.
 - e. Osmolaridad de la película lagrimal.
 - f. Índice de protección ocular.
 - g. Estesimetría corneal.
 - h. Prueba de rojo fenol.
 - i. Videoqueratografía de la película lagrimal.
 - j. Uso de tinciones de la superficie ocular.
 - i. Fluoresceína: tinción que demuestra daño de la superficie ocular en cornea y en conjuntiva.
 - ii. Rosa de Bengala: tinción que muestra alteraciones localizadas de la glicosilación de las células epiteliales, corneales y conjuntivales.
 - iii. Verde de lisamina: tinción que revela zonas de daño ocular superficial aunado a zonas con alteraciones de la glicosilación en células epiteliales.
2. Síntomas compatibles con el síndrome de ojo seco.

Respecto al último punto mencionado, muchos son los intentos que se han realizado en cuanto a la estandarización de los mismos. La tendencia ha sido la realización de encuestas que abarquen la totalidad de las manifestaciones del síndrome de ojo seco. Entre estas, existe el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular (Ocular Surface Disease Index, o por sus siglas en inglés, OSDI), la cual fue diseñada a principios de esta década y que ha demostrado ser un instrumento eficaz para medir la severidad del síndrome de ojo seco, así como poseer las propiedades psicométricas necesarias para ser utilizado como punto de referencia en estudios (12).

El tratamiento que comprende un 80% (13) en este síndrome es el uso de sustitutos de película lagrimal, el cual pretende mejorar la calidad de la misma con solutos y solventes que asemejen a la película lagrimal normal para que de manera secundaria se consiga una mejoría de la sintomatología al mejorar las condiciones de la película lagrimal y en consecuencia de la superficie ocular (5). Además de estas condiciones, las formulaciones de estos sustitutos de lágrima deben ser libres de conservadores, o en su defecto poseer un conservador con mínimos efectos tóxicos para el epitelio corneal o conjuntival, ya que la mayoría de los sustitutos de lágrima en el mercado poseen estos conservadores en su fórmula y son responsables de provocar una hiperpermeabilidad epitelial, lo cual ocasiona que el síndrome de ojo seco se perpetúe

por daño epitelial constante; algunos de estos compuestos han sido identificados y gracias a esto no se procura utilizarlos en la actualidad, como lo es el cloruro de benzalconio y el timerosal (7).

Actualmente existen en el mercado numerosas fórmulas utilizadas para este fin: existen los éteres de celulosa (como la hipromelosa, hidroxietilcelulosa, etc., utilizados estos principalmente en la deficiencia de la capa acuosa de la película lagrimal), los carbómeros como el ácido poliacrílico, alcohol polivinílico, hialuronato de sodio, povidona (polivinil pirrolidona), acetilcisteína y lípidos como la parafina, vaselina, aceite mineral y lanolina (5). Cada uno de estos compuestos tienen cierta particularidad que semeja alguna de las características de la película lagrimal, sin que uno posea cada una de ellas que la hiciera la única opción para el tratamiento del síndrome de ojo seco.

Son dos los laboratorios que han creado últimamente sustitutos de película lagrimal que se asemejan de manera más fisiológica a la película lagrimal normal: Optive® de Allergan (carboximetilcelulosa, glicerina y Purite®, el cual es un complejo estabilizado de oxiclono) y Systane® de Alcon (polietilenglicol 400, propilenglicol e hidroxipropilguar con poliquad-1 que es cloruro de amonio policuaternario).

Optive® es un sustituto de película lagrimal que utiliza carboximetilcelulosa como polímero estabilizador de la lágrima, glicerina como hidratante de células epiteliales corneales y complejo estabilizado de oxiclono como conservador, el cual se objetiva es un conservador no tóxico para el epitelio corneal y conjuntival demostrado en dos estudios previamente descritos en el año 1991 y en 2001 (14, 15). Systane® utiliza el polietilenglicol 400, propilenglicol e hidroxipropilguar como agentes principales para el síndrome de ojo seco y como conservador cloruro de amonio policuaternario. Ambos compuestos son el producto más innovador en el tratamiento del síndrome de ojo seco en los laboratorios Allergan y Alcon respectivamente.

A la fecha se han publicado dos artículos evaluando la eficacia de estos medicamentos, uno con el producto Systane® en comparación con otros medicamentos sustitutos de la película lagrimal utilizando como parámetros de medición el índice de protección ocular y el tiempo de ruptura lagrimal (16) y otro comparando la eficacia de Optive® en comparación con otro tipo de sustitutos de película lagrimal con otros tipos de polímero (17). Ambos estudios por separado mencionan que en cada caso el producto en cuestión es el mejor como medicamento de primera línea para el tratamiento del síndrome de ojo seco. Sin embargo no se ha publicado oficialmente algún estudio que compruebe la eficacia de un producto con respecto al otro.

Justificación

Dadas estas condiciones, la importancia de evaluar de manera objetiva y desde el punto de vista del paciente la eficacia de estos dos medicamentos, dará como consecuencia el uso preferencial de alguno de estos medicamentos como medicamento de elección en el tratamiento del síndrome de ojo seco en la población derechohabiente de Petróleos Mexicanos, mejorando la calidad de visión y por ende de la calidad de vida de los mismos.

Asimismo, el establecer un tratamiento efectivo del síndrome de ojo seco habrá de disminuir la frecuencia de complicaciones relacionadas con este padecimiento, como lo son las infecciones secundarias (p.e. queratitis bacterianas, virales, parasitarias o fúngicas) o problemas más severos como la cicatrización corneal.

Pregunta de investigación

¿Existen diferencias en los resultados del tratamiento del síndrome de ojo seco entre los medicamentos Optive® y Systane®?

Hipótesis

a) Alterna

El tratamiento con Optive® es 60% superior que el tratamiento con Systane® para el síndrome de ojo seco.

b) Nula

No existen diferencias en los resultados del tratamiento del síndrome de ojo seco entre los medicamentos Optive® y Systane®.

Objetivo

Determinar si existen diferencias en los resultados del tratamiento del síndrome de ojo seco entre los medicamentos Optive® y Systane®.

Tipo de estudio

Será un ensayo clínico controlado. Dado que cuando la n (tamaño de la muestra) es mayor o igual a 20, el valor de T es aproximadamente el valor Z para una prueba de tipo Wilcoxon de muestras dependientes o de suma de rangos, el tamaño de la muestra para cada uno de los dos grupos a evaluar será de 30.

Diseño del estudio

Será un estudio experimental, aleatorio, en paralelo, prospectivo, comparativo, doble ciego.

Definición del universo

El estudio se realizará en la población derechohabiente de los servicios médicos de Petróleos Mexicanos. Seleccionaremos una muestra de pacientes que tengan síntomas compatibles con síndrome de ojo seco de por lo menos 4 meses de duración con base en lo estipulado en el cuestionario OSDI, acompañado de la presencia de tinción de la superficie ocular con el uso de fluoresceína y/o con el uso de verde de lisamina.

Criterios de inclusión

1. Pacientes derechohabientes del servicio médico de Petróleos Mexicanos en edades

comprendidas entre los 18 y los 55 años de edad.

2. Sintomatología compatible con síndrome de ojo seco, por lo menos en uno de sus ojos y sin tratamiento previo con algún sustituto de lágrima, o en su defecto, con más de un mes sin tratamiento con sustituto de lágrima.

3. Tinción de la superficie ocular con verde de lisamina o con fluoresceína de por lo menos de grado 2 en al menos un cuadrante de al menos uno de sus ojos.

4. Sin patología sistémica asociada (enfermedades autoinmunitarias, diabetes mellitus, neoplásicas).

5. No deben tener tratamiento médico con fármacos sistémicos o tópicos que inhiban la secreción lagrimal (ansiolíticos, antihistamínicos, antiparkinsonianos, anticolinérgicos, beta bloqueadores, anticonceptivos, anestésicos tópicos, diuréticos).

6. Deben ser pacientes no fumadores.

7. Los pacientes no deberán padecer enfermedades oculares que involucren una película lagrimal deficiente (conjuntivitis atópica, antecedente de infección por herpes virus o adenovirus, blefaritis posterior) o que condicionen alteraciones en la superficie ocular (síndrome de Stevens-Johnson, pénfigo de membranas mucosas, quemaduras por álcali o por ácido, blefaroplastia previa).

8. No deben tener una historia de uso de lente de contacto.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes del mismo universo que no firmen el consentimiento informado o que por medio de este no acepten la intervención propuesta.

2. Pacientes que procedan de un lugar distinto al Distrito Federal o del área metropolitana, considerándose como paciente foráneos.

3. Pacientes que dentro del área metropolitana habiten en la región sureste de la misma, siendo esta un área predominantemente contaminada por la predilección de la dirección del viento de la cuenca en la que habitan los pacientes.

4. Pacientes que por la historia clínica se determine tiene poco apego al tratamiento por un nivel sociocultural bajo o por mala calidad de higiene.

5. Pacientes que hayan sido sometidos a cirugía refractiva en los últimos 6 meses.

6. Pacientes alérgicos a cualquier componente de los medicamentos a evaluar.

7. Pacientes que por razones de trabajo o de placer tengan que viajar fuera del área metropolitana por más de 10 días.

8. Pacientes que se apliquen otros medicamentos oculares de manera concomitante.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que una vez en el estudio sean diagnosticados con alguna patología sistémica.

2. Pacientes que requieran de un tratamiento médico con algún medicamento que altere la secreción lagrimal.

3. Aquellos pacientes que inicien hábito tabáquico, que desarrollen alguna condición ocular que altere la secreción lagrimal o que hayan iniciado el uso de lente de contacto
4. Asimismo aquellos pacientes que suspendan el tratamiento durante el periodo de observación o que revoquen el consentimiento informado serán excluidos del estudio.

Los pacientes eliminados se incluirán en un análisis de intención de tratar.

Variables

Independiente:

- a. La administración de sustituto de lágrima artificial, sea Optive® o Systane®; ambas se clasifican como una variable cualitativa, de tipo dicotómica.

Dependientes:

- a. Índice de Enfermedad de Superficie Ocular (Ocular Surface Disease Index u OSDI por sus siglas en inglés); la cual es una variable cualitativa o categórica, de tipo nominal policotómica cuya expresión es en las categorías “leve”, “moderado” y “severo”. Este formato se encuentra en los anexos al final del presente texto.
- b. Tinción de la superficie ocular con fluoresceína y con verde de lisamina; ambas serían del tipo categórica, de tipo no numérica ordinal y que se expresa en categorías del 0 al 15 en el caso de la tinción con fluoresceína, y del 0 al 18 en el caso e la tinción con verde de lisamina. Ambos esquemas de cada una de las tinciones se encuentran igualmente en anexos.
- c. Tiempo de ruptura lagrimal, la cual sería una variable cualitativa, de tipo dicotómica y que se expresa como “normal” o “anormal”.

Material y métodos

1. Se realizará en pacientes que tengan criterios de inclusión del estudio la firma de consentimiento informado del estudio a realizar, siempre apegado a los principios de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 con su última actualización, llevada a cabo en Edimburgo, Escocia en el año 2000.
2. Aquellos pacientes que estuviesen de acuerdo se realizará una historia clínica oftalmológica completa, con la realización de una exploración oftalmológica con biomicroscopia.
3. Los pacientes serán sometidos a la realización de un cuestionario específico (el Ocular Surface Disease Index u OSDI por sus siglas en inglés) para la medición subjetiva de los síntomas del síndrome de ojo seco con el fin de estratificar el grado de afectación subjetiva; esto se logra con la respuesta de las doce preguntas planteadas en el cuestionario y con base en los resultados se realiza una conversión y se estratifica de esta forma el grado de severidad de síndrome de ojo seco. De esta manera podremos dar seguimiento en la terapia de ambos medicamentos.
4. Durante la exploración en la lámpara de hendidura se realizará la medición del tiempo de ruptura lagrimal por medio de la instilación de fluoresceína primeramente pidiendo inicialmente al paciente que parpadee durante 5 segundos y posteriormente pidiendo que cierre sus ojos para posteriormente pedirle que los mantenga abiertos hasta que se aprecie la primera zona de sequedad de película lagrimal, contando los segundos que pasan desde el cierre de los ojos hasta la ruptura de la película lagrimal. Se realizará este procedimiento en tres ocasiones y se determinará como un resultado anormal una medición menor a 10 segundos y normal una medición mayor a 10 segundos.
5. Después de pasados 5 minutos de la prueba anterior se realizará la instilación de fluoresceína y de verde de lisamina en tiras reactivas (cada una por separado y con un tiempo mínimo entre esas pruebas de 5 minutos previo lavado con solución salina no preservada), humedeciendo estas con solución salina no preservada y posteriormente aplicándolas suavemente en el fondo de saco inferior de ambos ojos para determinar el grado de tinción de la superficie ocular en ambos ojos, usando la luz azul de cobalto para el caso de la fluoresceína y de luz blanca en el caso del verde de lisamina. Los resultados serán graduados con base en el sistema de tinción de van Bijsterveldt, el cual se encuentra en los anexos.
6. Se proporcionará de manera sistemática (esto es, dando al primer paciente un medicamento y al siguiente el otro medicamento a evaluar, siguiendo el mismo orden sucesivamente) el tratamiento a algunos pacientes con Systane® y a otros con Optive® mencionado que deberán aplicarse cada 4 horas una gota del producto de manera constante y sin suspensión del mismo.
7. Se realizarán dos visitas más, cada una de ellas separados por un lapso de 20 días, realizando nuevamente en cada visita el OSDI y la realización de la tinción de la superficie ocular con fluoresceína y con verde de lisamina, así como la medición del tiempo de ruptura lagrimal anotando los resultados.

Procesamiento y presentación de la información

Estrategia de análisis estadístico

Estadística descriptiva:

Se describirán las medidas de tendencia central y dispersión adecuadas para cada variable y para su distribución. Los datos se presentarán de forma tabular y gráfica de acuerdo con el tipo y distribución de las variables.

Estadística inferencial:

Se harán las pruebas de hipótesis para comparar dos muestras independientes en el estado basal para demostrar que los grupos son homogéneos al inicio del estudio y al final para demostrar si existen diferencias significativas en los resultados de ambos grupos. La elección de la prueba dependerá del tipo y distribución de las variables de interés.

Véase carta anexa.

Recursos y logística

Recursos humanos: personal médico y de enfermería que labora en el servicio de Oftalmología y en los servicios médicos de petróleos mexicanos en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad (HCSAE).

Recursos materiales: los sustitutos de lágrima Optive® y Systane®, los cuales serán proporcionados por el laboratorio correspondiente, tiras de fluoresceína y de verde de lisamina, lámpara de hendidura y demás equipo de exploración oftalmológica del servicio de Oftalmología del HCSAE.

Recursos financieros: no se requieren en este estudio recursos financieros y los autores no tienen ningún interés económico en el mismo.

Resultados

Se incluyeron 60 pacientes, 30 en cada grupo. Fueron 25 (41.7%) hombres y 35 (58.3%) mujeres en total, de los cuales 15 hombres (50%) y 15 mujeres (50%) se encontraban en el grupo de Optive®, y 10 hombres (33.3%) y 20 mujeres (66.7%) en el de Systane®. La mediana global de edad fue de 35.52 con mínimo de 20 y máximo de 55; en el grupo de Optive la mediana fue de 36.17 (mínimo 20 y máximo 55) mientras que en el grupo de Systane la mediana fue de 34.87 (mínimo 20, máximo 55).

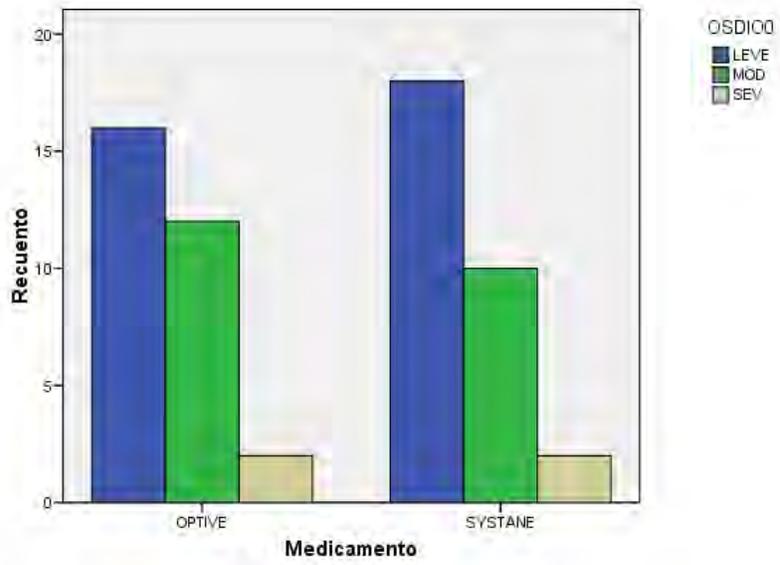
Se hizo un seguimiento de cada caso por 40 días, con revisiones al primer día, a los 20 días y a los 40 días conforme a lo establecido en el diseño del estudio. No hubo ningún paciente en los dos grupos estudiados que hayan cumplido con criterios de eliminación.

En el estado basal (ver tabla 1), la mediana global de la tinción VL fue de 4, con mínimo de 2 y máximo de 9, de fluoresceína una mediana de 4 en total (mínima de 3 y máxima de 9); el OSDI fue clasificado como leve en 34 pacientes (56.6%) (16 (53.3%) en el grupo de Optive® y 18 (60%) en el de Systane®), moderado en 22 pacientes (36.7%) (12 (40%) en el grupo de Optive® y 10 (33.3%) en el de Systane®) y en severo en 4 pacientes (6.7%) (2 (6.7%) en el grupo de Optive y 2 (6.7%) en el de Systane); el tiempo de ruptura lagrimal fue normal en 26 pacientes (43.3%) (12 (40%) en el grupo de Optive® y 14 (46.7%) en el de Systane®) y anormal en 34 (56.7%) pacientes (18 (60%) y 16 (53.3%) respectivamente).

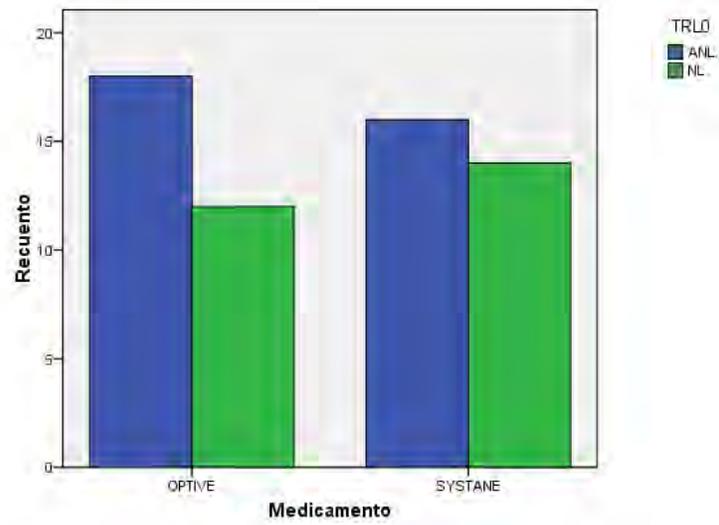
Tabla 1 – CONDICIONES BASALES

	Global	Optive	Systane
VL	4, (2 – 9)	4, (3 – 9)	4, (2 – 9)
Fluor	4, (3 – 9)	4, (3 – 9)	5, (3 – 7)
OSDI	Leve: 34, 56.6% Moderado: 22, 36.7% Severo: 4, 6.7%	Leve: 16, 53.3% Moderado: 12, 40% Severo: 2, 6.7%	Leve: 18, 60% Moderado: 10, 33.3% Severo: 2, 6.7%
TRL	Nl: 26, 43.3% Anl: 34, 56.7%	Nl: 12, 40% Anl: 18, 60%	Nl: 14, 46.7% Anl: 16, 53.3%

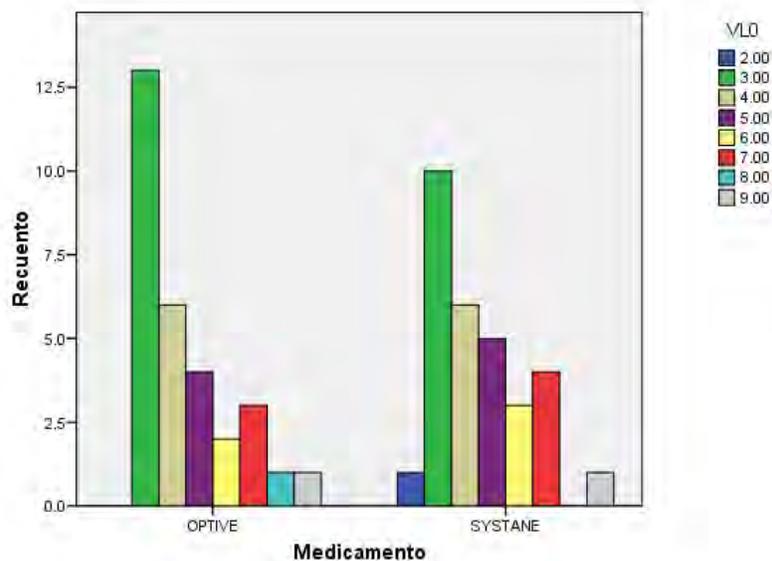
Gráfica 1 - OSDI basal



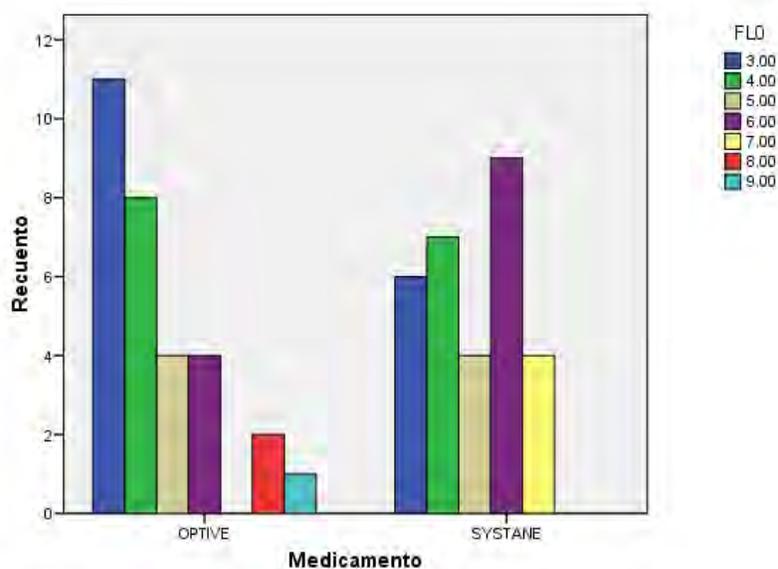
Gráfica 2 - TRL basal



Gráfica 3 - Verde de lisamina basal



Gráfica 4 - Fluoresceína basal



En la medición del día 20 (tabla 2), 46 pacientes (76.7%) tuvieron un OSDI clasificado como leve (22 (73.3%) por Optive® y 24 (80%) por Systane®), 13 pacientes (21.7%) como moderado (7 (23.3%) por Optive® y 6 (20%) por Systane®) y uno severo (1.7% global y 3.3% por el grupo de Optive); el TRL fue anormal en 29 pacientes (48.3%) (14 (46.7%) en Optive® y 15 (50%) en Systane®) y normal en 31 pacientes (51.7%)(16 (53.3%) por Optive® y 15 (50%) por Systane®). La tinción con verde de lisamina tuvo una media de 3.5 (igual en cada uno de los grupos) y con fluoresceína una media de 4 (igual en ambos grupos).

Tabla 2 - DÍA 20

	Global	Optive	Systane
VL	3.5, (1 – 7)	3.5, (1 – 7)	3.5, (2 – 6)
Fluor	4, (2 – 7)	4, (2 – 7)	4, (3 – 6)
OSDI	Leve: 46, 76.7% Moderado: 13, 21.6% Severo: 1, 1.7%	Leve: 22, 73.4% Moderado: 7, 23.3% Severo: 1, 3.3%	Leve: 24, 80% Moderado: 6, 20% Severo: 0, 0%
TRL	Nl: 31, 51.7% Anl: 29, 48.3%	Nl: 16, 53.3% Anl: 14, 46.7%	Nl: 15, 50% Anl: 15, 50%

Al día 40 (tabla 3), el OSDI se clasificó como leve en 46 pacientes (76.7%) (22 (73.3%) en Optive® y 24 (80%) en Systane®) y moderado en 14 pacientes (23.3%) (8 (26.7%) en Optive® y 6 (20%) en Systane®), no habiendo ninguno clasificado como severo. El TRL fue anormal en 27 pacientes (45%) (13 (43.3%) en Optive® y 14 (46.7%) en Systane®) y normal en 33 pacientes (55%) (17 (56.7%) en Optive® y 16 (53.3%) en Systane®). La tinción con verde de lisamina tuvo una mediana de 3 y con fluoresceína de 4.

Tabla 3 – DÍA 40

	Global	Optive	Systane
VL	3, (2 – 5)	4, (2 – 5)	3, (2 – 5)
Fluor	4, (2 – 6)	4, (2 – 6)	4, (2 – 5)
OSDI	Leve: 46, 76.7% Moderado: 14, 23.3% Severo: 0, 0%	Leve: 22, 73.3% Moderado: 8, 26.7% Severo: 0, 0%	Leve: 24, 80% Moderado: 6, 20% Severo: 0, 0%
TRL	Nl: 33, 55% Anl: 27, 45%	Nl: 17, 56.7% Anl: 13, 43.3%	Nl: 16, 53.3% Anl: 14, 46.7%

La prueba de hipótesis utilizada para las variables VL y FL fue la prueba de rangos señalados de Wilcoxon, mientras que para OSDI y TRL se utilizó X^2 y los resultados fueron los siguientes:

1. No hubo diferencias significativas entre los grupos en el estado basal (ver tabla 4).

TABLA 4

	Optive	Systane	p
VL	4, (3 – 9)	4, (2 – 9)	1
Fluor	4, (3 – 9)	5, (3 – 7)	0.86
OSDI	Leve: 16, 53.3% Moderado: 12, 40% Severo: 2, 6.7%	Leve: 18, 60% Moderado: 10, 33.3% Severo: 2, 6.7%	0.75
TRL	NI: 12, 40% Anl: 18, 60%	NI: 14, 46.7% Anl: 16, 53.3%	0.68

2. A 20 y 40 días las variables mostraron diferencias significativas contra la basal pero no entre ellas (ver tabla 5).

	Verde de lisamina			Fluoresceína			OSDI			TRL		
	Optive	Systane	p	Optive	Systane	p	Optive	Systane	p	Optive	Systane	p
Día 0	4	4	0.822	4	5	0.039	Leve: 16	Leve: 18	0.861	NI: 12	NI: 14	0.602
							Moderado: 12	Moderado: 10		Anl: 18	Anl: 16	
							Severo: 2	Severo: 2				
Día 20	3.5	3.5	0.552	4	4	1.000	Leve: 22	Leve: 24	0.461	NI: 16	NI: 15	0.796
							Moderado: 7	Moderado: 6		Anl: 14	: 15	
							Severo: 1	Severo: 0				
p	0.001	0.001		1.000	0.097		0.001	0.001		0.000	0.000	
Día 40	4	3	0.001	4	4	1.000	Leve: 22	Leve: 24	0.761	NI: 17	NI: 16	0.795
							Moderado: 8	Moderado: 6		Anl: 13	Anl: 14	
							Severo: 0	Severo: 0				
p	1.000	0.683		1.000	0.607		0.001	0.001		0.690	0.653	

Análisis

La significancia estadística de los resultados obtenidos en el presente estudio demuestra una tendencia clara a la mejoría clínica, tanto objetiva como subjetiva, a los 20 días del inicio de tratamiento con los sustitutos de lágrima antes mencionados. Hay una mejoría muy significativa tanto en los resultados del OSDI como en las tinciones y en la medición del tiempo de ruptura lagrimal. Particularmente en el caso del verde de lisamina es importante notar que en el número de casos estudiados hay mucha mejoría del día 0 al día 20. Sabemos que esta tinción es específica para la tinción de zonas carentes de epitelio corneal y de zonas con pérdida de la capa de mucina insoluble dependiente de las membranas citoplasmáticas de las células más superficiales del epitelio corneal. Si bien existe mejoría de la tinción con fluoresceína, esta no es tan evidente como en el caso del verde de lisamina. Existe una explicación probable de este fenómeno: posterior a un tratamiento con base en los sustitutos de lágrima antes mencionados existe una regeneración importante en la capa de mucina epitelial corneal, tal como cada una de las formulaciones utilizadas en el estudio mencionan como parte importante en su mecanismo de acción. Por otra parte no hay un empeoramiento en la tinción de fluoresceína, lo que puede evidenciar al mismo tiempo que existe una menor pérdida de las células epiteliales con los tratamientos utilizados.

Al día 40 del tratamiento continuo con los medicamentos utilizados no existe diferencia estadísticamente significativa que nos evidencie mejoría en ninguno de los parámetros clínicos (hablando específicamente de las tinciones de fluoresceína, verde de lisamina o del tiempo de ruptura lagrimal). Esta mejoría sí se observó con la escala OSDI, que mide la sintomatología de los pacientes, alcanzando valores estadísticamente significativos. Posterior a un tratamiento con base en los sustitutos de lágrima los síntomas tienden a una franca mejoría. Dado que el síndrome de ojo seco involucra no solamente la inexistencia de una adecuada película lagrimal, sino la coexistencia de mediadores inflamatorios que perpetúan el cuadro clínico, un tratamiento completo en esta entidad nosológica comprendería la adición de algunas otras medidas para mejorar las condiciones de la superficie ocular del paciente en cuestión. Asimismo, dado que el estudio se llevó a cabo en el área metropolitana, existe además un componente importante de contaminación ambiental que pudiera igualmente explicar el por qué de una mejoría no evidente en cuanto se refiere a los parámetros utilizados en este estudio.

Asimismo, la tinción con verde de lisamina tuvo medianas más pequeñas y con rangos menores durante el periodo de observación comparado con la tinción de fluoresceína. De igual forma el tiempo de ruptura lagrimal fue inconstante en cuanto a los resultados obtenidos, ya que muchos de los pacientes analizados y clasificados como anormal al inicio del estudio, muchos de ellos permanecieron con el mismo grado y otros de tener una medición normal a los 20 días regresaron a una medición anormal; lo mismo sucedió en el caso inverso.

Conclusiones

La administración de sustitutos de lágrima ha sido el estándar de oro en el tratamiento del síndrome de ojo seco del tipo no Sjögren con la finalidad de mejorar la estabilidad de la película lagrimal y de esta forma recuperar la función de la superficie ocular a nivel del epitelio conjuntival y corneal con el fin de mantener una adecuada función visual y mantener sus propiedades antibacterianas.

La utilización de los medicamentos Systane® y Optive® tuvo también la finalidad de evaluar la eficacia de ambos en el tratamiento del síndrome de ojo seco, ya que ambos medicamentos son los más sofisticados en cuanto a su formulación y ambos representan una nueva generación en el tratamiento de dicho síndrome.

En el presente estudio se ha demostrado la eficacia de los dos sustitutos utilizados (Optive® y Systane®) tienen una adecuada respuesta terapéutica a los 20 días de su administración constante, no habiendo diferencias en el tratamiento con uno u otro medicamento. Es de tal manera que administrando estos medicamentos en el síndrome de ojo seco representaría un beneficio para los trabajadores y derechohabientes del servicio médico de Petróleos Mexicanos que padecieran esta enfermedad.

No hay mayor mejoría de los signos clínicos evaluados a los 40 días de tratamiento constante probablemente derivados e las condiciones ambientales o de algunos otros factores intrínsecos del paciente a determinar; sin embargo se observó que hay una tendencia a la disminución del rango y de la severidad de tinción específicamente con el verde de lisamina.

Podemos inferir que a raíz de la mejoría observada de la tinción con el verde de lisamina existe en estos dos medicamentos la regeneración de la capa de mucina de las células epiteliales corneales como parte de su mecanismo de acción para mejorar las condiciones de la superficie ocular.

Es necesaria la evaluación del paciente en cuestión para determinar qué factores se encuentran asociados a su patología ocular con el fin de perpetuar el estado de salud de la superficie ocular.

El presente estudio demuestra que, de conformidad con lo visto con otros estudios similares, la correlación de mejoría sintomatológica no es proporcional a la mejoría de los signos clínicos observados en este estudio, como lo son el verde de lisamina, la tinción con fluoresceína y la medición del tiempo de ruptura lagrimal.

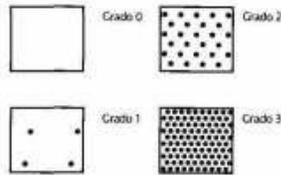
Se necesitan realizar más estudios controlados para determinar la eficacia de este tipo de medicamentos en casos de síndrome de ojo seco tipo Sjögren o acuodeficiente, así como en el caso del tipo no Sjögren determinar exactamente los factores oculares específicos que acompañan a este síndrome con el fin de crear nuevas opciones de tratamiento de esta entidad.

ibliografía

1. Bron AJ, et al; Diagnosis of dry eye; *Surv Ophthalmol* 2001; March 45(Suppl 2):S221-26.
2. Lemp M. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995; 21:221-232.
3. Susan Vitale, Linda A. Goodman, George F Reed, Janine A. Smith; Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjögren's syndrome-related dry eye; *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:44.
4. Gulati A, et al; Validation and repeatability of a short questionnaire for dry eye syndrome; *Am J Ophthalmol* 2006; July 142(1):125-31.
5. Calonage M; The treatment of dry eye; *Surv Ophthalmol* 2001; March 45(Suppl 2):S227-39.
6. Nelson, JD. El ojo seco: ¿un dilema de diagnóstico o de definición?. *Arch Soc Esp Oftalmol*. [online]. 2004, vol. 79, no. 12, pp. 589-590. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912004001200002&lng=pt&nrm=iso>. ISSN 0365-6691.
7. Baudouin C; The pathology of dry eye; *Surv Ophthalmol* 2001; March 45(Suppl 2):S211-20.
8. Anzaar F, et al; Dry Eye Syndrome; August 25 2006; obtenido de: <<http://www.emedicine.com/OPH/topic597.htm>>.
9. Altinors DD, et al; Smoking Associated With Damage to the Lipid Layer of the Ocular Surface; *Am J Ophthalmol*; June, 2006;141:1016-21.
10. Tomlison A., et al; Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis; *IOVS* 2006; October; 47(10):4309-15.
11. Baudouin, C; A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface; *J Fr Ophthalmol*, 2007; Mar;30(3):239-46.
12. Shiffman RF, et al; Reliability and validity of the ocular surface disease index; *Arch Ophthalmol* 2001; May;119(3):615-21.
13. Vicario-de-la-Torre M, et al; Nuevas formulaciones para el tratamiento del ojo seco; *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82:395-6.
14. Way MA, et al; Purite as non-disruptive preservative for lubricating eye drop Solutions in comparison to alternative preservatives. *IVOS*, 2001; en prensa
15. López Bernal D, et al; Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier: effect of artificial tears and preservatives; *Curr Eye Res* 1991;10:645-56.
16. Ousler GW, Michaelson C, Christensen MT; An evaluation of tear breakup time extension and ocular protection index scores among three marketed lubricant eye drops; *Cornea* 2007; Sep; 26(8):949-52.
17. Simmons PA, Vehige JG; Clinical performance of a mid-viscosity artificial tear for dry eye treatment; *Cornea* 2007 Apr;26(3):294-302.
18. Lazcano-Ponce, Eduardo, Salazar-Martínez, Eduardo, Gutiérrez-Castrejón, Pedro *et al*. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud pública Méx.* [online]. 2004, vol. 46, no. 6 [citado 2008-04-25], pp.

559-584. Disponible en: <http://scielo.unam.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342004000600012&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0036-3634.

VERDE DE LISAMINA Y FLUORESCÉINA



Normal	0	-Hallazgos negativos con lámpara de hendidura
Leve	1	-Punteado superficial
Moderado	2	-Coloración punctata incluyendo abrasión corneal profunda o erosión recurrente
Severo	3	-Abrasión o erosión corneal, abrasión corneal profunda o erosión recurrente

