

Estudio de la seguridad y eficacia del hialuronato de sodio y sulfato de condroitín versus carboximetilcelulosa en el síndrome de ojo seco

Dr. Leopoldo Martín Baiza Durán¹, Dr. Jaime Álvarez Delgado¹, Dra. Yussett Contreras Rubio¹, Dr. Javier Medrano Palafox¹, Dr. Juan de Dios Quintana Hau¹, Dr. José Félix Alaníz de la O², Dra. Ma. Eugenia Anaya González³, Dr. Marco Antonio Cantero Vergara⁴, Dr. Pedro Gómez-Bastar⁵, Dr. Everardo Hernández Quintela⁶

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de una solución oftálmica de hialuronato de sodio y sulfato de condroitín versus una solución de carboximetilcelulosa en pacientes con síndrome de ojo seco.

Material y métodos: Estudio clínico prospectivo, aleatorio y doble enmascarado, realizado en 102 pacientes con síndrome de ojo seco leve a moderado. Se aplicó aleatoriamente a cada paciente una nueva solución oftálmica de hialuronato de sodio y sulfato de condroitín, o una solución de carboximetilcelulosa, cuatro veces por día, durante 60 días. En los días de estudio 1, 2, 7, 15, 30 y 60 se evaluaron parámetros de seguridad, eficacia y tolerancia.

Resultados: No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a ardor ocular, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y tinción con fluoresceína. Sin embargo, se observa una tendencia clínica favorable a hialuronato de sodio y sulfato de condroitín en la mayoría de los parámetros evaluados.

Conclusiones: La aplicación tópica de hialuronato de sodio y sulfato de condroitín es tan segura y tolerada como la carboximetilcelulosa, en pacientes con síndrome de ojo seco leve a moderado. Existe una tendencia clínica a favor de la primera.

Palabras clave: Síndrome de Ojo seco, hialuronato de sodio, sulfato de condroitín, carboximetilcelulosa.

SUMMARY

Purpose: To evaluate the safety and efficacy of a sodium hyaluronate and chondroitin sulfate ophthalmic solution in comparison to a carboxymethyl cellulose solution for the treatment of dry eye syndrome.

Materials and methods: This was a prospective, randomized and double-blind clinical study. 102 patients diagnosed with mild to moderate dry eye syndrome were included. For each patient, a sodium hyaluronate/chondroitin sulfate fixed combination solution or a carboxymethyl cellulose was randomly applied on the ocular surface four times a day during 60 days. The safety, efficacy and tolerance parameters were evaluated on days 2, 7, 15, 30 y 60.

Results: There was no statistically significant difference between the two treatment groups in terms of burning sensation, tearing, foreign body sensation and fluorescein staining. However, there is a favorable tendency for hyaluronate sodium sulfate and chondroitin in most of the parameters evaluated.

Conclusions: The topical application of hyaluronate sodium sulfate and chondroitin is as safe as carboxymethyl-cellulose drops in patients with mild to moderate dry eye syndrome. There is a significant tendency in favor of hyaluronate sodium sulfate and chondroitin in most of the evaluated clinical parameters.

Key words: Dry eye syndrome, sodium hyaluronate, chondroitin sulfate, carboxymethyl-cellulose.

Dr. Leopoldo Martín Baiza Durán. Hidalgo No. 737 Col. Centro, Guadalajara, Jalisco, México.C.P. 44290. Tel. (33) 3826-4251 Fax. (33) 3826-7136, e-mail: baizaduran@yahoo.com.mx

¹Departamento de Investigación Clínica, Laboratorios Sophia, S.A. de C.V. Guadalajara, Jalisco, México.

²Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

³Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE. México, D.F. México

⁴Hospital Central Militar. México, D.F. México.

⁵Instituto Médico de la Visión. Universidad de Morelos. Morelos, Nuevo León, México.

⁶Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes. Asociación para Evitar la Ceguera en México, I.A.P. México, D.F., México.

INTRODUCCIÓN

Actualmente se reconoce que el síndrome de ojo seco tiene un impacto muy serio en la calidad de vida del paciente y que en países como Estados Unidos se ha vuelto un verdadero problema de Salud Pública (1).

La sequedad ocular puede deberse a cualquier enfermedad que se relacione con deficiencia en los componentes de la película lagrimal (2), anomalías de la superficie palpebral o anomalías epiteliales. El síndrome del ojo seco es una patología que afecta a millones de personas en todo el mundo, y su patogénesis aun no ha sido completamente comprendida (3), aunque se sabe que es una enfermedad multifactorial y que la apoptosis puede estar incluida como parte de una enfermedad autoinmune, como ejemplo el síndrome de Sjögren (4, 5).

Se han identificado varios grupos de pacientes con síndrome de ojo seco. La queratitis sicca típica, con un componente acuoso disminuido de la película lagrimal, y el ojo con deficiencia lagrimal de mucina son algunos de ellos (6). En la práctica, se encuentra una disminución de ambos componentes de la lágrima, y en la mayoría de los casos los síntomas son similares. El paciente con una película lagrimal con deficiencia de mucina y el paciente con deficiencia acuosa se quejan de dolor ocular, fotofobia y visión borrosa; el ojo con deficiencia de mucina frecuentemente está húmedo, sin embargo, las soluciones humectantes no mejoran sus síntomas. Todos estos pacientes han sido agrupados hoy en día bajo el término de *síndrome de ojo seco*.

La etiología de este síndrome es variada y los síntomas difieren en el mismo paciente con el paso del tiempo. Esto hace que la terapia sea más difícil, ya que lo que puede ayudar a un paciente un día, puede no ser de utilidad el próximo, y una forma universal de tratamiento puede ser difícil de encontrar. La investigación ha sido orientada hacia la búsqueda de una preparación que pueda estabilizar la película lagrimal por períodos prolongados de tiempo, o sustancias que reemplacen el componente de mucina de la lágrima (7).

En este estudio se evaluó el desempeño clínico de una formulación oftálmica a base de hialuronato de sodio y sulfato de condroitín, comparándola contra una solución de carboximetilcelulosa, en pacientes con síndrome de ojo seco.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente fue un estudio clínico, multicéntrico, prospectivo, longitudinal, comparativo, doble ciego y aleatorio, realizado de acuerdo con los lineamientos de la Asociación Médica Mundial, adoptados en la Declaración de Helsinki sobre estudios clínicos en humanos (18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y sus modificaciones subsecuentes), y aprobado por un comité de ética independiente.

Previo firma de una carta de consentimiento informado, se incluyeron pacientes que cumplieron con todos los crite-

Cuadro 1. Criterios de elegibilidad de los sujetos de estudio

Criterios de inclusión

1. Pacientes con síndrome de ojo seco leve a moderado.
2. Pacientes del sexo masculino o femenino y con una edad cumplida de 18 años o más.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con un solo ojo con visión útil.
2. Pacientes con cualquier medicación, tópica ocular por cualquier vía de administración que interfiera de terminantemente en los resultados del estudio, hasta dos semanas previas al día 1 de estudio.
3. Pacientes con antecedentes que contraindiquen el uso por cualquier vía de administración de hialuronato de sodio, sulfato de condroitín o carboximetilcelulosa.
4. Pacientes usuarios de lentes de contacto.
5. Pacientes en estado de embarazo o que estén amamantando.
6. Pacientes que hayan participado en cualquier estudio clínico de investigación no patrocinado por Laboratorios Sophia, S.A. de C.V. en los últimos 90 días.
7. Pacientes incapacitados legal o mentalmente para otorgar su consentimiento informado.
8. Pacientes que no puedan cumplir con todos los requerimientos del protocolo.
9. Pacientes en desacuerdo para entrar a este estudio.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que no acudan a sus citas de seguimiento.
2. Pacientes que no sigan la posología indicada de los artículos de estudio.
3. Pacientes que no deseen continuar en el estudio.

rios de elegibilidad (Cuadro 1). Los pacientes fueron organizados en forma aleatoria en dos grupos. En el grupo 1, se aplicó una nueva solución oftálmica de hialuronato de sodio al 1.0% y sulfato de condroitín al 1.8% (Humylub Ofteno®, Laboratorios Sophia, SA de CV, Guadalajara, Jalisco, México) cada 6 horas durante 60 días. En el grupo 2, se aplicó a los pacientes una solución oftálmica de carboximetilcelulosa al 0.5% (Refresh Tears, Laboratorios Allergan, Irving, CA, EUA.) también cada 6 horas, durante 60 días. Todos los artículos de estudio fueron rotulados con un número de código no secuencial, generado al azar por una computadora. La valoración clínica fue realizada por un mismo investigador a quien se le denominó "Investigador evaluador", quien durante el estudio no tuvo conocimiento de los contenidos de los artículos de prueba correspondientes a cada número de código. La asignación del esquema terapéutico para cada uno de los dos grupos de pacientes fue llevada a cabo de manera aleatoria por un solo investigador, denominado "Investigador asignador", quien fue el único que conocía el artículo de estudio correspondiente a cada número de código.

Tanto los signos como los síntomas fueron evaluados utilizando una escala cualitativa análoga verbal (escala ordinal de Likert), asignando valores numéricos según la intensidad en que se presentó el evento estudiado (0 al 3).

Los resultados del presente ensayo clínico fueron analizados utilizando el programa computacional SPSS ver. 10.0, aplicando tratamientos estadísticos con las pruebas t-Student y U de Mann-Whitney a los valores no paramétricos.

Procedimiento del estudio

Visita basal

En esta visita se corroboró la no participación de mujeres embarazadas o lactando, y se obtuvo y registró por interrogatorio: 1) Información demográfica, 2) Historia clínica y 3) Síntomas específicos (ardor, dolor, ojo rojo, fotofobia). Una vez determinada la elegibilidad para participar en el estudio, se solicitó a cada paciente la firma del consentimiento informado, previa lectura y aclaración de sus dudas, y posteriormente se le asignó al azar alguno de los artículos de estudio, indicándose su aplicación cada 6 horas durante los 60 días del estudio.

Días de estudio 1, 2, 7, 15, 30 y 60

Mediante interrogatorio se obtuvieron y registraron síntomas específicos (ardor, dolor, ojo rojo, fotofobia). Posteriormente se realizó la exploración oftalmológica, registrándose en el siguiente orden: 1) Capacidad visual con cartilla de Snellen, 2) Revisión del segmento anterior con lámpara de hendidura, 3) Signos específicos (Hiperemia conjuntival, estado de la superficie ocular, etc), 4) Prueba de Schirmer sin anestesia, 5) Valor de la calidad lagrimal (NBUT), 6) Tinción con rosa de Bengala, 6) Tinción con fluoresceína y 7) Oftalmoscopia directa.

RESULTADOS

Con la participación de cinco centros de investigación en México, se incluyeron un total de 102 pacientes (51 para Humylub Ofteno®, 51 para Refresh Tears®) que cumplieron con los criterios de inclusión. Cuatro pacientes (3 del grupo de Refresh Tears® y 1 paciente del grupo de Humylub Ofteno®) no concluyeron el estudio, por no acudir a sus citas de control.

Los datos demográficos generales del estudio aparecen en los cuadros 2 y 3. No se observaron diferencias significativas entre grupos en cuanto a edad y sexo.

Cuadro 2. Edad de los pacientes en estudio

	Humylub Ofteno	Refresh Tears
Promedio	45.3	47.4
Desviación estándar	15.2	16.1
Mínimo	20	22
Mediana	44	48
Máximo	74	78
No. de casos	51	51

Significancia con t de Student: $t(100)=0.676$; $p=0.500$; NS

Mediante la prueba de Mann-Whitney, en ambos medicamentos se observaron diferencias significativas en los parámetros de eficacia y tolerancia estudiados (ardor ocular, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, tinción con fluoresceína), cuando se compararon con sus propios valores basales (intragurpo). Sin embargo, comparando ambos grupos de tratamiento entre sí, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) (Gráficas 1a 5).

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a ojo rojo, sensación de resequeza, dolor, fotofobia, capacidad visual, hiperemia conjuntival, tinción con rosa de Bengala y presión intraocular ($p>0.05$). Sin embargo, en la mayoría de los parámetros evaluados, se observó una tendencia clínica a favor del grupo tratado con Humylub Ofteno®. No hubo reportes de reacción adversa local ni sistémica a ninguno de los medicamentos.

DISCUSIÓN

Tanto el hialuronato de sodio (o ácido hialurónico) como el sulfato de condroitín, son glucosaminoglicanos con características físicas y químicas que les dan una consistencia viscosa y, a la vez, la propiedad de ser viscoelásticos. Estas sustancias se encuentran ampliamente distribuidas en los tejidos de los seres vivos, y se caracterizan por ser altamente solubles en agua (8, 9).

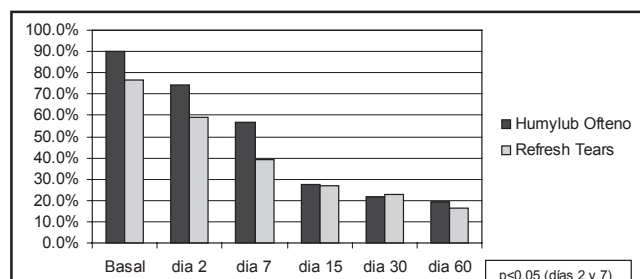
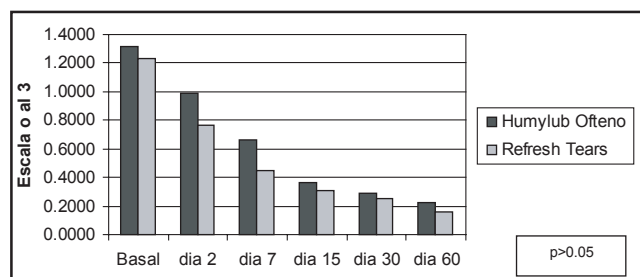
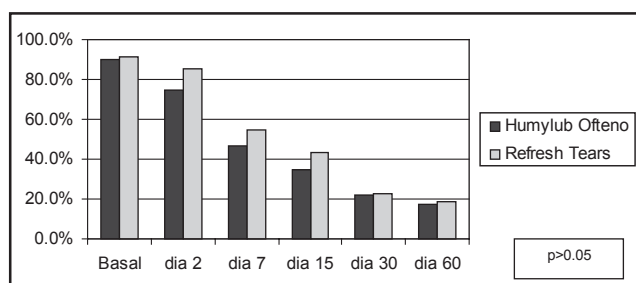
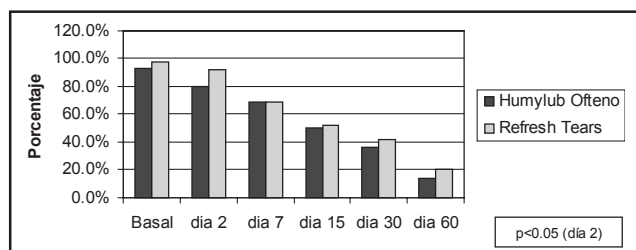
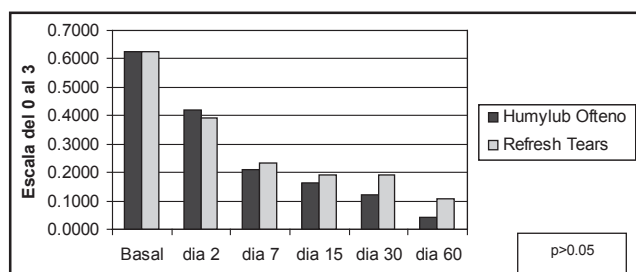
El hialuronato de sodio proporciona a los tejidos cierta rigidez en estado de gel (como en el vítreo), y lubricación debido a su alta viscosidad (como en el líquido sinovial) (10). Su viscosidad y propiedades humectantes sugirieron su uso para el tratamiento de la queratoconjuntivitis sicca, lo que se hizo por primera vez en 1982 (7). Ya en estudios previos se han evaluado la seguridad y eficacia del hialuronato de sodio como sustituto de la lágrima en el tratamiento del ojo seco con resultados, en la mayoría de los casos, favorables (7, 11-17), como se ha corroborado en el presente estudio.

El hialuronato de sodio juega un papel importante en el control de la inflamación localizada sobre la superficie ocular presente en pacientes con queratitis sicca, ya que hay

Cuadro 3. Distribución por grupos de edad y tratamiento

Grupo de edad	Humylub Ofteno		Refresh Tears	
	No.	%	No.	%
Menores de 30	11	21.6	11	21.6
30 a 39 años	7	13.7	7	13.7
40 a 49 años	14	27.5	9	17.6
50 a 59 años	10	19.6	9	17.6
60 a 69 años	5	9.8	12	23.5
70 y mayores	4	7.8	3	5.9
Total	51	100.0	51	100.0

$\chi^2 (5) = 4.16$; $p=0.5259$; N.S.

Gráfica 1. Porcentaje de pacientes con ardor

Gráfica 2. Índice de severidad para ardor ocular

Gráfica 3. Porcentaje de pacientes con sensación de cuerpo extraño

Gráfica 4. Porcentaje de pacientes que presentaron tinción de la superficie corneal con fluoresceína

Gráfica 5. Evolución del índice de severidad para lagrimeo


evidencia de que al aplicar hialuronato de sodio durante 2 meses, existe una reducción de los niveles de los linfocitos CD44 (18). Por su parte, el sulfato de condroitín, al igual que el hialuronato de sodio, es un mucopolisacárido que se encuentra en la matriz extracelular de los tejidos conectivos, incluyendo el vítreo, córnea y humor acuoso (19). Aplicados sobre el ojo, ambos componentes incrementan la estabilidad de la película lagrimal y contribuyen a mejorar el microambiente ocular.

En ese sentido, este estudio parte de la premisa de que -entre otras características- los lubricantes oculares deben contar con un polímero sustituto de mucina para mantener la humedad y prolongar el tiempo de residencia de la lagrime artificial sobre la superficie ocular. Para tal efecto, se ha utilizado precisamente la combinación de sulfato de condroitín y hialuronato de sodio, componentes que cumplen con las características antes mencionadas.

De esa forma, en el presente ensayo clínico hemos corroborado la utilidad de la combinación del hialuronato de sodio y sulfato de condroitín en el manejo sintomático de pacientes con síndrome de ojo seco leve a moderado. Si bien el estudio no muestra diferencias estadísticamente significativas con respecto a carboximetilcelulosa, parece que aquella combinación induce un mayor alivio de los síntomas desde el punto de vista clínico.

CONCLUSIONES

La aplicación de esta nueva solución tópica oftálmica a base de hialuronato de sodio y sulfato de condroitín (Humylub Ofteno®) es tan segura y eficaz comparándola con la aplicación de carboximetilcelulosa (Refresh Tears®), en el tratamiento de pacientes con síndrome de ojo seco leve a moderado. Esta nueva combinación de hialuronato de sodio y sulfato de condroitín representa una alternativa en el tratamiento de los síntomas relacionados con el síndrome de ojo seco leve a moderado.

REFERENCIAS

1. Miljanovic B, Dana R, Sullivan D. Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of Life. *Am J Ophthalmol* 2007; 143(3): 409-415.
2. Ke-Ping X, Yukiko Y, Tsubota K. Tear Function Index, A new measure of Dry Eye. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(3):84-88.
3. Papa V, Aragona P, Russo S. Comparison of Hypotonic and Isotonic Solutions Containing Sodium Hyaluronate on the Symptomatic Treatment of Dry Eye Patients. *Ophthalmologica* 2001; 215(2):124-127.
4. Stevenson D et al. Efficacy and Safety Of Cyclosporin A Ophthalmic Emulsion in the Treatment of Moderate to Severe Dry Eye Disease. *Ophthalmol* 2000;107; (5):
5. Tsubota K et al. Conjunctival Epithelium Expression of HLA-DR in Dry Eye Patients. *Ophthalmologica*1999; 213(1):16-19.
6. Lemp MA: Artificial tear solution. *Int Ophthalmol Clin* 1973; 13(1): 221-229.

7. Polack FM, Mc Niece MT: The Treatment of Dry Eye with Na Hyaluronate (Healon®) A preliminary report. *Cornea* 1982; 1: 133-136.
8. Reynolds JEF: Martindale 30th edition. The Pharmaceuticals Press. London, England, 1993; 1414-15.
9. Balazs EA: The Development of Sodium Hyaluronate (Healon) as a Viscosurgical Material in Ophthalmic Surgery. In Eisner G (ed): *Ophthalmic Viscosurgery*. Bern, Switzerland 1986. 3-19.
10. Bettelheim FA, Popdimitrova N: Hyaluronic acid – a synergetic glycosaminoglycan. *Curr Eye Res* 1992; 11(5): 411-419.
11. De Louise VP, Peterson S: The use of topical Healon tears in the management of refractory dry-eye syndrome. *Ann Ophthalmol* 1984; 16(9): 823-824.
12. Mengher LS, Pandher KS, Bron AJ, Davey CC: Effect of sodium hyaluronate (0.1%) on break-up time (NIBUT) in patients with dry eyes. *Br J Ophthalmol* 1986; 70(6): 442-7.
13. Limberg MB, McCaa C, Kissling GE, Kaufman HE: Topical application of hyaluronic acid and chondroitin sulfate in the treatment of dry eyes. *Am J Ophthalmol* 1987; 103(2): 194-7.
14. Nelson JD, Farris RL: Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. *Arch Ophthalmol* 1988; 106(4): 484-487.
15. Sand BB, Marner K, Norn MS: Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* 1987; 67(2): 181-3.
16. Shimmura S, Ono M, Shinozaki K, Toda I, Takamura E, Mas-hima Y, Tsubota K: Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes. *Br J Ophthalmol* 1985; 79 (11): 1007-11.
17. McDonald CC et Al. A randomized, crossover, multicentre study to compare the performance of 0.1% sodium hyaluronate with 1.4% polyvinyl alcohol in the alleviation of symptoms associated with dry eye syndrome. *Eye* 2002; 16(5): 601-607.
18. Aragona P, Papa V. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surfaces damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(2):181-184.
19. Bartlett JD. *Clinical Ocular Pharmacology* 4th Edition Butterworth-Heinemann 2001.