



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**EFFECTO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO RETICULADO
CON LIPOSOMAS EN LA ESTABILIDAD DE LA
PELÍCULA LAGRIMAL EN TÉRMINOS DEL TIEMPO
DE RUPTURA LAGRIMAL**



CATALINA ANA SANTIAGO MARTÍNEZ



**EFFECTO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO RETICULADO CON LIPOSOMAS EN
LA ESTABILIDAD DE LA PELÍCULA LAGRIMAL EN TÉRMINOS DEL
TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL**

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

Autora: Catalina Ana Santiago Martínez

Tutora: María del Carmen Sánchez González

Grado en Óptica y Optometría

Trabajo de carácter bibliográfico

Departamento de Física de la Materia Condensada, Área de Óptica

Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, julio 2021

RESUMEN

La enfermedad del ojo seco (EOS) es una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y superficie ocular que provoca síntomas de malestar ocular, alteraciones visuales e inestabilidad de la película lagrimal causando un daño considerable a la superficie ocular. Se caracteriza por la pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, ya sea debido a la insuficiencia del humor acuoso o la pérdida de lágrimas por evaporación que provocan daño tisular por hiperosmolaridad e inflamación.

La unidad funcional que puede ser afectada por el ojo seco (OS) está formada por la superficie ocular; compuesta por la córnea, la conjuntiva y las glándulas lagrimales accesorias, y las glándulas de Meibomio, la glándula lagrimal principal y la inervación que hay entre ellas.

Los tratamientos de primera elección son las lágrimas artificiales que se administran para aliviar los síntomas. El ácido hialurónico (AH) es uno de los componentes más eficaces en las formulaciones de las gotas oftálmicas por sus propiedades reológicas y su biocompatibilidad. El AH es un polisacárido lineal natural compuesto por una serie de unidades de disacárido que contienen N-acetilglucosamina y ácido glucurónico. Se encuentra en la glándula lagrimal, el epitelio corneal, el vítreo, la conjuntiva y el líquido lagrimal.

El objetivo de esta revisión sistemática fue valorar la eficacia de las gotas oftálmicas que contienen ácido hialurónico reticulado descrita en la literatura científica disponible.

La búsqueda bibliográfica se realizó entre el 1 de marzo y el 3 de mayo de 2021. Se encontraron 136 artículos entre todas las bases de datos (Scopus, Pubmed y Web of Science). De estos estudios, finalmente se incluyeron 13. Todos los artículos seleccionados incluyen investigaciones llevadas a cabo entre 2017 y 2020, en las cuales se describe la eficacia de las gotas oftálmicas con ácido hialurónico y ácido hialurónico reticulado (AHR).

En definitiva, el ácido hialurónico reticulado potencia las características y las propiedades del AH, mejorando así la salud ocular de los pacientes que padecen la EOS.

Palabras clave: ácido hialurónico, ácido hialurónico reticulado, liposomas, ojo seco, tiempo de ruptura lagrimal.

ÍNDICE

<u>1.INTRODUCCIÓN</u>	4
<u>1.1.ENFERMEDAD DEL OJO SECO</u>	4
<u>1.1.1.Definición</u>	4
<u>1.1.2.Epidemiología</u>	5
<u>1.1.3.Características clínicas</u>	6
<u>1.1.4.Diagnóstico</u>	8
<u>1.1.5.Tratamiento</u>	10
<u>1.2.ÁCIDO HIALURÓNICO</u>	11
<u>1.2.1.ÁCIDO HIALURÓNICO RETICULADO</u>	11
<u>2.METODOLOGÍA</u>	12
<u>3.RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u>	14
<u>4.CONCLUSIÓN</u>	31
<u>5.BIBLIOGRAFÍA</u>	31

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ENFERMEDAD DEL OJO SECO

1.1.1. Definición

La enfermedad del ojo seco (EOS) se define como una “enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que produce síntomas de malestar, alteraciones visuales e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial a la superficie ocular. Se acompaña de aumento de la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación subaguda de la superficie ocular” (Lemp et al., 2007).

La unidad funcional que puede verse afectada por el ojo seco (OS) está formada por la superficie ocular; compuesta por la córnea, la conjuntiva y las glándulas lagrimales accesorias. Además de las glándulas de Meibomio, que son las glándulas sebáceas del margen palpebral, que segregan lípidos que forman parte de la película lagrimal y previenen su evaporación, la glándula lagrimal principal y la inervación que existe entre ellas (**Figura 1**). Ésta es una enfermedad inflamatoria que posee bastantes características similares a la enfermedad autoinmune. Se considera un mecanismo desencadenante de esta patología el estrés en la superficie ocular debido a factores ambientales o genéticos, infecciones, estrés endógeno o antígenos. Se ha demostrado que componentes como las citocinas, las quimiocinas y las metaloproteinasas de matriz proinflamatorias dan lugar a la expansión de las células T colaboradores autorreactivas que se adentran en la glándula lagrimal y superficie ocular (Stern et al., 2013), que generan de manera continua inflamación y daño a la superficie del ojo (Messmer, 2015).

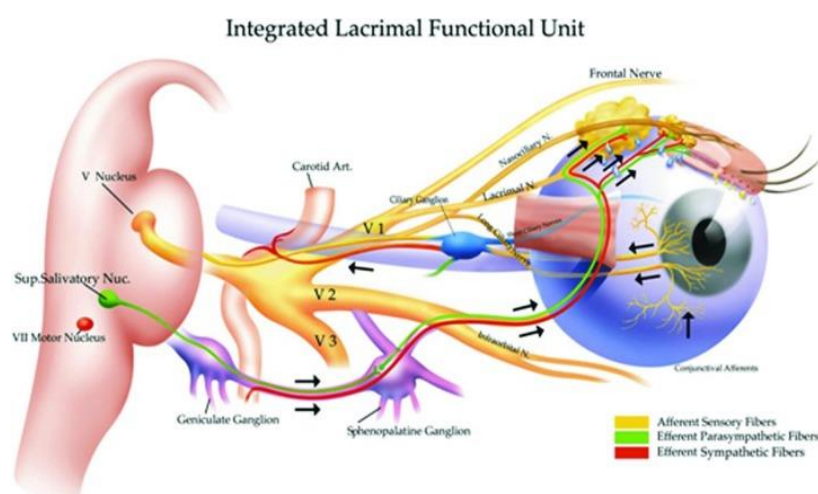


Figura 1. Unidad funcional lagrimal integrada

Su clasificación clínica se divide en dos subtipos: EOS de deficiencia acuosa, ya que la producción de lágrimas se encuentra disminuida, y EOS hiperevaporativa, que posee mayor evaporación de la película lagrimal. La mayoría de los pacientes (80%) que padecen de ojo seco poseen trastornos hiperevaporativos causados por disfunción de las glándulas de Meibomio y las formas mixtas (hiperevaporativas y deficientes en agua). Por otra parte, la minoría de ellos (10%) se corresponde con la EOS por deficiencia acuosa (Lemp et al., 2012). Con la ayuda de esta clasificación se ha evolucionado mucho tanto en el diagnóstico como en los tratamientos terapéuticos de la enfermedad (Messmer, 2015).

1.1.2. Epidemiología

Este trastorno se ha convertido en una de las principales causas de consulta oftálmica ya que afecta a millones de personas en todo el mundo (Pinto-Fraga et al., 2017). Existe una prevalencia del 5% al 35% de personas que sufren la enfermedad del ojo seco en el mundo (López-De La Rosa et al., 2017). Situación que se incrementa con la edad significativamente. Las marcadas variaciones entre una cifra u otra se deben a las distintas poblaciones de estudio, diferencias geográficas o de medida. En 1977, se realizó un estudio a la población alemana en el que resultó que, aproximadamente, 9 millones de personas (11.7%) padecía los síntomas propios del ojo seco (Ruprecht et al., 1977). En España, se realizó un cuestionario del ojo seco y pruebas objetivas a 654 individuos y se obtuvo una prevalencia del 11%, más frecuente en mujeres (11.9%) que en hombres (9%) (Viso et al., 2009). En Canadá, se mostró que el 28.7% de los pacientes que acuden a las consultas optométricas informan de síntomas relacionados con el malestar ocular, mientras que, en los Estados Unidos, esta frecuencia equivale a un 64% (Pinto-Fraga et al., 2017). Según Physicians' Health Study y Women's Health Study, en Estados Unidos se estima un 4.3% o 1.68 millones para los hombres y un 7.8% o 3.23 millones para las mujeres de 50 años o más respectivamente (López-De La Rosa et al., 2017).

Los factores predisponentes que pueden presentar la enfermedad del ojo seco se encuentran divididos según su nivel de evidencia. En primer lugar, los factores de riesgo de alto nivel de evidencia se corresponden con la edad, sexo femenino, terapia con estrógenos postmenopáusicos, antihistamínicos, enfermedad vascular del colágeno, cirugía refractiva corneal, deficiencia de vitamina A, Hepatitis C e insuficiencia de andrógenos. Con respecto a un nivel moderado de evidencia, se encuentran el uso de medicamentos como, por ejemplo,

antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, isotretinoína, diuréticos o betabloqueantes. Además, puede afectar el padecimiento de enfermedades como la diabetes mellitus, la infección por VIH/HTLV1, quimioterapia sistémica, cirugía de cataratas con una gran incisión, queratoplastia, baja humedad del aire, sarcoidosis y disfunción ovárica. Por último, en el nivel bajo de evidencia se incluyen tabaco, etnia hispana, fármacos anticolinérgicos como ansiolíticos o antipsicóticos, alcohol, menopausia, inyección de toxina botulínica, acné, gota, anticonceptivos orales y embarazo (Lemp et al., 2007).

El síndrome del ojo seco (SOS) altera la visión funcional sobre todo al realizar actividades como leer, conducir o trabajar delante de la pantalla del ordenador, lo que puede generar el síndrome visual informático (SVI) que se define como un conjunto de síntomas oculares y extraoculares asociados con el uso prolongado de terminales de pantalla visual y se asocia con síntomas astenópicos, ojos secos, visión borrosa, etc. (Parihar et al., 2016). Por otra parte, se encuentra la velocidad de lectura disminuida y, además, está relacionado con la gravedad de la patología (Ridder et al., 2013). También afecta al tiempo de reacción a la hora de la conducción lo que puede ocasionar un gran peligro (Deschamps et al., 2013). El 60% de los pacientes que lo padecen informan de una reducción de la calidad en las actividades cotidianas y el ocio, mientras que el 38% advierten sobre una disminución de la eficiencia en el trabajo.

Se ha demostrado una relación estrecha entre el ojo seco y trastornos como la ansiedad y la depresión (Li et al., 2012). En un estudio transversal basado en la población se mostró trastorno de depresión manifiesta en el 13.7% de los pacientes con EOS, en cambio, en el grupo control solo se obtuvo un 8.6% (Messmer, 2015).

1.1.3. Características clínicas

Dentro de los síntomas subjetivos inespecíficos que se pueden manifestar, destacan el enrojecimiento, escozor, sensación de cuerpo extraño, prurito y fotofobia (Lemp et al., 2007). Se considera típico del ojo seco el enrojecimiento conjuntival pronunciado más o menos y el daño de la superficie ocular junto con erosiones epiteliales puntiformes, lo que se conoce con el nombre de queratitis puntiforme superficial. Los pliegues conjuntivales temporales situados paralelos al borde palpebral son indicativos de esta enfermedad. Se pueden encontrar, con frecuencia, signos de disfunción de la glándula de Meibomio con telangiectasias y márgenes

palpebrales engrosados. En este caso, las glándulas de Meibomio presentan los orificios obstruidos producido por una secreción sólida, turbia o granular, lo cual solo puede eliminarse ejerciendo presión en el párpado inferior del ojo (Foulks & Bron, 2003). Si aparece una inflamación en la disfunción de la glándula de Meibomio, puede ser debido a blefaritis, que corresponde con la inflamación del borde del párpado, o meibomitis que es la inflamación de las propias glándulas de Meibomio (Messmer, 2015).

Pueden generarse cicatrices conjuntivales o complicaciones corneales en formas graves o etapas tardías. Pueden complicar el transcurso de la enfermedad la queratitis filamentosa (hay filamentos pequeños unidos a la porción superficial del epitelio corneal por lo que puede provocar la sensación de cuerpo extraño), la ulceración, los defectos epiteliales persistentes o la perforación de la córnea. Las complicaciones graves en la EOS no son comunes, pero se pueden expresar cuando está relacionado con el síndrome de Sjögren primario o secundario, la ictiosis, la xeroftalmía y el síndrome de Stevens-Jonson. Esto puede dar lugar a una pérdida de visión importante o una ceguera funcional total (Messmer, 2015).

Existe una clasificación definida por Lemp et al. (Lemp et al., 2007) según la gravedad de los síntomas y signos clínicos (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación según síntomas y signos clínicos

Características	Nivel de gravedad del ojo seco			
	1	2	3	4
Malestar, gravedad y frecuencia	Leve y/o episódica bajo estrés ambiental	Moderado episódico o crónico, con/sin estrés	Severo frecuente o constante sin estrés	Severo y/o incapacitante y constante
Síntomas visuales	Ausencia o fatiga leve episódica	Episodio molesto y/o limitante de la actividad	Actividad limitante molesta, crónica y/o constante	Constante y/o posiblemente incapacitante
Inyección conjuntival	Ninguna a leve	Ninguna a leve	+/-	+ / ++

Tinción de la córnea (gravedad/ubicación)	Ninguna a leve	Variable	Central marcada	N/A
Signos corneales/desgarros	Ninguno a leve	Restos leves, ↓ menisco	Queratitis filamentosa, aglutinación de moco o restos de lágrimas	Queratitis filamentosa, aglutinación de moco o restos de lágrimas, ulceración
Tapa/glándulas de Meibomio	DGM presente de forma variable	DGM presente de forma variable	DGM frecuente	Triquiasis, queratinización, simbléfaron
TBUT (s)	Variable	≥10	≥5	Inmediato
Schirmer (mm/min)	Variable	≥10	≥5	≥2

TBUT: tiempo de ruptura de la película lagrimal; s: segundos; mm/min: milímetros por minuto

En la realidad, los síntomas y los signos clínicos no siempre coinciden con la gravedad de la enfermedad que se muestran en la tabla anterior (Pflugfelder et al., 2007). Por ejemplo, puede ocurrir que haya un paciente con un malestar considerable que no presente ningún signo clínico importante o que posea un ojo seco severo con complicaciones oculares significativas que amenacen la visión aún padeciendo síntomas leves únicamente (Messmer, 2015).

1.1.4. Diagnóstico

En primer lugar, se deben realizar las pruebas diagnósticas necesarias para distinguir entre infecciones, alergias y ojo seco, las cuales pueden ser clínicamente muy parecidas pero cada una de ellas requiere un tratamiento distinto. En caso de error en el diagnóstico clínico, el ojo seco puede empeorar debido a la prescripción de otros fármacos (como antialérgicos o antibióticos). Estas pruebas, a su vez, ayudan a diferenciar entre los dos subgrupos del ojo seco basados en el tratamiento, paciente “hiperevaporativo” o “deficiente en agua”. En 2007, se publicó el procedimiento de diagnóstico por el “Dry Eye Workshop” (Lemp et al., 2007). Las pautas de diagnóstico que se recomiendan seguir para detectar el ojo seco son las siguientes (Messmer, 2015):

1. Realizar el historial del paciente utilizando un cuestionario basado en los síntomas (cuestionario del índice de enfermedad de la superficie ocular).

2. Medida del tiempo de ruptura de la película lagrimal tiñendo con fluoresceína.
3. Observar la tinción de la superficie ocular con fluoresceína (córnea) y/o verde lisamina (conjuntiva).
4. Puntuación de la prueba de Schirmer con y/o sin anestesia.
5. Evaluación de los márgenes palpebrales y los orificios de las glándulas de Meibomio con expresión de secreción de Meibomio.

1.1.4.1. Pruebas de diagnóstico

- **Evaluación de la superficie ocular**

La superficie ocular se evalúa con tintes y la lámpara de hendidura. Los tintes que se usan normalmente en la práctica clínica son la fluoresceína y el verde de lisamina. Con la fluoresceína se tiñe la película lagrimal precorneal y las erosiones epiteliales de la córnea y la conjuntiva. En cambio, el verde de lisamina destaca las células superficiales dañadas que se encuentran en la conjuntiva (Bron et al., 2011) (**Figura 2**).

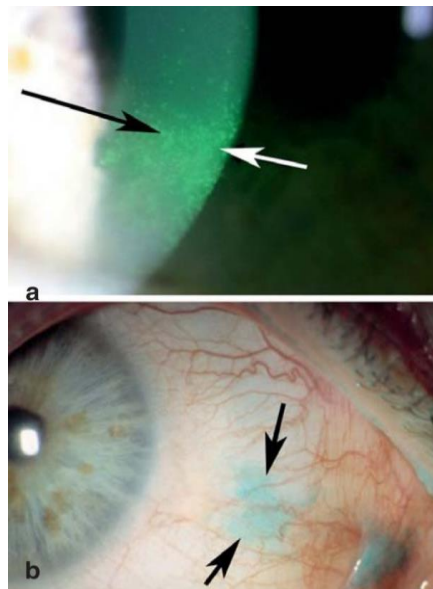


Figura 2. Tinciones con fluoresceína y verde lisamina para la exploración de la superficie ocular

- **TBUT**

El tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT) determina la estabilidad que posee la película lagrimal del paciente. Para ello, se instilan gotas de fluoresceína sin conservantes ni anestesia y se observa con el filtro azul cobalto de la lámpara de hendidura. Se mide el tiempo hasta la

primera ruptura de la película lagrimal después de realizar un parpadeo completo (**Figura 3**). Se consideran valores normales entre 20 y 30 segundos. Los valores por debajo de 10 segundos indican una patología (Jacobi & Cursiefen, 2010).

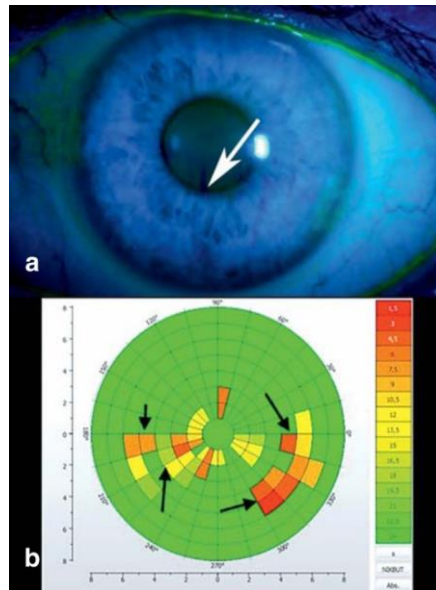


Figura 3. Tiempo de ruptura lagrimal en la película lagrimal de manera invasiva

- **Schirmer**

La prueba de Schirmer determina las secreciones de la glándula lagrimal. En la prueba de Schirmer I, se ponen tiras de papel de filtro calibradas (35x5 mm) en el saco conjuntival del párpado inferior hacia temporal y, tras 5 minutos con los ojos del paciente cerrados, se mide el humedecimiento de la tira de papel (**Figura 4**). Se consideran valores normales entre 10 y 20 mm. Los valores de 5 mm o menos indican una patología (Lemp et al., 2007).



Figura 4. Prueba de Schirmer I con tiras de filtro calibradas

1.1.5. Tratamiento

Los tratamientos de primera línea tienen como finalidad aliviar la sintomatología del ojo seco. Uno de los tratamientos más efectivos es la instilación de lágrimas artificiales en el ojo (Pinto-

Fraga et al., 2017). Las lágrimas artificiales se consideran un producto farmacéutico de administración tópica formulado para suavizar los síntomas de esta enfermedad y complementar a las lágrimas del paciente. Este tipo de productos poseen un alto contenido de agua y, además, características fisicoquímicas parecidas a las lágrimas naturales como la osmolaridad, la viscosidad, el pH y la tensión superficial. Dentro de la variedad de sustitutos lagrimales que existen se destacan los mucopolisacáridos. Estos componentes son polisacáridos con propiedades viscoelásticas. Su viscosidad varía según la tensión a la que se encuentren sometidos. En reposo la viscosidad es alta, pero en movimiento la viscosidad va disminuyendo. Esta propiedad mejora la visión borrosa en comparación con los polímeros de celulosa. El mucopolisacárido más utilizado es el ácido hialurónico (AH), en concentraciones de 0.1%, 0.15% y 0.18%. Si se aumenta la concentración, se reduce la tensión superficial y se aumenta el contacto con la superficie ocular (Serrano-Morales et al., 2020).

1.2. ÁCIDO HIALURÓNICO

Las formulaciones de lágrimas artificiales a base de ácido hialurónico son una de las más extendidas y eficaces por sus propiedades reológicas y su biocompatibilidad. El AH es un polisacárido lineal natural del tipo de glucosaminoglucanos compuesto por repetitivos disacáridos poliméricos de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina unidos por enlaces β . Se considera natural ya que se encuentra en la glándula lagrimal, el epitelio corneal, el vítreo, la conjuntiva y el líquido lagrimal. Se ha comprobado que la disposición de todos los grupos carboxilo totalmente ionizados le concede una alta polaridad a la molécula y, con ello, la capacidad de formar complejos con muchas moléculas de agua consiguiendo un alto grado de hidratación (Cagini et al., 2017). El ácido hialurónico tiene propiedades intrínsecas de retención de agua, viscoelasticidad y favorece la cicatrización del epitelio corneal y conjuntival, además de aumentar la viscosidad de la película lagrimal e hidratar y lubricar la superficie ocular. La eficacia y la seguridad del AH para el tratamiento de los signos y síntomas del síndrome del ojo seco se ha verificado en diferentes estudios con humanos (Postorino et al., 2018).

1.2.1. ÁCIDO HIALURÓNICO RETICULADO

El ácido hialurónico reticulado (AHR) es un polisacárido sintético con una estructura compuesta por elementos rectos que conforman triángulos. El AH es reticulado con diversos compuestos químicos para ralentizar el proceso fisiológico de degradación que sufre, convirtiéndolo así en lo que se conoce como el AHR, que posteriormente es purificado por compuestos reticulantes.

Estas nuevas formulaciones podrían mantener el contacto entre el AH y la superficie del ojo durante un periodo más prolongado. Estudios previos han demostrado una mejora significativa de la eficacia y la salud de la superficie ocular del ácido hialurónico reticulado en comparación con el no reticulado (Cagini et al., 2017). Estos sustitutos de lágrimas se han mezclado con otros componentes como, por ejemplo, la coenzima Q10 (CoQ10) y la vitamina E (vit E). El ácido hialurónico reticulado genera una matriz lubricante líquida en la superficie ocular. Se incluyen en esta matriz las moléculas de coenzima Q10 y vitamina E favoreciendo su efecto antioxidante (Serrano-Morales et al., 2020).

El objetivo de esta revisión sistemática fue valorar la eficacia de gotas oftálmicas que contienen ácido hialurónico reticulado descrita en la literatura científica disponible.

2. METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con la metodología PRISMA.

Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Web of Science y Scopus desde el 1 de marzo al 3 de mayo de 2021.

Las palabras clave utilizadas fueron *“hyaluronic acid, cross-linked hyaluronic acid, liposomes, tear film stability, tear film, dry eye, tear breakup time, TBUT, NIBUT”*. Se identificaron y evaluaron los artículos seleccionados según criterios de inclusión y exclusión. Se evaluaron los artículos duplicados.

Entre los criterios de inclusión estaban: (1) informes de casos, serie de casos, análisis de gráficos y ensayos que informan sobre la eficacia del ácido hialurónico y ácido hialurónico reticulado.

Entre los criterios de exclusión estaban: (2) revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, cartas al editor y correspondencia; (3) estudios en animales; (4) publicaciones que no están en inglés ni indexadas; y (5) artículos publicados hace más de 5 años.

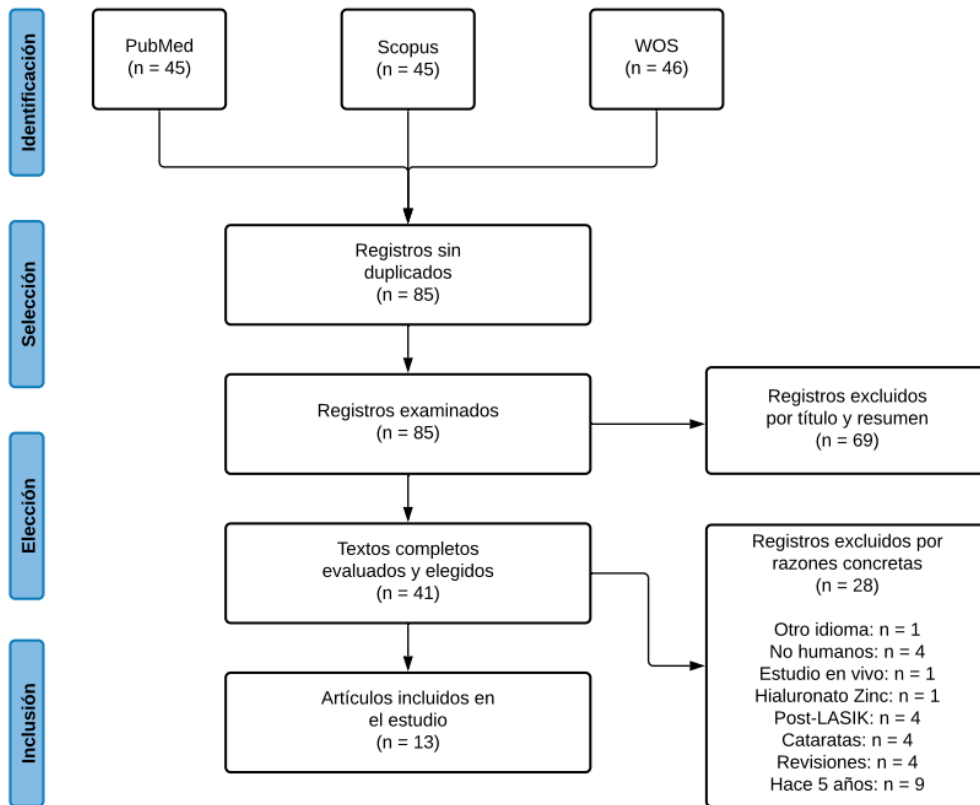


Figura 5. Diagrama de flujo

Se diseñaron las tablas para extraer los datos de los estudios incluidos. Los datos de la revisión sistemática se utilizaron para estudiar las características y las principales medidas de los estudios incluidos.

En la primera parte, los datos extraídos incluyeron: (1) autores y año de publicación; (2) diseño del estudio; (3) conflicto de intereses (sí o no; cuál, en caso afirmativo); (4) inclusión de participantes y criterios de exclusión; (5) período de seguimiento del total de pacientes (6) porcentaje de participantes masculinos y femeninos involucrados en el estudio; (7) número de participantes por grupo involucrados en el estudio; (8) edad media de los participantes expresada en años (**Tabla 2**).

Entre las medidas de resultado, se incluye (1) autores y año de publicación; (2) signos y síntomas clínicos en sujetos en los que se administra ácido hialurónico y ácido hialurónico reticulado; (3) valores de las medidas del ácido hialurónico y ácido hialurónico reticulado de los estudios (**Tabla 3**).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El propósito del estudio fue valorar la eficacia del ácido hialurónico reticulado como tratamiento del ojo seco.

Los resultados de este trabajo se dividen en dos tablas. La **Tabla 2** que contiene un descriptivo de los artículos incluidos y la **Tabla 3** que resume las variables optométricas y las medidas que definen los hallazgos del ácido hialurónico.

Tabla 2. Características del estudio y población de pacientes

Referencia	Diseño del estudio	Conflicto de interés	Criterio de inclusión	Criterio de exclusión	Seguimiento	Sexo (M/H %)	N (pacientes)	Edad (años)
(López-De La Rosa et al., 2017)	Fase III Aleatorizado Cruzado Doble ciego	No	≥18 años OSDI ≥23 ptos TBUT ≤10 s TCF ≥1° (EO) TCVL ≥1° (EO) Schirmer SA ≤5 mm	Intolerancia a productos Infecciones oculares Inflamación severa Patología ocular activa Enfermedad sistémica grave no controlada Cirugía ocular	2 meses	75/25	GC: 16 GE: 16	57.5±12.8
(Pinto-Fraga et al., 2017)	Fase III Aleatorizado Cruzado Doble ciego	No	≥18 años OSDI 13-22 ptos TBUT ≤10 s TCF ≥1° (EO) TCVL ≥1° (EO) Schirmer SA ≤5 mm	Intolerancia a productos Infecciones oculares Inflamación grave Patología ocular Enfermedad sistémica grave no controlada Cirugía ocular	2 meses	50/50	GC: 16 GE: 16	58.0±20
(Park et al., 2017)	Controlado Activo Multicéntrico Prospectivo Aleatorizado Fase III	No	≥19 años SOS Síntomas TBUT ≤5 s TCF ≥4 (EN) Schirmer ≤10 mm	Enfermedad ocular anterior Uso de LA Inserción tapón puntual Operación en SO CIO	12 semanas	86/14 88/12 85/15 76/24	GE1: 43 GE2: 41 GE3: 47 GE4: 45	44.14±13. 86 46.20±13. 98 44.77±16. 17 45.22±15. 42
(Groß et al., 2017)	Prospectivo Multicéntrico Fase III Simple ciego Aleatorizado	Sí	≥18 años OS moderado/ grave Queratitis Queratoconjuntivitis Uso de LA	AVMC <1/10 Blefaritis moderada/grave Anomalía del párpado	84 días	79/21 59/41	GE1: 43 GE2: 42	62.09±15. 64 57.26±15. 00

(Y. H. Kim et al., 2017)	Prospectivo Aleatorizado	No	Tratamiento AH previo ≥19-<60 años OSDI ≥33-≤100 ptos TBUT ≤5 s Schirmer >5 mm Daño EP corneal /conjuntival <3 ptos	<19-≥60 años Tratamiento previo OS Medicamentos sistémicos Uso de LC Cirugía ocular Trauma ocular Enfermedades sistémicas/ oculares	3 meses	83/17 76/24 82/18	GE1: 48 GE2: 46 GE3: 50	49.5±13.4 51.2±11.8 50.7±11.1
(Groß et al., 2018)	Prospectivo Multicéntrico Simple ciego Fase IIIB Aleatorizado	No	≥18 años EOS moderada OS ≥3-≥7 (EO) Schirmer SA ≥3-≤10 mm TBUT ≤10 s	Blefaritis AVMC <1/10 No queratitis No queratoconjuntivitis Tratamiento médico Intolerancia a colirios	84 días	71/29 69/31	GE1: 41 GE2: 39	54.02±15.21 57.69±17.58
(Y. Kim et al., 2019)	Controlado Aleatorizado Prospectivo No ciego Unicéntrico	No	> 18 años AVMC ≥20/40 PIO ≤21 mmHg OSDI ≥18-<65 ptos TBUT <10 s TCF >5 manchas corneales Schirmer ≤10 mm	Enfermedades oculares Lesión ocular Cirugía ocular Uso de LA	3 meses	76/24 75/25	GC: 30 GE: 24	53.29±10.8 48.60±13.0
Referencia	Diseño del estudio	Conflicto de interés	Criterio de inclusión	Criterio de exclusión	Seguimiento	Sexo (M/H %)	N (pacientes)	Edad (años)
(Cagini et al., 2017)	Prospectivo Aleatorizado	No	≥18 años SSOS No afecciones oculares No terapia tópica BUT <10 s Schirmer SA <10 mm	Enfermedad ocular relevante Infección palpebral/ conjuntival Patologías corneales Hipertensión Glaucoma Uveítis Cirugía ocular previa Hipersensibilidad a principio activo/excipientes Enfermedades sistémicas Embarazo/lactancia	60 min	100/0	GC: 20 GE: 20	57.8±9.5
(Fezza, 2018)	Prospectivo Unicéntrico Abierto	Sí	Antecedentes de OS Evidencia de SOS	Antecedentes de tapón puntual Infección conducto lagrimal	4 meses	76/24	GE: 63	67
(Postorino et al., 2018)	Comparativo Aleatorizado Enmascaramiento simple	No	18-80 años Antecedentes de síntomas OS moderado	Enfermedad ocular Cirugía ocular previa Uso de LC Tratamientos tópicos Enfermedades sistémicas Fármacos sistémicos Hipersensibilidad a principio activo/excipientes Embarazo/lactancia	90 días	82/18 89/11	GE1: 20 GE2: 20	60.2±13.6 60.9±12.5

(Tredici et al., 2020)	Prospectivo Unicéntrico Abierto	No	14-33 años Varones Nadadores profesionales Schirmer >10 mm Molestias en SO	Enfermedades del segmento anterior/autoinmunes/metabólicas Entropión Triquiasis Deficiencia de andrógenos Enfermedades del tejido conjuntivo Cirugía ocular previa Uso de LA Hipersensibilidad a productos	8 semanas	0/100	GC: 20 GE: 19	20.11±6.8 5
(Serrano-Morales et al., 2020)	Prospectivo Doble ciego Unicéntrico Longitudinal	No	Mujeres Periodo menopáusico/postmenopáusico Tratamiento con ansiolíticos/antidepresivos OSDI >13 pts	Uso de LCH/RPG Uso de LA Cirugía ocular previa	2 meses	100/0	GE1: 30 GE2: 30	63.25±9.1 3
(Sánchez-González et al., 2020)	Prospectivo Simple ciego	No	>18 años No distinción de género Usuarios de LCHS de RM	Antecedentes de enfermedad Cirugía ocular previa Medicamentos sistémicos/ oculares	6 semanas	75/25 75/25	GE1: 25 GE2: 25	21.76±1.3 9

OSDI: índice de enfermedad de la superficie ocular (0-100); pts: puntos; TBUT: tiempo de ruptura de la película lagrimal; s: segundos; TCF: tinción corneal con fluoresceína; EO: escala de Oxford (0-4 o 0-15); CVL: tinción conjuntival con verde lissamina; mm: milímetros; SA: sin anestesia; GC: grupo control; GE: grupo estudio; SOS: síndrome del ojo seco; EN: Escala NEI (0-4); LA: lágrima artificial; SO: superficie ocular; CIO: cirugía intraocular; OS: ojo seco; E: estudio; AVMC: agudeza visual mejor corregida; AH: ácido hialurónico; EP: epitelio; LC: lentes de contacto; EOS: enfermedad del ojo seco; mmHg: milímetros de mercurio; SSOS: síndrome de Sjögren con ojo seco; LCH: lentes de contacto hidrofílicas; LCRPG: lentes de contacto rígidas permeables al gas; LCHS: lentes de contacto de hidrogel de silicona; RM: reemplazo mensual

Tabla 3. Signos clínicos

MEDIDAS OPTOMÉTRICAS							
Referencia	AH						
	Antes del tratamiento		Después del tratamiento		Valor 'P'		
(López-De La Rosa et al., 2017)		Visaid 0.3%	NaCl 0.9%	Visaid 0.3%	NaCl 0.9%	Visaid 0.3%	NaCl 0.9%
	AV (logMAR)	0.01±0.04	0.01±0.04	0.01±0.03	0.02±0.04	0.419 (NP)	
	PIO (mmHg)	17.25±2.14	17.38±1.93	17.50±1.97	17.31±2.24	0.172 (NP)	
	OSDI (0-100)	51.11±22.21	50.05±23.62	46.61±21.91	48.31±19.42	0.054 (P)	
	Hiperemia tarsal (0-4°)	2.0 (1.0-1.2)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-2.0)	0.010 (NP)	
	Hiperemia bulbar (0-4°)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.489 (P)	
	Intensidad TCF (0-20)	2.56±2.16	2.50±2.37	1.75±1.73	2.19±1.76	0.096 (NP)	
	Extensión TCF (0-4)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (0.0-1.0)	1.0 (1.0-2.0)	0.345 (P)	

	Tinción conjuntival (0-4°)		1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)		0.444 (NP)			
	TBUT (s)		4.22±2.19	4.65±2.44	4.60±2.15	4.61±2.31		0.021 (NP)			
	Schirmer (mm)		3.56±1.15	4.38±1.59	4.06±1.53	3.88±1.67		0.207 (NP)			
	Satisfacción subjetiva (0-4)		4.00±1.63	4.00±1.89	5.38±1.26	4.81±1.82		0.300 (NP)			
	Sensibilidad al contraste (c/g)	3	5.00±1.21	5.00±1.10	5.25±0.93	5.25±1.29		0.217 (NP)			
		6	3.88±0.81	4.31±1.30	4.06±0.77	3.81±1.28		0.504 (NP)			
		12	3.12±1.20	3.25±1.18	3.25±1.00	3.38±1.09		0.191 (NP)			
		18	1.94±1.24	1.75±0.93	1.88±1.09	1.94±1.06		0.683 (NP)			
(Pinto-Fraga et al., 2017)			Antes del tratamiento		Después del tratamiento		Valor 'P'				
			Visaid 0.2%	NaCl 0.9%	Visaid 0.2%	NaCl 0.9%	Visaid 0.2%	NaCl 0.9%			
		OSDI (0-100)	17.95±3.69	16.67±5.05	14.42±5.59	18.75±3.53	0.008				
		AV (logMAR)	-0.01±0.08	-0.02±0.08	-0.02±0.08	-0.02±0.08	0.72				
		PIO (mmHg)	16.69±1.78	16.69±1.92	16.56±1.90	16.94±1.95	0.18				
		Hiperemia tarsal (0-4°)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.06				
		Hiperemia bulbar (0-4°)	1.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.02				
		Intensidad TCF (0-20)	1.12±0.72	0.75±0.77	0.31±0.48	1.00±0.73	0.04				
		Extensión TCF (0-4)	1.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.09				
		Tinción conjuntival (0-4°)	1.0 (1.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.04				
		TBUT (s)	6.33±1.79	6.56±1.55	6.54±1.61	6.48±1.60	0.28				
		Schirmer (mm)	4.50±1.03	4.75±0.93	4.81±1.28	4.94±1.61	0.44				
		Satisfacción subjetiva (0-10)	5.47±1.02	6.12±0.94	6.71±0.88	5.22±1.11	0.0006				
		Sensibilidad al contraste (c/g)	3	5.94±1.24	5.94±1.18	6.12±1.31	5.94±1.12	0.30			
			6	5.00±1.21	4.81±1.60	5.00±1.46	4.75±1.39	0.34			
	12		4.06±1.00	3.81±1.11	3.94±1.06	4.00±1.15	0.26				
	18		2.44±0.89	2.56±0.73	2.31±0.95	2.38±0.81	0.60				
(Park et al., 2017)			Variación media desde el inicio al final del tratamiento				Valor 'P'				
			SH 0.1%	SH 0.15%	SH 0.3%	CS 0.05%	SH 0.1%	SH 0.15%	SH 0.3%	CS 0.05%	
		TCF (0-4°)	-3.77±1.97	-4.22±2.73	-3.52±2.15	-3.60±3.04	P<0.05				
		TCVL (0-4°)	-2.72±3.25	-3.14±2.72	-2.67±2.95	-2.51±2.95	P<0.05				
		TBUT (s)	2.18±2.63	2.30±2.57	2.24±2.30	1.90±2.45	P<0.05				
		Schirmer I (mm)	1.31±6.04	2.54±6.46	0.70±6.39	1.07±6.57	P<0.05				
	OSDI (0-100)	-	-11.86±14.48	-12.07±18.49	-17.93±20.58	P<0.05					
(Groß et al., 2017)			Día 0		Día 35		Día 84		Valor 'P'		
			AH 0.18%	AH 0.2%	AH 0.18%	AH 0.2%	AH 0.18%	AH 0.2%	AH 0.18%	AH 0.2%	
		Tinción corneal y conjuntival (EO)	6.28	6.29	3.00±2.81	2.59±2.20	-	-	P<0.0001		
		TBUT (s)	-	-	2.41±5.63	3.21±5.67	5.4 ± 8.6	4.7±6.2	-		
		OCI frecuencia e intensidad (EO)	Sequedad	-	-	-2.59	-3.00	-3.54	-4.06	P<0.0370	
			Ardor								
	Fatiga										
	Dolor										
(Y. H. Kim et al., 2017)			Inicio			1 mes - valor 'P'			3 meses - valor 'P'		
			AH, DQS	AH, LPO	AH, DQS, LPO	AH, DQS	AH, LPO	AH, DQS, LPO	AH, DQS	AH, LPO	AH, DQS, LPO
		Total	52.7±15.3	52.3±16.7	51.9±16.2	P<0.01			P<0.01		

	OSDI (0-100)	Síntomas	53.5±26.2	53.9±23.9	53.4±27.1					
		Función visual	46.2±24.7	45.9±25.0	46.0±24.5					
		Desencadenantes	55.8±30.0	55.7±28.9	54.9±29.2					
	EVA síntoma (cm)	Sequedad	6.2±2.4	5.9±2.6	6.1±2.7	P<0.01	P<0.01			
		Fatiga	5.5±1.9	5.7±2.1	5.8±2.0					
		Disconfort	7.1±3.1	6.8±3.4	6.9±3.0					
	TBUT (s)		3.5±1.1	3.3±1.0	3.4±1.2	P<0.01	P<0.01			
	NIBUT (s)		3.5±1.0	3.5±1.1	3.6±1.3	P<0.01	P<0.01			
	Tinción corneal (0-4°)		1.7±0.9	1.6±0.9	1.6±1.0	P>0.05	P>0.05			
	Tinción conjuntival (0-4°)		1.2±0.7	1.3±0.8	1.2±0.8	P>0.05	P>0.05			
Schirmer (mm)		9.1±4.1	9.2±4.6	8.9±4.4	P>0.05	P>0.05				
AML (mm)		0.241±0.089	0.239±0.095	0.240±0.101	P<0.01	P<0.01				
(Groß et al., 2018)			Día 0		Día 35		Día 84		Valor 'P'	
			AH 0.1%	CMC 0.5%	AH 0.1%	CMC 0.5%	AH 0.1%	CMC 0.5%	AH 0.1%	CMC 0.5%
	Tinción corneal y conjuntival (EO)		4.36	4.76	-2±1.35	-1.6±1.7	-2.58	-2.59	P<0.0001	
	OSDI frecuencia e intensidad (0-100)	Sequedad	-	-	-	-	44.7-51.2%	10.2-36.4%	P=0.0106 (Ardor)	
		Ardor								
		Fatiga								
Dolor										
TBUT (s)		6.82±2.37	7.24±2.38	7.69±2.54	7.61±2.26	8.29±2.52	8.65± 2.42	P=0.9957 (NS)		
(Y. Kim et al., 2019)			Inicio		1 mes		3 meses		Valor 'P'	
			AHt	AHt y AHo	AHt	AHt y AHo	AHt	AHt y AHo	AHt	AHt y AHo
	OSDI (0-100)		62.5±17.2	61.8±16.2	53.1±11.4	47.3±11.6	49.0±17.6	43.3±9.1	P=0.046	
	TCF (EO)		1.5±0.6	1.8±1.0	1.3±0.6	0.8±0.7	0.8±0.5	0.3±0.4	P<0.001	
	TBUT (s)		3.8±1.5	3.3±1.1	4.4±1.4	4.2±1.1	4.9±1.1	4.7±1.1	P=0.166	
	Schirmer (mm)		4.9±1.9	4.5±1.0	-	-	-	-	-	
Referencia										
Ácido hialurónico reticulado										
(Cagini et al., 2017)			Después del tratamiento					Valor 'P'		
			GC			GE		GE		
			AH	AHR	AH	AHR	AH	AHR	AH	AHR
	IAS	Tiempo (min)	0	0.21±0.08*	0.25±0.12*	0.7±0.23	0.75±0.21	*P<0.05		
			5	0.20±0.08*	0.24±0.12*	0.72±0.23	0.75±0.20			
			30	0.20±0.07	0.20±0.11	0.65±0.22	0.58±0.19			
			60	0.18±0.07	0.20±0.12	0.63±0.22*	0.48±0.21*			
	RSM	Tiempo (min)	0	0.23±0.07	0.23±0.10	0.31±0.12	0.26±0.10	*P<0.05		
			5	0.23±0.07	0.23±0.10	0.30±0.12	0.25±0.09			
			30	0.21±0.06	0.21±0.10	0.28±0.11*	0.20±0.07*			
60			0.20±0.06	0.19±0.08	0.28±0.09*	0.18±0.09*				

(Fezza, 2018)	Inicio		1 mes		3 meses		Valor 'P'	
	AHRg		AHRg		AHRg		AHRg	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
Schirmer (mm)	5.6	7.5	10.6	10.7	10.0	10.5	P<0.05	
TBUT (s)	7.2	7.0	12.2	12.2	13.2	13.4	P<0.001	
AML (mm)	0.67	0.67	1.05	1.00	1.05	1.06	P<0.001	

(Postorino et al., 2018)			Día 0		Día 15		Día 30		Día 90		Valor 'P'	
			AH	AHR y CoQ10	AH	AHR y CoQ10	AH	AHR y CoQ10	AH	AHR y CoQ10	AH	AHR y CoQ10
			AH	AHR y CoQ10	AH	AHR y CoQ10	AH	AHR y CoQ10	AH	AHR y CoQ10	AH	AHR y CoQ10
OSDI			49.1±11.5	50.6±17.3	45±12.2	47.9±20.7	40.2±15.1*	33.9±9.9*	41.5±11.8*	34.6±17.9* ^o	*P<0.05 ^o P=0.05	
Tinción conjuntival			2.4±0.6	2.7±0.5	2.9±0.3	2.8±0.4	2.7±0.4	2.4±0.7	2.7±0.4	2.2±0.7 ^a	^a P=0.03	
Tinción corneal			2.1±0.7	2.2±0.4	2.5±0.8	2.5±0.5	2±0.8	1.6±0.7 ^b	2.3±0.6	1.4±0.8 ^{bc}	^b P<0.001 ^c P=0.005	
Evaluación GDM			-	1.9±0.5	-	-	-	1.4±0.5	-	1.1±0.3	P=0.0003 (P=0.03)	
Hiperreflectividad CE	Epitelio		2.7±0.5	2.7±0.5	-	-	2.7±0.5	2.3±0.5 ^{ab}	2.6±0.5	2.3±0.4 ^{bc}	^a P=0.03	
	Queratocitos		1.9±0.7	2.3±0.7	-	-	2±0.8	1.7±0.5	2±0.7	1.7±0.5 ^d	^b P=0.05	
	Matriz		2.7±0.5	2.6±0.5	-	-	2.5±0.5	2.3±0.4	2.4±0.5	2.1±0.3 ^c	^c P=0.01	
	estromal										^d P=0.007	

(Tredici et al., 2020)	Inicio		1 semana		2 semanas		4 semanas		8 semanas		Valor 'P'	
	GC	AHR, CoQ10 y Vit E TPGS	GC	AHR, CoQ10 y Vit E TPGS	GC	AHR, CoQ10 y Vit E TPGS	GC	AHR, CoQ10 y Vit E TPGS	GC	AHR, CoQ10 y Vit E TPGS	GC	AHR, CoQ10 y Vit E TPGS
BUT (s)	13.26	14	-	-	-	-	-1.63	-	-3.00	4.67	P=0.0002	
Schirmer I (mm)	16.84	17.68	-	-	-	-	-	-	15.89	17.56	-	
Latido de pestañas (latido/min)	15.26	15.26	-	-	-	-	15.37	15.11	14.2	14.2	-	
Osmolaridad lagrimal (mOsm/L)	305.42	308.21	303.26	314.74	312.21	-	305.26	298.16	314.11	306.39	-	
Tinción SO con fluoresceína (EO) (%)	0	31.58	26.32	36.84	68.42	42.11	73.68	47.37	89.47	42.11	-	-
	1	36.84	42.11	36.84	26.32	42.11	21.05	47.37	10.53	47.37	10.53	-
	2	31.58	31.58	26.32	5.26	15.79	5.26	5.26	-	5.26	-	-

(Serrano-Morales et al., 2020)	Antes del tratamiento				Después del tratamiento				Valor 'P'	
	Carmelosa de sodio		AHR, CoQ10 y Vit E TPGS		Carmelosa de sodio		AHR, CoQ10 y Vit E TPGS		Carmelosa de sodio	AHR, CoQ10 y Vit E TPGS
OSDI (0-100)	31.20±8.17 (17.50–46.29)		30.45±10.02 (13.75–47.92)		19.46±10.03 (2.80–38.50)		14.12±7.47 (2.50–29.65)		P<0.05	
Schirmer (mm)	11.73±9.71 (1-35)		12.70±10.91 (1–35)		14.20±8.62 (5-35)		13.77±7.78 (2-35)		P=0.83	
TBUT (s)	4.27±1.46 (1-7)		4.03±1.24 (2–8)		7.23±2.40 (4–12)		8.30±2.08 (4–12)		P<0.05	

(Sánchez-González)	Antes del tratamiento				Valor 'P'			
	AHNR y Galactoxiloglucano		AHR, crocina y LPO		AHNR y Galactoxiloglucano		AHR, crocina y LPO	

et al., 2020)	PIO (mmHg)	13.1±1.8 (11.0-15.0)	13.9±2.0 (10.0-16.0)	0.32 ^b
	Pérdida de GDM sup (%)	24.60±9.55 (8.7-42.8)	29.38±10.77 (7.0-47.7)	0.12 ^a
	Grado GDM párpado sup	1.44±0.58 (0-2)	1.60±0.57 (0-2)	0.28 ^a
	Pérdida de GDM inf (%)	49.88±15.90 (20.8-84.7)	46.04±15.78 (22.0-84.8)	0.29 ^a
	Grado GDM párpado inf	2.48±0.71 (1-4)	2.40±0.64 (1-4)	0.56 ^a
	Schirmer (mm)	18.08±8.99 (3-35)	16.76±7.86 (2-30)	P<0.01 0.55 ^a
	TBUT (s)	10.60±3.40 (7-20)	11.24±3.35 (5-20)	P<0.01 0.27 ^a
	OSDI (0-100)	16.67±8.47 (2.08-33.33)	16.67±8.47 (2.08-33.33)	P<0.01 1.00

AH: ácido hialurónico; NaCl: cloruro de sodio; AV: agudeza visual; logMAR: logaritmo del ángulo mínimo de resolución; PIO: presión intraocular; mmHg: milímetros de mercurio; OSDI: Cuestionario de enfermedad de la superficie ocular (0-100); TCF: tinción corneal con fluoresceína; TBUT: tiempo de ruptura de la película lagrimal; s: segundos; mm: milímetros; c/g: ciclos por grado; SH: hialuronato de sodio; CS: ciclosporina; TCVL: tinción conjuntival con verde lisamina; EO: escala de Oxford (0-15); OCI: índice de confort ocular; DQS: diaquasol, LPO: liposoma; EVA: escala análoga visual (0-10 cm, centímetros), NIBUT: tiempo de ruptura de la película lagrimal no invasivo; AML: altura del menisco lagrimal; CMC: carboximetilcelulosa; AHT: ácido hialurónico tópico; AHO: ácido hialurónico oral; GC: grupo control; GE: grupo estudio; AHR: ácido hialurónico reticulado; IAS: índice de asimetría superficial; RSM: regularidad superficial media; min: minutos; AHg: ácido hialurónico en gel; CoQ10: coenzima Q10; GDM: glándulas de Meibomio; CE: células epiteliales; vit E TPGS: vitamina E succinato de polietilenglicol de D-α-tocoferol; mOsm/L: miliosmolaridad por litro; SO: superficie ocular; AHNR: ácido hialurónico no reticulado; sup: superior; inf: inferior

En un principio, las composiciones de lágrimas artificiales se basaban en el ácido hialurónico como principal componente junto a otros excipientes. Más adelante, aparece el ácido hialurónico reticulado con nuevas características y propiedades. En la mayoría de los ensayos clínicos se realizaban comparaciones entre las diferentes composiciones de gotas oftálmicas.

Groß et al. (Groß et al., 2017), compararon las gotas oftálmicas de hialuronato de sodio (SH) al 0.2% y 0.18% en pacientes con ojo seco de moderado a grave con queratitis o queratoconjuntivitis. La tinción inicial de las lesiones de las glándulas sebáceas fue de 6.28 puntos para el AH al 0.18% y 6.29 puntos para el AH al 0.2%, por lo que no hubo mucha diferencia entre los valores de ambos grupos. En cambio, en el día 35 si se obtuvo una diferencia más marcada ya que en el grupo de AH al 0.2% se mostró una reducción del 47.7% y en el grupo de AH al 0.18% se mostró una reducción del 41.2% en los puntos de tinción. En el día 84, la tinción se redujo un 64.5% con AH al 0.2% y un 56.4% con AH al 0.18%. Por tanto, se puede observar que el grupo de AH al 0.2% obtiene mejores resultados. La alteración de las glándulas sebáceas puede considerarse un sello distintivo en la EOS y, así, un marcador clínico importante para el

éxito de la terapia. El AH posee excelentes propiedades de hidratación y adhesión celular de la superficie ocular. El tratamiento con lágrimas artificiales con este componente puede promover la curación del tejido del ojo seco al humidificar el ojo, recuperando la integridad del epitelio corneal y conjuntival. Se ha demostrado que el AH aplicado tópicamente estimula la cicatrización de heridas y atenúa el estrés oxidativo y la inflamación, mejorando así los síntomas de esta enfermedad.

Con respecto a la tinción corneal y conjuntival, la diferencia entre las concentraciones de ácido hialurónico al 0.2% y 0.18% se encuentran disminuidas a favor del AH al 0.2% según la escala de Oxford.

Los síntomas del índice de confort ocular (OCI) de seis elementos mejoraron durante el estudio. La amplitud de mejora en frecuencia e intensidad tendió a ser constantemente más alta con el tratamiento de AH al 0.2% que con el AH al 0.18%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos, excepto en el síntoma del dolor que fue significativamente menor con el AH al 0.2%. En el día 84, todos los elementos de OCI se redujeron en un 40%-50% en comparación con el inicio del estudio.

El TBUT mejoró ligeramente en ambos grupos. Al final del estudio, el TBUT había aumentado en 4.7 ± 6.2 s en el grupo del AH al 0.2% y en 5.4 ± 8.6 s en el grupo del AH al 0.18% en comparación con los valores iniciales. Es decir, en el AH al 0.2% aumentó 1.67 s y en el AH al 0.18% aumentó 1.8 s. Por lo tanto, se puede confirmar un pequeño aumento, pero significativo en la estabilidad de la lágrima (Groß et al., 2017).

Estas dos gotas oftálmicas no estaban conservadas y contenían distintos excipientes en su composición. No se pueden excluir los excipientes de cada solución para explicar la eficacia ligeramente superior del AH al 0.2%, pero quizás esta diferencia se deba a que el AH al 0.2% posea una concentración más alta que el AH al 0.18%.

Más tarde, Groß et al. (Groß et al., 2018), realizaron otro estudio con pacientes con ojo seco asociado con queratitis moderada o queratoconjuntivitis también, aunque en este caso se

comparó el ácido hialurónico al 0.1% con la carboximetilcelulosa (CMC) al 0.5%. A parte de las propiedades fundamentales del AH ya mencionadas, se sabe que la CMC proporciona excelentes características bioadhesivas y aumenta el tiempo de retención de lágrimas. En primer lugar, se valoró la tinción de las lesiones de las glándulas sebáceas que muestra un valor inicial de 4.36 para el AH al 0.1% y 4.76 puntos para la CMC al 0.5% en la escala de Oxford. En el día 35, hubo una reducción de 46.6% para los sujetos tratados con AH al 0.1% y una reducción del 34.9% para los sujetos tratados con CMC al 0.5%. Por tanto, se aprecia una menor extensión y gravedad de las lesiones de las glándulas sebáceas en ambos grupos sobre todo en el del AH (Groß et al., 2018), lo mismo que ocurría en el artículo anterior con el AH al 0.2% (Groß et al., 2017).

En la tinción corneal y conjuntival ocular, que fue la variable principal de este estudio, se obtuvo una diferencia entre ambos tratamientos a favor del AH al 0.1%. En el día 35, la tinción se redujo en un 47.7% en el grupo de AH al 0.1% y un 41.2% en el grupo de CMC al 0.5%. En el día 84, ambos grupos de tratamiento mostraron una mejora en esta medida. La diferencia entre el inicio y el final del tratamiento fue de 2.58 puntos para el AH al 0.1%, una disminución del 64.5%, y 2.59 puntos para el CMC al 0.5%, una disminución del 56.4%. Por lo que se puede observar que la eficacia entre los dos tratamientos es ligeramente mayor en el AH ya que se obtiene una menor tinción, una mayor mejora en los resultados de las pruebas y un aumento en la satisfacción por parte de los individuos (Groß et al., 2018). En el ensayo clínico anterior también hubo una mejora en este parámetro a favor del AH al 0.2% (Groß et al., 2017).

Por otra parte, todos los síntomas del OCI mejoraron, es decir, disminuyeron en ambos tratamientos. Hay que destacar que la mejora tendió a ser constantemente mayor para el AH al 0.1% en comparación con el CMC al 0.5%. En el día 84, los seis elementos de los síntomas del OCI se habían reducido entre 44.7%-51.2% con AH y entre 10.2%-36.4% con CMC. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las soluciones, excepto en dos de los elementos a favor del AH.

En el inicio del estudio, los pacientes poseían un TBUT de 6.8 ± 2.4 s en el grupo del AH al 0.1% mientras que en el grupo del CMC al 0.5% era de 7.2 ± 2.4 s. Ambos tratamientos mejoraron ligeramente los valores del tiempo de ruptura de la película lagrimal. En el día 84, el aumento

en TBUT fue de 1.5 ± 1.9 s en el grupo del AH al 0.1% y 1.4 ± 2.1 s en el grupo de CMC al 0.5% en comparación con el valor inicial (Groß et al., 2018).

Un grupo de autores, Pinto-Fraga et al. (Pinto-Fraga et al., 2017), realizaron una investigación en la que se estudió la eficacia y la seguridad del ácido hialurónico al 0.2% comparándolo con el NaCl en pacientes con el ojo seco leve durante un mes. Por otra parte, López-De La Rosa et al. (López-De La Rosa et al., 2017), realizaron un estudio similar, pero utilizando una concentración de AH al 0.3% en pacientes con ojo seco de moderado a grave. El principal parámetro de eficacia fue la puntuación del cuestionario de índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) en el que se valoraban los síntomas del ojo seco. En el primer estudio, en los valores del cuestionario de OSDI, los pacientes mostraron una reducción significativa del $-19.5 \pm 27.3\%$ cuando usaron AH al 0.2% y un aumento significativo del $19.2 \pm 32.4\%$ cuando usaron la solución salina. La variación de porcentajes en la puntuación de OSDI entre ambas soluciones fue significativamente diferente. Los sujetos que se trataron con AH al 0.2% informaron de una mejora de 5 puntos o más en este parámetro, mientras que el grupo tratado con NaCl no informó de esta mejora. No hubo diferencias muy significativas entre las soluciones, pero el AH al 0.2% tendió a comportarse mejor. Por tanto, el AH al 0.2% parece ser útil para aliviar los síntomas oculares que padecen los sujetos con OS leve después de un mes de uso (Pinto-Fraga et al., 2017).

En el estudio de López-De La Rosa et al. (López-De La Rosa et al., 2017), los pacientes mostraron una reducción significativa del $-9.66 \pm 10.90\%$ en la puntuación del cuestionario de OSDI tras usar AH al 0.3% y un ligero aumento de $0.14 \pm 14.44\%$ al usar la solución salina. No hubo diferencias significativas en este parámetro principal de eficacia. Aun así, hubo una tendencia favorable para el AH al 0.3% y hubo una puntuación significativamente más baja, es decir, menos síntomas en comparación con los valores iniciales, además de un aumento significativo en la satisfacción después de usarlo. Por tanto, el AH al 0.3% parece aliviar levemente los síntomas oculares en pacientes con EOS moderado-grave. Como se puede observar, no hubo diferencias realmente significativas entre las dos soluciones. Esta ligera mejoría en los síntomas oculares puede deberse a las propiedades de este compuesto que aumentan la humectabilidad corneal. Esto también puede explicar la mejora significativa de la hiperemia del tarso, ya que una mejor humectabilidad probablemente reduce la fricción entre la córnea y el párpado superior durante el parpadeo, lo que disminuye la inflamación (López-De La Rosa et al., 2017).

Una de las diferencias más importantes encontradas entre las dos gotas oftálmicas fue la reducción significativa de la intensidad y la extensión de la tinción corneal y conjuntival inducida por el AH al 0.2%. La disminución de la tinción corneal podría deberse a la capacidad del hialuronato de sodio de proteger el epitelio corneal, promoviendo las migraciones de células corneales. En cuanto a la disminución de la tinción conjuntival encontrada en el grupo de estudio, este hallazgo podría ser el resultado de la capacidad de retención de agua del SH. Gracias a estos resultados, se apoya la idea de que el SH contribuye a la protección de las células epiteliales y su efecto protector sobre las células de la córnea y la conjuntiva puede reducir la inflamación de la superficie ocular y explicar la disminución significativa de la hiperemia conjuntival. Con el grupo control, se detectó un empeoramiento significativo tanto de la hiperemia bulbar como de la satisfacción subjetiva, al contrario de lo que sucedía con el AH (Pinto-Fraga et al., 2017). En el otro estudio, la tinción corneal es otro signo clínico que mostró una mejoría con el uso del AH al 0.3%. La extensión de la tinción corneal disminuyó significativamente con respecto a la inicial y la intensidad de la tinción corneal también tendió a disminuir, aunque la reducción no fue significativa.

En el caso del AH al 0.3% y el NaCl al 0.9%, hubo una diferencia significativa en la variación de porcentajes entre ambas soluciones para el TBUT a favor del AH. Además, se mostraron mejoras significativas en la hiperemia tarsal y satisfacción subjetiva también a favor del AH. En cambio, con el NaCl al 0.9% se detectó un empeoramiento significativo de la prueba de Schirmer (López-De La Rosa et al., 2017).

En un ensayo clínico, Park et al. (Park et al., 2017), compararon el hialuronato de sodio al 0.1%, 0.15% y 0.3% con la ciclosporina (CS) al 0.05% para el tratamiento del ojo seco. La variable principal fue la tinción corneal con fluoresceína (TCF), que refleja la integridad del epitelio corneal. La variación entre el inicio hasta la última semana fue de $-3.77 \pm 1.97^\circ$ para el grupo de SH al 0.1%, $-4.22 \pm 2.73^\circ$ para el grupo de SH al 0.15%, $-3.52 \pm 2.15^\circ$ para el grupo de SH al 0.3% y $-3.60 \pm 3.04^\circ$ para el grupo de CS al 0.05%. Los pacientes que recibieron SH al 0.15% mostraron una mayor mejoría en la última semana en comparación con los demás, aunque no fue estadísticamente significativa. Con respecto a la puntuación en la tinción conjuntival con verde lisamina (TCVL), que refleja la integridad del epitelio conjuntival, se mostró una mejora significativa en comparación con los valores iniciales en todos los grupos, especialmente en el grupo del SH al 0.15%, aunque no hubo tampoco diferencias significativas. Por lo tanto, se

demonstró que estos hallazgos mejoraron objetivamente la salud de la superficie ocular de los participantes.

Tanto las puntuaciones en el TBUT como la prueba de Schirmer, mostraron una mejora significativa en comparación con el inicio del tratamiento en todos los grupos. Las mejoras en el TBUT, medida sustituta de la estabilidad de la película lagrimal, con el SH sugieren una mayor integridad de la película lagrimal que puede prevenir la evaporación, la hiperosmolaridad y la progresión de la EOS debido a sus propiedades reológicas, mucomiméticas y de retención de agua. Por otra parte, en la valoración con Schirmer se encontró una tendencia a favor del grupo de SH al 0.15%. Es muy probable que esto se atribuya a las propiedades antiinflamatorias únicas que posee el SH que conducen indirectamente a la secreción de lágrimas.

Sin embargo, en las puntuaciones del cuestionario de OSDI se mostró una tendencia a una mayor mejora en el grupo de CS al 0.05% en comparación con los otros grupos, aunque esta diferencia no fue muy significativa. Quizás este resultado podría explicarse por el alto nivel de síntomas de ojo seco que padecían los participantes desde el comienzo (Park et al., 2017).

Kim et al. (Y. H. Kim et al., 2017), investigaron sobre la eficacia de la terapia combinada de la película lagrimal en pacientes con ojo seco evaporativo con tiempo de ruptura lagrimal corto. El estudio constaba de tres grupos; el primero fue tratado con lágrimas artificiales de AH al 0.15% y diquafosol tetrasódico (DQS) al 3%, el segundo fue tratado con lípidos a base de carbómero, liposomas (LPO), y el tercero con AH, DQS y LPO. Se ha sugerido que la deficiencia de la capa lipídica y la de mucina son la principal causa de ojo seco con TBUT corto. En esta investigación, la suplementación de una capa de mucina o lípidos mejoró la calidad de la película lagrimal y los síntomas oculares. Se demostró que la focalización en las tres capas de la película lagrimal fue más eficaz para el tratamiento de la EOS con TBUT corto y síntomas graves. En el presente estudio, el DQS y los LPO se utilizaron para complementar las capas de mucina y lípidos, respectivamente. El DQS estimula la secreción de líquido de las células epiteliales conjuntivales y la secreción de mucina de las células caliciformes conjuntivales. Además, se ha informado de que el DQS regula la expresión de la mucina que se une a la membrana en las células epiteliales de la córnea, lo que mejora la estabilización de la película lagrimal precorneal. No ha habido ningún informe sobre la eficacia de los LPO en pacientes con OS y TBUT corto. Se piensa que los

LPO podrían contribuir a mejorar las puntuaciones de los síntomas y los parámetros de la superficie ocular en pacientes con OS. En el presente estudio, sin embargo, los tres grupos no mostraron cambios significativos en la puntuación de Schirmer ni en las puntuaciones de tinción de la superficie ocular. Las formulaciones de lágrimas artificiales a base de lípidos o gel proporcionan un tiempo de retención más largo.

En comparación con el inicio, los valores de OSDI mejoraron significativamente en todos los grupos después de uno y tres meses de tratamiento. El tercer grupo tuvo una puntuación total y una puntuación de síntomas de OSDI significativamente más bajas que el primer y el segundo grupo. No hubo diferencias significativas en la función visual y en los desencadenantes de OSDI entre los grupos.

La puntuación de los síntomas de la escala visual análoga (EVA) mejoraron significativamente en todos los grupos al cabo de uno y tres meses comparándolo con los valores iniciales que presentaban. El grupo 3 tuvo puntuaciones de EVA significativamente más bajas que los grupos 1 y 2.

Se estudiaron los efectos en algunos parámetros de la superficie ocular. En primer lugar, el TBUT aumentó significativamente en todos los grupos en comparación con las mediciones iniciales. El grupo 3 tuvo un TBUT significativamente más alto que los grupos 1 y 2. Las puntuaciones de Schirmer, tinción corneal y conjuntival no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos. Además, se demostró, realizando un análisis con Keratograph 5M, que el NIBUT aumentó significativamente en todos los grupos. El grupo 3 tuvo un NIBUT significativamente más alto que los otros. Por lo tanto, el grupo 3 mostró la mayor mejora en la estabilidad de la película lagrimal (Y. H. Kim et al., 2017).

Más adelante, Y. Kim et al. (Y. Kim et al., 2019), llevaron a cabo un estudio piloto en el que se investigó la suplementación de ácido hialurónico oral para tratar la EOS. Se dividió en dos grupos, al grupo de control se le administró AH de manera tópica y al grupo de estudio se le administró AH tópica y oralmente. Un mes después del tratamiento, el OSDI mejoró significativamente tanto en el grupo de estudio como en el de control. Cinco meses después, el

OSDI mejoró significativamente, pero no en el grupo de control. Sin embargo, el grupo tratado con AH tópico solo mostró una mejora significativa del OSDI al mes, pero no a los tres meses.

El TBUT mejoró significativamente en el grupo de estudio, pero no en el grupo de control. La TCF también mejoró solamente en el grupo de estudio. La diferencia entre los grupos en la TCVL al mes fue significativa, pero las diferencias en TBUT y OSDI no fueron significativas. Estos resultados sugieren que el suplemento combinado de AH oral y tópico mejora de manera más eficiente la cicatrización de heridas epiteliales corneales y los síntomas relacionados que el AH tópico en esta patología (Y. Kim et al., 2019).

Cagini et al. (Cagini et al., 2017), realizaron una investigación comparando la estabilidad de la película lagrimal en pacientes con síndrome de Sjögren con ojo seco (SSOS) tratados con ácido hialurónico y ácido hialurónico reticulado. En el grupo control, se utilizó AH y AHR para el índice de asimetría superficial (IAS) y la regularidad superficial media (RSM). El análisis de datos mostró que para IAS hubo una diferencia estadísticamente significativa al principio y a los 5 min, mientras que no hubo esta diferencia después de 30 y 60 min de la instilación. Para RSM, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en ningún momento. A continuación, se informó de los resultados obtenidos en los pacientes con SSOS que usaron también AH y AHR para IAS y RSM. Se observó que no hubo una diferencia significativa en las estadísticas al comienzo ni a los 5 min, pero si se obtuvo una diferencia significativa tras 60 min para IAS y tras 30 y 60 min para RSM.

Según los hallazgos de este estudio, el AHR tiene una mejor eficacia en comparación con AH para mantener la estabilidad de la película lagrimal. En sujetos sanos, la instilación de los dos sustitutos de lágrimas no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los valores del IAS y la RSM, excepto a los 5 min para IAS. Por el contrario, los pacientes con EOS mostraron una marcada mejoría en el índice de asimetría superficial después del uso de AHR con respecto a los pacientes tratados con gotas oftálmicas de AH tras 30 y 60 min. La mayor estabilidad en la superficie ocular probablemente se deba a la alta viscoelasticidad de AHR. Esto significa que en pacientes con mayor inestabilidad de la película lagrimal y mayor daño en la superficie ocular, se consigue una estabilidad de la película lagrimal mucho mayor con el uso de AHR. Además, el AHR permanece en la superficie ocular más tiempo que el AH. Este aspecto podría explicarse

con la formulación reticulada que posee este componente. Una mejor estabilidad de la película lagrimal durante un tiempo prolongado podría ser muy importante y mejorar bastante la calidad de vida de los pacientes (Cagini et al., 2017).

En un ensayo clínico en el que participaron Sánchez-González et al. (Sánchez-González et al., 2020), se llevaron a cabo una serie de pruebas con el AHR junto con liposomas y crocina para el tratamiento de la EOS causada por una disfunción moderada de las glándulas de Meibomio. En la prueba de Schirmer, se obtuvo una mejora significativa para la primera lágrima artificial, que está formada por AH y galactoxiloglucano, y la segunda lágrima artificial, que está formada por AHR, LPO y crocina. En ambas se obtuvo un valor de $P < 0.01$, lo que corresponde con una mejora en el volumen de la lágrima acuosa. Asimismo, para el TBUT se obtuvo una mejora significativa tanto en la primera lágrima artificial como en la segunda.

Por último, la puntuación del cuestionario de OSDI disminuyó significativamente después del tratamiento con las dos lágrimas artificiales. Ambas soluciones eficaces para el tratamiento del ojo seco (Sánchez-González et al., 2020).

Postorino et al. (Postorino et al., 2018), realizaron un ensayo clínico en el que se comprobó la eficacia de las gotas oftálmicas de AH y CoQ10 en el tratamiento de OS leve a moderado. Se dividieron en dos grupos, al grupo A se le administró AHR junto con CoQ10 y al grupo B se le administró AH. El AH determina una reducción de la activación inflamatoria de la superficie ocular, mientras que la CoQ10 se encarga del metabolismo oxidativo, actuando como un antioxidante lipídico. Además, el AHR aumenta la estabilidad, adhesividad y permanencia en la superficie ocular de la CoQ10, permitiendo un efecto de larga duración. En primer lugar, los valores de OSDI mostraron una disminución significativa, a partir de los 30 días, en ambos grupos. Sin embargo, se informó de que el porcentaje de disminución fue significativamente mayor en el grupo A que en el grupo B en el día 90 (-31.35% y -17.32%, respectivamente).

La tinción conjuntival se redujo de forma estadísticamente significativa en los pacientes del grupo A en comparación con los pacientes del grupo B. Por otro lado, la tinción de la córnea se

mantuvo sin cambios en el grupo B, mientras que en el grupo A mostró una reducción estadísticamente significativa frente a los valores iniciales.

Para la evaluación de las glándulas de Meibomio, el grupo A mostró una diferencia estadísticamente significativa con respecto al valor inicial (1.9 ± 0.5) a partir del día 30 (1.4 ± 0.5) y que permaneció en el día 90 (1.1 ± 0.3). No se encontraron diferencias para el grupo B (Postorino et al., 2018).

Hubo una investigación, llevada a cabo por Serrano-Morales et al. (Serrano-Morales et al., 2020), sobre el AHR al 0.1%, la CoQ10 y la vit E para el tratamiento de la EOS en sujetos con menopausia que reciben antidepresivos durante dos meses. Se realizaron una serie de pruebas y se compararon los resultados entre el primer grupo de lágrimas artificiales, compuesto por AHR al 0.1%, CoQ10 y vit E, y el segundo grupo, compuesto por carmelosa de sodio. Mejoran las propiedades del AH lineal mediante la reticulación de partes de la molécula para lograr una mejor biodisponibilidad y resistencia a la degradación. En el cuestionario de OSDI, el primer grupo de lágrimas artificiales obtuvo 14.12 ± 7.47 puntos. La puntuación de OSDI disminuyó a 16.33 ± 7.61 puntos. El segundo grupo consiguió 19.46 ± 10.03 puntos. La puntuación de OSDI disminuyó a 11.74 ± 8.46 puntos. Las comparaciones posteriores al tratamiento entre ambos grupos revelaron que el primero obtuvo mejores resultados.

En la medición del volumen de lágrimas, el primer grupo obtuvo 13.77 ± 7.78 mm. Schirmer aumentó sólo 1.06 ± 6.62 mm. El segundo grupo obtuvo 14.20 ± 8.62 mm. Schirmer aumentó 2.46 ± 4.62 mm. La comparación postratamiento entre las lágrimas artificiales no reveló diferencias significativas entre los grupos.

En relación con la calidad de la lágrima, el grupo del AHR consiguió 8.30 ± 2.08 s. El TBUT aumentó en 4.26 ± 1.50 s. El grupo de la carmelosa obtuvo 7.23 ± 2.40 s. El TBUT aumentó 2.96 ± 1.84 s. Las comparaciones posteriores al tratamiento entre los grupos revelaron que el primero mostró mejores resultados (Serrano-Morales et al., 2020). Estos datos que indican una mejora de la estabilidad lagrimal coinciden con Cagini et al. (Cagini et al., 2017).

A parte, se encontró un estudio sobre el AHR que se realizó a nadadores profesionales. Algunos participantes no padecían el SSOS, otros sí. En él, Tredici et al. (Tredici et al., 2020), evaluaron la eficacia de unas gotas oftálmicas que contenían AHR, CoQ10 y vit E para restaurar la salud ocular en ojos expuestos al agua clorada. La solución oftálmica de estudio logró el objetivo principal de una eficacia superior para restablecer la estabilidad de la película lagrimal cuando se midió mediante el BUT. Al inicio del estudio, los dos grupos tenían valores medios similares. Durante las primeras 4 semanas, en el grupo de control, los valores de BUT disminuyeron constantemente. Esto representó un empeoramiento de aproximadamente el -25%. Por el contrario, en el grupo de estudio, se observó una ligera disminución entre las semanas 1 y 2, pero después de la semana 4 el valor BUT medio mejoró significativamente. Esto representó una mejora de aproximadamente +10%. Después de 8 semanas de tratamiento, los ojos tratados registraron una variación media más alta 4.67 s que el grupo control, y esta diferencia fue estadísticamente significativa.

A continuación, se exploró la tinción de la superficie ocular (corneal y conjuntival) con fluoresceína según la escala de Oxford. En la semana 8, el grupo tratado mostró una tendencia positiva; la mayoría de los ojos tratados cicatrizaron y unos pocos informaron de grado 1, mientras que en el grupo de control menos de la mitad alcanzó el grado 0. Al final del estudio, en los grupos de control y estudio, hubo, respectivamente, 42.11% y 84.21% de ojos con grado 0, 47.37% y 10.53% con grado 1, y 5.26% y 0% con grado 2. Los resultados indican un porcentaje estadísticamente más alto de curación de la superficie ocular o retorno a la normalización en los ojos tratados (Tredici et al., 2020).

Otra opción de tratamiento sería la utilización de tapones puntuales que bloquean la salida de las lágrimas de la superficie ocular y aumentan las lágrimas del propio paciente para lubricar el ojo. En 2018, Fezza (Fezza, 2018) investigó el uso de un dispositivo oclusivo canalicular de gel de ácido hialurónico reticulado para el tratamiento del ojo seco. La oclusión puntual es beneficiosa en las manifestaciones subjetivas y objetivas de la EOS consiguiendo una mejora de los síntomas. También se ha demostrado que estos tapones mejoran significativamente parámetros como la agudeza visual (AV), prueba de Schirmer, TCF, calidad de la película lagrimal, TBUT, altura del menisco lagrimal (AML), osmolaridad lagrimal, densidad de células caliciformes y calidad de vida en individuos con deficiencia acuosa. El gel de AHR fue fácil de insertar y el 83% de los pacientes no informaron dolor durante el procedimiento de inserción. Las medidas

clínicas objetivas, como la mejora de la tinción corneal en el examen de lámpara de hendidura, confirmaron la eficacia del gel de AHR. Esto fue respaldado por los resultados en el test de Schirmer, el TBUT y la AML, que mejoraron de manera estadísticamente significativa al mes y a los tres meses de estudio (Fezza, 2018).

4. CONCLUSIÓN

Tras analizar y revisar los estudios científicos en los que está basado este trabajo, se concluye que:

1. El ácido hialurónico es un polisacárido natural lineal que posee unas propiedades y características muy útiles en el tratamiento del ojo seco. El AH tiene propiedades intrínsecas de retención de agua, viscoelasticidad y favorece la cicatrización del epitelio corneal y conjuntival, además de aumentar la viscosidad de la película lagrimal e hidratar y lubricar la superficie ocular.
2. Al comparar el ácido hialurónico con otros componentes como el NaCl, CMC o CS, se ha demostrado que el ácido hialurónico es el más eficaz para el tratamiento de los signos y los síntomas del síndrome del ojo seco. Además, se ha comprobado que cuanto más concentración de AH haya en las gotas oftálmicas, mejor eficacia se obtiene.
3. Se ha conseguido avanzar un paso más con el ácido hialurónico reticulado, ya que su forma reticulada es más estable y eficaz en comparación con la estructura polimérica no estabilizada, provista de mayor rigidez de la red del polímero, mayor permanencia en el lugar de aplicación y disminución de la susceptibilidad a la degradación enzimática, reduciendo el número de aplicaciones diarias de la formulación. Se potencian así sus propiedades viscoelásticas, mucomiméticas e hidratantes.
4. Hay que destacar la importancia y la mejora que supone el AHR en la salud ocular de los pacientes que padecen la enfermedad del ojo seco.

5. BIBLIOGRAFÍA

Bron, A. J., Yokoi, N., Gaffney, E. A., & Tiffany, J. M. (2011). A solute gradient in the tear meniscus. i. a hypothesis to explain Marx's line. In *Ocular Surface* (Vol. 9, Issue 2, pp. 70–91). Elsevier Inc. [https://doi.org/10.1016/S1542-0124\(11\)70014-3](https://doi.org/10.1016/S1542-0124(11)70014-3)

- Cagini, C., Torroni, G., Fiore, T., Cerquaglia, A., Lupidi, M., Aragona, P., & Iaccheri, B. (2017). Tear Film Stability in Sjögren Syndrome Patients Treated with Hyaluronic Acid Versus Crosslinked Hyaluronic Acid-Based Eye Drops. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 33(7), 539–542. <https://doi.org/10.1089/jop.2016.0149>
- Deschamps, N., Ricaud, X., Rabut, G., Labbé, A., Baudouin, C., & Denoyer, A. (2013). The impact of dry eye disease on visual performance while driving. *American Journal of Ophthalmology*, 156(1). <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.02.019>
- Fezza, J. P. (2018). *Cross-linked hyaluronic acid gel occlusive device for the treatment of dry eye syndrome*. 12, 2277–2283. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S187963>
- Foulks, G. N., & Bron, A. J. (2003). Meibomian gland dysfunction: A clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocular Surface*, 1(3), 107–126. [https://doi.org/10.1016/S1542-0124\(12\)70139-8](https://doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70139-8)
- Groß, D., Childs, M., & Piaton, J. M. (2017). Comparison of 0.2% and 0.18% hyaluronate eye drops in patients with moderate to severe dry eye with keratitis or keratoconjunctivitis. *Clinical Ophthalmology*, 11, 631–638. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S131384>
- Groß, D., Childs, M., & Piaton, J. M. (2018). Comparative study of 0.1% hyaluronic acid versus 0.5% carboxymethylcellulose in patients with dry eye associated with moderate keratitis or keratoconjunctivitis. *Clinical Ophthalmology*, 12, 1081–1088. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S161578>
- Jacobi, C., & Cursiefen, C. (2010). Ophthalmological complications in Sjogren's syndrome. In *Zeitschrift für Rheumatologie* (Vol. 69, Issue 1, pp. 32–40). D. Steinkopff-Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00393-009-0517-4>
- Kim, Y. H., Kang, Y. S., Lee, H. S., Choi, W., You, I. C., & Yoon, K. C. (2017). Effectiveness of Combined Tear Film Therapy in Patients with Evaporative Dry Eye with Short Tear Film Breakup Time. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 33(8), 635–643. <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0019>
- Kim, Y., Moon, C. H., Kim, B. Y., & Jang, S. Y. (2019). Oral hyaluronic acid supplementation for the treatment of dry eye disease: A pilot study. *Journal of Ophthalmology*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/5491626>
- Lemp, M. A., Baudouin, C., Baum, J., Dogru, M., Foulks, G. N., Kinoshita, S., Laibson, P., McCulley, J., Murube, J., Pflugfelder, S. C., Rolando, M., & Toda, I. (2007). The definition and

- classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). *Ocular Surface*, 5(2), 75–92. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70081-2](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70081-2)
- Lemp, M. A., Crews, L. A., Bron, A. J., Foulks, G. N., & Sullivan, B. D. (2012). Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: A retrospective study. *Cornea*, 31(5), 472–478. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318225415a>
- Li, M., Gong, L., Chapin, W. J., & Zhu, M. (2012). Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 53(9), 5722–5727. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-9094>
- López-De La Rosa, A., Pinto-Fraga, J., Blázquez Arauzo, F., Rodríguez, R. U., & González-García, M. J. (2017). Safety and efficacy of an artificial tear containing 0.3% hyaluronic acid in the management of moderate-to-severe dry eye disease. *Eye and Contact Lens*, 43(6), 383–388. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000284>
- Messmer, E. M. (2015). Pathophysiology, diagnosis and treatment of dry eye. *Deutsches Arzteblatt International*, 112(5), 71–82. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0071>
- Parihar, J. K. S., Jain, V. K., Chaturvedi, P., Kaushik, J., Jain, G., & Parihar, A. K. S. (2016). Computer and visual display terminals (VDT) vision syndrome (CVDTs). In *Medical Journal Armed Forces India* (Vol. 72, Issue 3, pp. 270–276). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2016.03.016>
- Park, Y., Song, J. S., Choi, C. Y., Yoon, K. C., Lee, H. K., & Kim, H. S. (2017). A Randomized Multicenter Study Comparing 0.1%, 0.15%, and 0.3% Sodium Hyaluronate with 0.05% Cyclosporine in the Treatment of Dry Eye. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 33(2), 66–72. <https://doi.org/10.1089/jop.2016.0086>
- Pflugfelder, S. C., Geerling, G., Kinoshita, S., Lemp, M. A., McCulley, J., Nelson, D., Novack, G. N., Shimazaki, J., & Wilson, C. (2007). Management and therapy of dry eye disease: Report of the management and therapy subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). *Ocular Surface*, 5(2), 163–178. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70085-x](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70085-x)
- Pinto-Fraga, J., López-De La Rosa, A., Arauzo, F. B., Rodríguez, R. U., & González-García, M. J. (2017). Efficacy and safety of 0.2% hyaluronic acid in the management of dry eye disease. *Eye and Contact Lens*, 43(1), 57–63. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000236>
- Postorino, E. I., Rania, L., Aragona, E., Mannucci, C., Alibrandi, A., Calapai, G., Puzzolo, D., &

- Aragona, P. (2018). Efficacy of eyedrops containing cross-linked hyaluronic acid and coenzyme Q10 in treating patients with mild to moderate dry eye. *European Journal of Ophthalmology*, 28(1), 25–31. <https://doi.org/10.5301/ejo.5001011>
- Ridder, W. H., Zhang, Y., & Huang, J. F. (2013). Evaluation of reading speed and contrast sensitivity in dry eye disease. *Optometry and Vision Science*, 90(1), 37–44. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e3182780dbb>
- Ruprecht, K. W., Giere, W., & Wulle, K. G. (1977). STATISCHER BEITRAG ZUR SYMPTOMATIK DES TROCKENEN AUGES. In *Ophthalmologica* (Vol. 174, Issue 2, pp. 65–74). *Ophthalmologica*. <https://doi.org/10.1159/000308580>
- Sánchez-González, J.-M. M., De-Hita-Cantalejo, C., SánchezGonzález, M. C., & Sánchez-González, M. C. (2020). *Crosslinked hyaluronic acid with liposomes and crocin for management symptoms of dry eye disease caused by moderate meibomian gland dysfunction*. 13(9), 1368–1373. <https://doi.org/10.18240/ijo.2020.09.05>
- Serrano-Morales, J.-M., De-Hita-Cantalejo, C., Sánchez-González, M. C., Bautista-Llamas, M.-J., & Sánchez-González, J.-M. (2020). Efficacy of 0.1% crosslinked hyaluronic acid, coenzyme Q10 and vitamin E in the management of dry eye disease in menopause patients receiving antidepressants. *European Journal of Ophthalmology*, 112067212097202. <https://doi.org/10.1177/1120672120972026>
- Stern, M. E., Schaumburg, C. S., & Pflugfelder, S. C. (2013). Dry eye as a mucosal autoimmune disease. In *International Reviews of Immunology* (Vol. 32, Issue 1, pp. 19–41). *Int Rev Immunol*. <https://doi.org/10.3109/08830185.2012.748052>
- Tredici, C., Fasciani, R., Villano, A., Gambini, G., & Caporossi, A. (2020). Efficacy of eye drops containing crosslinked hyaluronic acid and CoQ10 in restoring ocular health exposed to chlorinated water. *European Journal of Ophthalmology*, 30(3), 430–438. <https://doi.org/10.1177/1120672120907311>
- Viso, E., Rodriguez-Ares, M. T., & Gude, F. (2009). Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (The Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiology*, 16(1), 15–21. <https://doi.org/10.1080/09286580802228509>