



FACULTAD DE FARMACIA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

TRABAJO FIN DE GRADO

EFICACIA DE LA TREHALOSA EN EL OJO SECO



AUTORA: LYDIA BALLESTEROS DURÁN

TUTORES:

JOSÉ MARÍA SÁNCHEZ GONZÁLEZ

MARTA DE LA CONCEPCIÓN GARCÍA ROMERA

Fecha de presentación: 13 de junio de 2019

TRABAJO FIN DE GRADO EXPERIMENTAL
EFICACIA DE LA TREHALOSA EN EL OJO SECO



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

DEPARTAMENTO DE FÍSICA DE LA MATERIA CONDENSADA

LYDIA BALLESTEROS DURÁN

TUTORES: JOSÉ MARÍA SÁNCHEZ GONZÁLEZ

MARTA DE LA CONCEPCIÓN GARCÍA ROMERA

RESUMEN

1. Introducción:

El ojo seco es una enfermedad ocular cada vez más frecuente en la población, caracterizada por una serie de síntomas oculares que dificultan la vida cotidiana de quien la padece.

Los párpados y la película lagrimal se consideran dos de las estructuras más influyentes en esta enfermedad ya que, un escaso parpadeo provoca un aumento en la evaporación lagrimal y consecuentemente la sequedad ocular.

Actualmente el tratamiento de referencia, por su eficacia, son las lágrimas artificiales, cuyos envases pueden contener diferentes composiciones. La composición más pionera es la que utiliza trehalosa que, debido a sus propiedades naturales, se utiliza para la mejora sintomatológica del ojo seco. El objetivo de este estudio es comprobar la veracidad de esa afirmación.

2. Metodología:

Se divide a una población de 60 pacientes en dos grupos. El grupo tratamiento, que utiliza las lágrimas artificiales que contienen trehalosa y el grupo control, que utiliza las que contienen carmelosa.

Para ambos grupos se realiza una batería de pruebas tanto en el pre- como en el post-tratamiento. Las pruebas, en orden, son las siguientes: medida de la agudeza visual, hiperemia del margen palpebral, NIBUT, Schirmer, BUT, tinción corneal y cuestionario SPEED.

3. Resultados:

El grupo tratamiento obtiene una mejoría significativa en los resultados de las pruebas en el post- tratamiento, que a su vez es mayor que los resultados obtenidos por el grupo control en esta misma fase.

El tratamiento con trehalosa mejora la calidad de la película lagrimal y no influye sobre la cantidad lagrimal.

No existen efectos adversos a la utilización de los componentes utilizados en el estudio.

4. Conclusión:

Se concluye que, las lágrimas artificiales que emplean trehalosa en su composición dan un mejor resultado sintomatológico a los pacientes que la usan a la vez que estabilizan la película lagrimal.

Palabras clave: ojo seco, película lagrimal, tratamiento, lágrimas artificiales, trehalosa.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. LA SUPERFICIE OCULAR	5
1.2. LA PELÍCULA LAGRIMAL.....	6
1.3. LA PATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DEL OJO SECO	7
1.4. DIAGNÓSTICO DEL OJO SECO	9
1.5. TRATAMIENTOS PARA EL OJO SECO.....	11
1.6. EVOLUCIÓN DE LAS LÁGRIMAS ARTIFICIALES	12
1.7. TREHALOSA	13
1.8. ÁCIDO HIALURÓNICO	14
2. OBJETIVOS	15
3. METODOLOGÍA.....	15
3.1. DISEÑO	15
3.2. IMPLICACIONES ÉTICAS	16
3.3. POBLACIÓN MUESTRAL.....	16
3.4. MEDIDAS	17
3.5. PROCEDIMIENTO.....	19
3.6. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	20
4. RESULTADOS	20
4.1. COMPARACIONES.....	20
4.1.1. PRE-TRATAMIENTO DE TREHALOSA VS. CARMELOSA	20
4.1.2. PRE- VS. POST- TRATAMIENTO DE LA TREHALOSA	21
4.1.3. PRE- VS. POST- TRATAMIENTO DE LA CARMELOSA	21
4.1.4. POST-TRATAMIENTO DE TREHALOSA VS. CARMELOSA	22
5. DISCUSIÓN.....	24
5.1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	24
5.2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	29
5.3. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	30
6. CONCLUSIÓN	30
7. BIBLIOGRAFÍA.....	31
8. ANEXOS	32

1. INTRODUCCIÓN

El ojo seco es una enfermedad de la superficie ocular cuya etiología comprende la inestabilidad e hiperosmolaridad de la película lagrimal, el daño y la inflamación de la superficie ocular y ciertas anomalías neurosensoriales. Se caracteriza, en general, por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal que se acompaña de un conjunto de síntomas oculares como son la sequedad y la fatiga ocular. (Craig et al., 2017)

1.1. LA SUPERFICIE OCULAR

El ojo es un órgano encargado de recoger las señales lumínicas y, mediante los fotorreceptores, transformarlas en señales eléctricas que son llevadas, a través del nervio óptico, hasta el cerebro permitiendo así el sentido de la visión.

El ojo puede ser dividido en tres capas: externa, media e interna. La córnea y la esclerótica conforman la capa externa. La coroides, el cuerpo ciliar y el iris forman la capa media. La retina forma la capa interna, lugar donde se encuentran los fotorreceptores.

La superficie ocular está compuesta por epitelio conjuntival, bulbar y palpebral, el limbo esclerocorneal, el epitelio corneal y la película lagrimal. Las estructuras anejas (cara anterior del párpado, glándulas de Meibomio, pestañas y sistema lagrimal) son indispensables para proteger y mantener la correcta función de la superficie ocular.

Esta superficie tiene función protectora (anatómica, fisiológica e inmunológica) del ojo. Los párpados, como barrera física, protegen el ojo anatómicamente. Además, con cada parpadeo, distribuyen la película lagrimal por toda la superficie ocular. El epitelio corneal y el conjuntival actúan de defensa biológica contra bacterias y enzimas proteolíticas. Estas estructuras juntas (epitelios corneal y conjuntival y párpados) crean una barrera contra microbios, traumas y toxinas. La película lagrimal, por su parte, protege, nutre y lubrica de tal forma que permite una superficie ocular regular. (Rootman et al., 2013)

Cualquier causa que provoque una inestabilidad en la superficie ocular puede comprometer la función protectora de todas estas estructuras oculares y provocar disfunciones de la córnea y la conjuntiva tales como una leve abrasión corneal o incluso la pérdida de las células madre epiteliales corneales, provocando en consecuencia una disminución de la agudeza visual.

Por tanto, una superficie ocular estable es imprescindible para un correcto funcionamiento visual. (Lee y Mannis, 2013)

1.2. LA PELÍCULA LAGRIMAL

La película lagrimal precorneal conforma junto con la córnea el primer elemento de refracción ocular, debido a que es capaz de enfocar la imagen de un objeto real en la retina. Para que la calidad óptica se mantenga es necesario que la película lagrimal se reponga en cada parpadeo y que se mantenga después del mismo. Además, es imprescindible que las glándulas lagrimales mantengan la capacidad de regenerar las células epiteliales lagrimales cada setenta días aproximadamente durante toda su vida. Si esto no ocurre, la película lagrimal se desestabiliza y la superficie ocular queda expuesta a la desecación.

Los mecanismos homeostáticos encargados de la regulación de la secreción y distribución lagrimal crean una barrera protectora contra esta desecación, a la que el ojo se encuentra sometido ininterrumpidamente cuando está abierto a causa de la evaporación lagrimal.

Las lágrimas son secretadas principalmente por las glándulas lagrimales (glándulas principales) con aportaciones adicionales de las glándulas de Meibomio y las células caliciformes (glándulas accesorias).

La glándula lagrimal principal es túbulo-acinar; una glándula serosa que secreta aproximadamente el 80% del total del volumen lagrimal y que está ricamente abastecida por células inmunes que se localizan en el espacio intersticial, entre las que se encuentran las células dendríticas, las células B y T, los macrófagos, las células plasmáticas y los mastocitos.

Las glándulas lagrimales accesorias (glándulas de Krause y Wolfring, células caliciformes, glándulas sebáceas de Meibomio y Zeiss y glándulas de Moll) son glándulas tubulares que segregan aproximadamente el 10% del volumen lagrimal. Las células acinares sintetizan, almacenan y secretan mucinas y proteínas, las cuales tienen un factor de crecimiento o propiedades bactericidas esenciales para la salud de la superficie ocular. Las glándulas de Meibomio secretan un compuesto de lípidos (meibum) que es líquido a temperatura corporal y se expresan al presionar sobre las glándulas a través de los párpados. Se expresan en mayor cantidad en la zona nasal y en menor cantidad en la zona temporal.

En cuanto a la estructura de la película lagrimal encontramos la capa lipídica, la acuosa y la de mucina.

La capa lipídica es la capa más externa de la película lagrimal y ejerce un papel muy importante en el mantenimiento de la estabilidad lagrimal. Hasta hace poco tiempo se ha considerado que esta capa actúa de barrera ante la evaporación lagrimal. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que disminuye la evaporación de la subfase mucoacuosa en no más del 10%. (Dougan et al., 2014) Esta sugerencia provoca un cambio en la valoración de algunas formas de ojo seco como por ejemplo el ojo seco evaporativo (ojo seco por excesiva evaporación de la película lagrimal) que ha desembocado en una reinterpretación del síndrome del ojo seco. De acuerdo con Holly (Holly y Lemp, 1977) y McCulley (McCulley y Shine, 1997), se considera que la capa lipídica de la lagrime se organiza en una capa de moléculas gruesas, ricas en lípidos polares y ácidos grasos de cadena larga y una capa superficial de lípidos no polares. Se piensa que algunas proteínas y glicoproteínas (por ejemplo, la mucina) se insertan en la capa lipídica y mejoran su estabilidad.

Tras la capa lipídica encontramos la capa acuosa y la capa de mucina, que se pueden considerar como una sola capa ya que la capa mucinosa presenta un gradiente decreciente de concentración desde el epitelio hacia la capa acuosa, denominándose esta capa única como subfase mucoacuosa. (Willcox et al., 2017). Esta subfase presenta varias funciones: lubricante entre los párpados y el globo ocular, humectante ante cualquier abrasión y retenedora de células epiteliales desprendidas, células inflamatorias, desechos y microorganismos formando un hilo mucoso en el saco conjuntival inferior que finalmente es desechado a través de los puntos lagrimales. La parte mucosa de la película lagrimal precorneal se deposita con cada parpadeo y tiene las propiedades físicas de un gel debido a la presencia de mucina proveniente de las células caliciformes. (Bron et al., 2017)

1.3. LA PATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DEL OJO SECO

Según el informe de 'Ocular Surface Society & Dry Eye Workshop', TFOS DEWS, la hiperosmolaridad de la película lagrimal y la inestabilidad de las lágrimas son los principales causantes de la enfermedad del ojo seco.

Debido a ello, se pueden establecer dos tipos principales: enfermedad de ojo seco evaporativo y enfermedad de ojo seco por déficit de la capa acuosa. En la primera, la hiperosmolaridad es debida a una excesiva evaporación lagrimal existiendo una función lagrimal normal. En la segunda, la hiperosmolaridad se debe a una secreción lagrimal reducida en presencia de una tasa de evaporación lagrimal normal. Estos dos tipos de ojo seco pueden coexistir.

Un fallo en los mecanismos homeostáticos de la regulación lagrimal conduce a un déficit cuantitativo o cualitativo de las lágrimas que conlleva una serie de consecuencias como son defectos de humectación, irritación mecánica en la superficie ocular, inestabilidad de la película lagrimal, mayor fricción y estrés hiperosmolar. Todo ello propicia el inicio de una serie de procesos inflamatorios y daños superficiales que caracterizan la enfermedad del ojo seco.

La hiperosmolaridad lagrimal, causada por una disminución del flujo lagrimal o por la ruptura de la película lagrimal, contribuye al daño de la superficie ocular provocando una cascada de eventos inflamatorios. Esta cascada aumenta la inestabilidad de la película lagrimal y por tanto aumenta la gravedad del ojo seco.

Otro agente que influye en el ojo seco es la velocidad del parpadeo. Existe variedad en la velocidad del parpadeo en adultos normales, probablemente debido a factores individuales y ambientales. El parpadeo está muy influenciado por diversos aspectos como son la actividad física, la atención, el entorno, el estado mental y la exposición de los ojos al sol. La velocidad del parpadeo aumenta por la baja humedad, el frío y las altas velocidades del viento, pero también cuando existe ojo seco, donde se cree que el parpadeo ejecuta una función compensatoria para renovar la película lagrimal. La velocidad del parpadeo disminuye en tareas visuales que requieren concentración mental; esto puede ser desencadenante de ojo seco ya que al parpadear menos se produce un aumento de evaporación de la lágrima. (Bron et al., 2017)

Existen más factores causantes de la enfermedad del ojo seco, entre los que se encuentran: disfunción de las glándulas de Meibomio, cambios hormonales, alimentación, tabaquismo, cirugía ocular, síndrome de Sjögren y algunos medicamentos para resfriados y alergias.

En los últimos años se ha visto aumentado el ojo seco en niños y jóvenes, que puede ser debido al reciente abuso de las tecnologías tales como móviles y ordenadores. (Wagner, 2014)

En referencia a la sintomatología, la incidencia de ojo seco aumenta linealmente con la edad y las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia. Hay que tener en cuenta también, el componente psicosomático ya que influirá en los umbrales del dolor y las molestias que presente el paciente con ojo seco. Las respuestas a las preguntas sobre las sensaciones oculares variarán dependiendo del umbral del dolor que presente cada paciente. Cuando el paciente presenta síntomas, suelen ser: fotofobia, ardor o picor, visión borrosa, sensación de arenilla en los ojos y fatiga ocular.

En cuanto a los signos, no está establecido un criterio estándar ya que la medición puede verse alterada por la escasa repetibilidad de las pruebas y las diferencias técnicas entre los observadores y los estudios. Además, existen diferencias en cuanto a poblaciones de estudio (edad, sexo, etnia, condiciones individuales preexistentes del paciente, uso de medicamentos, factores ambientales y estilo de vida). Es importante, también, tener en cuenta que, la superficie ocular es muy sensible a factores externos y algunas pruebas diagnósticas son bastante invasivas (por ejemplo, Schirmer) por lo que los resultados de las pruebas pueden verse afectados. (Stapleton et al., 2017)

1.4. DIAGNÓSTICO DEL OJO SECO

Como en la definición de ojo seco de TFOS DEWS II actual se describe la presencia de síntomas y signos en la superficie ocular, se recomienda que se administre un cuestionario de síntomas validado al comienzo de la interacción con el paciente. Esta es una herramienta de detección importante que puede ayudar a establecer el diagnóstico del ojo seco.

Actualmente, la afectación visual se evalúa subjetivamente en los cuestionarios facilitados a los pacientes como un síntoma ocular. Sin embargo, la agudeza visual no se mide objetivamente ya que no es una prueba específica que pueda aportar datos para el diagnóstico del ojo seco.

La estabilidad lagrimal es uno de los principios de evaluación más importantes para diagnosticar ojo seco. Se han descrito muchas formas de evaluarla.

El tiempo de ruptura lagrimal (BUT) es la prueba más utilizada para medir la estabilidad de la película lagrimal. Es el intervalo que transcurre entre un parpadeo completo y la aparición de la desestabilización de la película lagrimal. El BUT puede medirse de dos formas: de manera invasiva, utilizando fluoresceína (FBUT), o de manera no invasiva (NIBUT), sin la utilización de fluoresceína. En ambos, es importante una metodología estandarizada por lo que se le pide al paciente que parpadee de manera natural tres veces y luego deje de parpadear hasta que se le indique.

Otros investigadores han utilizado un instrumento denominado 'videokeratoscopy' para estimar la varianza de la cantidad de anillos detectados radialmente desde el centro de la imagen del videokeratoscopy. Los cambios en esta varianza indican que existe inestabilidad de la película lagrimal.

La interferometría también se utiliza para valorar la estabilidad de la película lagrimal de manera no invasiva midiendo el intervalo entre el parpadeo y la primera aparición de rotura de la capa lipídica de la película lagrimal. Existen instrumentos que hacen esta medida (por ejemplo 'TearScience') pero que no se pueden utilizar en el diagnóstico del ojo seco debido a que solo analizan la película lagrimal en la mitad inferior de la córnea y la ruptura lagrimal puede ocurrir en cualquier área de la córnea y por tanto no estaría dando valores fiables del tiempo de rotura lagrimal.

La tasa de evaporación de las lágrimas se ha medido de diferentes maneras, pero no se ha establecido un valor normal de evaporación de la película lagrimal ya que los resultados de los diferentes estudios no son concluyentes como para incluirlos en el diagnóstico del ojo seco.

El volumen lagrimal es importante para el diagnóstico de la enfermedad del ojo seco. La evaluación cuantitativa de los meniscos lagrimales es el método más directo para examinar el volumen de la película lagrimal. Las técnicas con lámparas de hendidura para estudiar la altura, la curvatura y el área de sección transversal del menisco lagrimal son las más utilizadas en la práctica clínica y además muestran una buena precisión en los resultados. Sin embargo, tiene limitaciones debido a que es una prueba que depende del observador, de la instilación de fluoresceína, del tiempo de parpadeo del paciente, de la humedad del ambiente y la temperatura.

La meniscometría de tomografía de coherencia óptica (OCT) ha demostrado una buena repetibilidad intraobservador e interobservador. Las principales ventajas son que es una técnica no invasiva y que da una imagen de manera sencilla. En cuanto a las desventajas es que se requiere mucho tiempo para realizar la medida y depende del operador.

La prueba del hilo rojo fenol también se utiliza para el diagnóstico del ojo seco. Consiste en un hilo de algodón fino empapado en rojo fenol que, cuando está seco, es de color amarillo, pero cuando se humedece con la lágrima se vuelve de color rojo. Esta prueba proporciona un valor realista del volumen de rotura lagrimal en reposo de manera indirecta.

La prueba de Schirmer se realiza para conocer el volumen lagrimal al doblar el margen superior de una tira de papel de Schirmer y sujetando el extremo doblado sobre el tercio temporal del margen palpebral. Esta técnica puede realizarse con o sin anestesia.

En cuanto a la medida de la osmolaridad lagrimal, importante en el ojo seco, no se han encontrado estudios con alta repetibilidad que puedan ser incluidos en el diagnóstico del ojo seco.

La tinción de la córnea y la conjuntiva son marcadores informativos de la gravedad de la enfermedad del ojo seco. La prueba es más significativa en pacientes con ojo seco grave que con ojo seco leve o moderado, por lo que se tiene en cuenta en análisis clínico del ojo seco grave. Esta técnica se considera la más adecuada para evaluar el daño de la superficie ocular.

Por otro lado, la citología de impresión es una técnica simple y práctica que se utiliza para medir la densidad de células caliciformes de la conjuntiva para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad del ojo seco.

La microscopía confocal in vivo es una técnica no invasiva que permite la evaluación del daño de la superficie ocular a nivel celular, considerándose un método igual de efectivo que la citología de impresión. Sin embargo, se desconoce su capacidad predictiva en el diagnóstico del ojo seco.

Por último, para la evaluación del ojo seco es necesario tener en cuenta el estado de los párpados. El grosor de los lípidos debe observarse con una técnica de interferometría y la evaluación de las glándulas de Meibomio mediante meibografía junto con la observación del conducto y la expresividad de la glándula. (Wolffsohn et al., 2017)

1.5. TRATAMIENTOS PARA EL OJO SECO

El ojo seco es una enfermedad que no se cura, pero sí puede controlarse. Para su control existen diversos tratamientos y medidas generales.

Evitar ambientes con humo, evitar el abuso de dispositivos electrónicos (ordenadores, móviles...), evitar ambientes secos y fríos, no situarse justo frente a aires acondicionados y dormir alrededor de siete u ocho horas son medidas generales a tener en cuenta en caso de padecer ojo seco.

Como tratamientos de control existen geles oftálmicos, fármacos, tratamientos clínicos, higiene palpebral y lágrimas artificiales.

Los geles oftálmicos son tratamientos de aplicación tópica en el saco conjuntival donde se disuelven a temperatura ocular normal y con los fluidos lagrimales. Se deben aplicar antes de cualquier solución oftálmica, se suelen utilizar por la noche debido a que su viscosidad influye en la visión del paciente, y son considerados el método de segunda elección.

La ciclosporina es un fármaco instilado de manera tópica en el ojo del paciente para estimular la producción lagrimal. A pesar de ser uno de los fármacos más utilizados, sus resultados no han sido concluyentes.

La aprotinina es otro fármaco utilizado para el tratamiento de la desepitelización producida en la enfermedad del ojo seco. (Aparicio Hernández-Lastras et al., 2005)

Otro tipo de tratamiento, que no suele ser de primera opción, pero es efectivo en caso de hiposecreción lagrimal, es la colocación de un pequeño tapón de material sintético en los puntos lagrimales inferiores de tal modo que la lágrima permanecerá en el saco conjuntival más tiempo.

La higiene palpebral es un tratamiento para blefaritis, que influye en el ojo seco al aumentar la inestabilidad de la película lagrimal. Consiste en limpiarse el borde de los párpados usando una toallita, gel o espuma con un suave masaje aplicando previamente calor local sobre los ojos.

Por último, las lágrimas artificiales son el tratamiento de referencia en caso de padecer ojo seco. Las lágrimas artificiales son un sustituto de la película lagrimal y pretenden recuperar la homeostasis perdida por la sequedad ocular. Este tratamiento intenta imitar en todo lo posible la composición de la lágrima real. Es necesario que la persona que las utilice sea constante en su tratamiento y las emplee las veces que sea recomendada. Las lágrimas artificiales son inocuas para los ojos y no crean dependencia ni efecto rebote.

1.6. EVOLUCIÓN DE LAS LÁGRIMAS ARTIFICIALES

A lo largo de los años y con los numerosos estudios sobre el ojo seco, se han ido variando los componentes de las lágrimas artificiales, buscando siempre la mayor eficacia en el ojo y la proximidad a los componentes de las lágrimas reales.

Según algunos sitios web, en los años sesenta se comenzó a utilizar el alcohol polivinílico en el tratamiento del ojo seco ya que debido a su baja viscosidad no producía visión borrosa. Con el tiempo, se descubrió que este polímero sintético no era eficaz en el mantenimiento de la película lagrimal en el ojo seco y por tanto los pacientes no mejoraban su visión, aunque se descubrió que era un buen humectante para el mantenimiento de las lentes de contacto y hoy día se siguen utilizando con ese fin. En los años setenta se comenzó a experimentar con diversos polímeros que conseguían aumentar la permanencia de la película lagrimal en la superficie ocular. Sin embargo, no hay estudios disponibles acerca del tratamiento con lágrimas artificiales hasta los años ochenta.

Uno de los grandes descubrimientos de los ochenta en este ámbito fue “Lacrisert” (Figura 1), unos pequeños depósitos de hidroxipropil celulosa insertados en el saco conjuntival inferior utilizados para mejorar el síndrome de ojo seco severo durante aproximadamente 8 horas. Este tratamiento tuvo bastante éxito, aunque había personas que seguían prefiriendo el uso de lágrimas artificiales y humectantes. (Wright y Vogel, 1983)



FIGURA 1: LACRISERT PARA OJO SECO. (Wright y Vogel, 1983)

En la actualidad, el tratamiento más utilizado son lágrimas artificiales sin conservantes utilizadas para el síndrome de ojo seco evitando el daño sobre el epitelio conjuntival. Los primeros envases de lágrimas artificiales eran distribuidos en monodosis, pero con la evolución de las marcas, hoy día se comercializan en botes de 10 o 15 mL. que duran entre dos y tres meses manteniendo su esterilidad y eficacia.

1.7. TREHALOSA

Las lágrimas artificiales más actuales tienen en su composición la trehalosa.

La trehalosa es un disacárido natural formado por dos moléculas de glucosa (Figura 2). Su función es proteger a las membranas celulares y proteínas lábiles contra el daño y la desnaturalización producidas por la desecación y el estrés oxidativo. Esta molécula se encuentra presente en numerosas especies de plantas y animales, pero no se encuentra en los mamíferos.

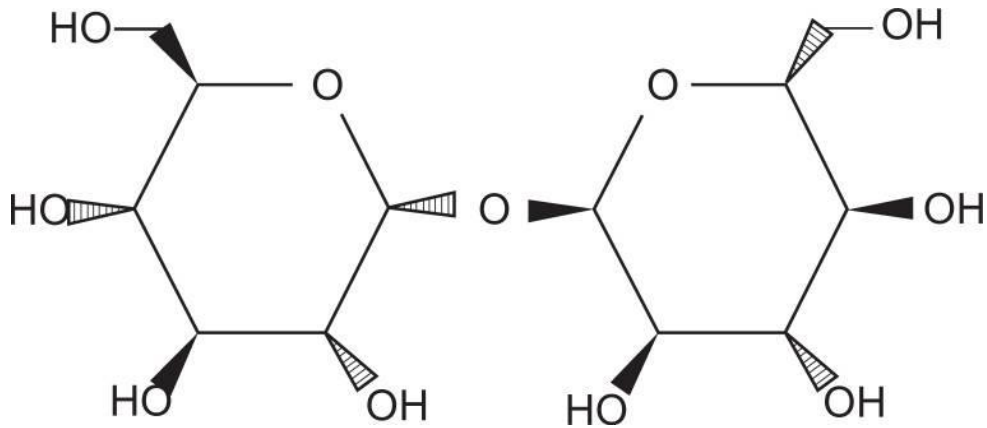


FIGURA 2, TREHALOSA, (Luyckx y Baudouin, 2011)

Es utilizada en grandes cantidades en la industria alimentaria, conservación biofarmacéutica y en la crioconservación de células humanas. Además, se ha estudiado su posible aplicación en la enfermedad de Huntington y en la del Alzheimer.

Debido a las propiedades únicas de la trehalosa, han llevado a los investigadores a estudiarla con el fin de incluirla en el tratamiento del síndrome de ojo seco. (Luyckx y Baudouin, 2011)

La trehalosa es utilizada en el tratamiento de ojo seco en combinación con el ácido hialurónico. El estudio (Fondi et al., 2018) demuestra que esta combinación mejora la sintomatología y la clínica de pacientes con síndrome de ojo seco.

1.8. ÁCIDO HIALURÓNICO

El ácido hialurónico es un polisacárido que pertenece a la familia de los glucosaminoglicanos y consiste en dos unidades de azúcares, ácido glucurónico y N-acetil-glucosamina. Normalmente lo podemos encontrar como una masa molecular en el líquido sinovial que rodea las articulaciones, el cartílago y los tejidos del ojo y la piel. Se utiliza comúnmente como un agente terapéutico con un amplio rango de aplicaciones incluida la osteoartritis, la cirugía ocular y aplicaciones cosméticas, pudiéndose inyectar por vía intradérmica o ser utilizado de manera tópica. Tiene función regeneradora de tejidos ya sea solo o en combinación con hierbas o medicamentos. Es un producto seguro y eficaz en la reparación de tejidos, es por ello por lo que se utiliza en las lágrimas artificiales destinadas a pacientes con ojo seco. (Irastorza y Manager, 2014)

2. OBJETIVOS

En este estudio, se ha establecido como objetivo principal evaluar la eficacia de las lágrimas artificiales denominadas “ThealozDUO” en combinación con las toallitas para la limpieza palpebral denominadas “Lephanet” en pacientes con ojo seco evaporativo.

Como objetivos secundarios se han fijado la comparación de la eficacia entre diferentes componentes de las lágrimas artificiales y la observación de posibles efectos adversos de los productos utilizados para el tratamiento del ojo seco.

3. METODOLOGÍA

3.1. DISEÑO

Este estudio ha sido diseñado para comprobar la eficacia de un tipo de lágrimas artificiales llamadas “ThealozDUO” en combinación con unas toallitas de limpieza palpebral llamadas “Lephanet” en una población universitaria con ojo seco evaporativo.

Ha sido llevado a cabo en los gabinetes de Óptica de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Sevilla, durante un periodo de dos meses comprendido entre febrero y abril del año 2019.

Se trata de un estudio clínico en el que se selecciona una población de sesenta pacientes con ojo seco siguiendo unos criterios de inclusión, que se detallan a continuación. Treinta de ellos fueron asignados al grupo tratamiento y los otros treinta fueron asignados al grupo control aleatoriamente, desconociendo (los pacientes) a que grupo pertenecían.

El grupo tratamiento utilizó “ThealozDUO” que contiene trehalosa y ácido hialurónico y el grupo control utilizó “Xilin Fresh” con carmelosa en su composición.

Se tomaron las medidas en dos ocasiones separadas entre ellas un periodo de dos meses. En la primera medida, se le realizaron pruebas en condiciones mesópicas de luz que determinaron si el paciente tenía ojo seco o no; los pacientes con ojo seco no utilizaban el tratamiento que le recomendamos a posteriori y cumplieron con todos los criterios de inclusión establecidos para el estudio. En la segunda medida, se le realizaron las mismas pruebas que al principio del estudio; el paciente ya estuvo utilizando durante dos meses el tratamiento oportuno siguiendo la posología indicada y con ello, se recogieron unos resultados determinados que fueron analizados por parte de los investigadores.

Es por todo lo anterior descrito que el ensayo clínico es aleatorizado, randomizado, simple ciego y prospectivo.



3.2. IMPLICACIONES ÉTICAS

Todas las pruebas y medidas realizadas en este estudio siguen la Declaración de Helsinki, así como el trato al paciente y su confidencialidad, para la cual se ha redactado un consentimiento informado en el que se notifica la protección de los datos de la persona voluntaria y se explica detalladamente las pruebas que se le realizan, que no entrañan riesgo alguno para su persona. Todos los pacientes lo leen, lo entienden y lo firman.

Además, para esta investigación se cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Junta de Andalucía, con el código de aprobación 0168-N-19.

3.3. POBLACIÓN MUESTRAL

En este estudio han participado 60 personas (19 hombres y 31 mujeres), todos ellos estudiantes y no usuarios habituales de lentes de contacto. La edad de los pacientes para el grupo de tratamiento presenta una media de 22 ± 0.95 años (21-26 años) y la edad para el grupo de control presenta una media de 22.30 ± 2.20 años (19-26 años). Aunque la ametropía no influye en la lágrima, tenemos en cuenta también que 27 participantes son emétopes, 21 miopes y 12 hipermetrópicas.

Los criterios de inclusión establecidos incluyen una edad de entre 19 y 27 años, ser estudiante, presentar un tiempo de ruptura lagrimal inferior a 15 segundos, un valor de Schirmer de entre 5 y 35 milímetros y una puntuación en el cuestionario SPEED de entre 0 y 25 puntos.

Los criterios de exclusión incluyen presentar patologías oculares previas, haber sido sometido a intervenciones quirúrgicas oculares, no poder cumplir el seguimiento de las visitas y ser usuario habitual de lentes de contacto.

3.4. MEDIDAS

Las pruebas de evaluación que se utilizan en este estudio se describen en orden a continuación. Estas pruebas se realizan antes de que la persona voluntaria utilice el tratamiento y después de su utilización, comprobando así la eficacia del tratamiento aplicado.

- Medida de la agudeza visual (AV):

Se evalúa la agudeza visual del paciente monocularmente mediante la lectura de optotipos de letras. La AV considerada normal por la población es 1.0.

Esta prueba no es considerada una prueba diagnóstica puesto que con ella no se puede saber si el paciente padece ojo seco, pero se utiliza en este estudio como parámetro de seguridad. La intencionalidad de esta medida es comprobar la seguridad del tratamiento de tal manera que tras usarlo la agudeza visual de la persona sea igual o mayor.

- Hiperemia del margen palpebral:

En esta prueba, se valora de 0 a 4, según la escala de Efron, la hiperemia del párpado inferior del ojo del paciente, clasificándolo de esta manera en distintos tipos de ojo seco (Figura 3).

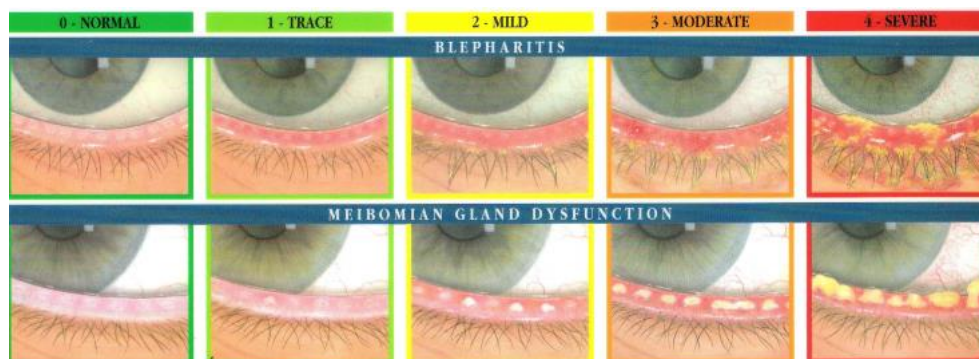


FIGURA 3: ESCALA DE EFRON PARA LA HIPEREMIA PALPEBRAL (Efron, 2010)

- Tiempo de ruptura lagrimal no invasivo o NIBUT (Non Invasive Break-Up Time):

Es una prueba no invasiva en la que, con un topógrafo, se valora el tiempo de rotura lagrimal del ojo del paciente en segundos mediante la observación del reflejo de los anillos de plácido sobre la película lagrimal. Un valor entre 10 y 15 segundos en esta prueba se considera normal.

- Schirmer:

Es una prueba que valora de manera invasiva la producción lagrimal del ojo, en concreto el componente acuoso de ésta. Hay dos tipos de Schirmer, uno de ellos se hace con anestesia y otro sin ella; el que se realiza en este caso es sin anestesia. Se coloca en el borde palpebral temporal inferior la parte superior de una tira de Whatman que permanece en el párpado 5 minutos expuesta a la lágrima. Tras ello, se procederá a su evaluación a través de una escala milimétrica que posee dicha tira. Un valor entre 10 y 15 mm es considerado normal, un valor por debajo de 10 mm señala hiposecreción lagrimal y un valor por encima de 15 mm muestra hipersecreción lagrimal.

- Tiempo de ruptura lagrimal o BUT (Break-Up Time):

Valora el tiempo de rotura lagrimal de manera invasiva ya que se realiza con fluoresceína. Se vierte una gota de solución salina en una tira de fluoresceína y con ella se tiñe la conjuntiva bulbar del ojo del paciente. Con el filtro azul de cobalto de una lámpara de hendidura, utilizado para aumentar el contraste de la fluoresceína, se observan zonas que se van oscureciendo, lo que significa que la lágrima está comenzando a romperse. Se valora en segundos. Un tiempo superior a 10 segundos se considera normal y un tiempo inferior a 10 segundos es considerado anómalo y por lo tanto el paciente es posible que presente ojo seco.

- Tinción corneal:

En esta prueba el investigador divide virtualmente la córnea del paciente en 5 zonas (Figura 4). Se evalúa las zonas por separado y se le asigna un valor de 0 a 3 según el grado de tinción que presente, donde 0 es una zona sin tinciones y sería lo normal y 3 es una zona que presenta muchas tinciones. La puntuación final será la suma del valor de cada zona, evaluando de esta manera la afectación de la córnea en su conjunto.

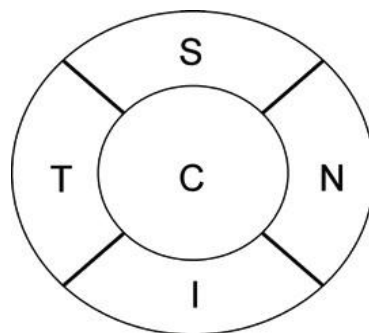


FIGURA 4: ÁREAS RECOMENDADAS PARA LA TINCIÓN CORNEAL, (Conde y Tejón, 2008)

- Cuestionario SPEED:

Es un cuestionario específico para ojo seco en el que a través de una serie de preguntas se valora el ojo seco de la persona en función de los síntomas, la frecuencia y la gravedad con la que el paciente sienta la sintomatología del ojo seco (Anexo 1). Cuanto menor sea el resultado obtenido, menos sintomatología de ojo seco presenta el paciente.

Este cuestionario no es el más utilizado por lo general puesto que es relativamente nuevo. Está siendo cada vez más utilizado en artículos científicos tales como (Lyu et al., 2019) y (Lee et al., 2016) para evaluar si el paciente presenta o no ojo seco en sus respectivos estudios.

3.5. PROCEDIMIENTO

Las pruebas realizadas en este proyecto han seguido el mismo orden y las mismas condiciones ambientales (temperatura, luz y humedad en gabinetes) para todas las personas tanto en el pre-tratamiento como en el post-tratamiento.

El orden de las pruebas ha sido el siguiente: firma de consentimiento informado (sólo para el pre-tratamiento), anamnesis, toma de agudeza visual, medida de la hiperemia del margen palpebral, NIBUT, Schirmer, BUT, medida de la tinción corneal y cuestionario SPEED. Este orden ha sido elegido para que cada prueba influya lo menos posible en la medida de la siguiente.

Debido a que la mayoría de las pruebas no son recomendables realizadas en condiciones fotópicas y en condiciones escotópicas porque afectarían a la toma de la medida, se decide realizar todas las medidas en condiciones mesópicas, favoreciendo de este modo la fiabilidad de la toma de medidas.

En este estudio se ha dividido a la población estudiada en dos grupos: un grupo tratamiento y un grupo control.

El grupo tratamiento utiliza durante dos meses las lágrimas artificiales llamadas “Thealoz DUO” cuyos componentes principales son la trehalosa (3g) y el hialuronato sódico (0.15g) en combinación con las toallitas de limpieza palpebral llamadas “Lephanet toallitas”. Este grupo sigue la siguiente posología: las lágrimas artificiales se utilizan cada doce horas y las toallitas cada veinticuatro horas, siendo más recomendable su uso por la noche, antes de irse a dormir.

El grupo control utiliza durante dos meses las lágrimas artificiales llamadas “Xilin Fresh” cuyo componente principal es la carmelosa al 0.5% p/v utilizándolo cada doce horas también.

3.6. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS 25 para Windows (SPSS Science, Chicago, United States). La normalidad de los datos se comprobó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de los datos, mostrándose la frecuencia absoluta y el porcentaje de cada una de las categorías de las variables cualitativas estudiadas y la media y la DT, o en su defecto la mediana y el rango intercuartílico (RIC) en las variables cuantitativas.

En dichos análisis, en las variables que se ajustaron a la normal usamos la prueba T-Student o t de Welch, según fue necesario, y para las variables que no se ajustaron a la normal se empleó la prueba U de Mann-Whitney. En el caso de la variable sexo se usó, según se precisó, la prueba Chi-cuadrado de Pearson o en su defecto la prueba exacta de Fisher. Seguidamente se analizó la relación existente entre las variables. Para ello se determinó el valor del coeficiente r de Pearson y se llevó a cabo un análisis de regresión lineal simple, mostrándose los valores del coeficiente de determinación R² y el coeficiente no estandarizado b. Todos los test estadísticos fueron realizados considerando un intervalo de confianza del 95% (IC) ($p < 0.05$).

4. RESULTADOS

Los resultados obtenidos pertenecen a dos grandes grupos, el grupo tratamiento y el grupo control. Dentro de cada grupo se encuentra el pre- y el post- tratamiento.

Se van a realizar cuatro comparaciones para que, de este modo, se pueda realizar un mejor análisis de los resultados. Cada comparación tendrá en cuenta las siguientes variables: edad, NIBUT, Schirmer, BUT y cuestionario SPEED.

4.1. COMPARACIONES

4.1.1. PRE-TRATAMIENTO DE TREHALOSA VS. CARMELOSA

Separando las variables:

- Edad: El grupo trehalosa presenta una media de 22.00 ± 0.95 años y el grupo carmelosa una media de 22.30 ± 2.20 años. El p valor para esta variable es de 0.448.
- NIBUT: El grupo trehalosa presenta una media de 5.65 ± 2.15 segundos y el grupo carmelosa una media de 6.03 ± 1.62 segundos. El p valor para esta variable es de 0.216.

- Schirmer: El grupo trehalosa presenta una media de 24.25 ± 9.32 milímetros y el grupo carmelosa una media de 22.55 ± 5.74 milímetros. El p valor para esta variable es de 0.081.
- BUT: El grupo trehalosa presenta una media de 4.53 ± 2.03 segundos y el grupo carmelosa una media de 5.18 ± 1.54 segundos. El p valor para esta variable es de 0.054.
- SPEED: El grupo trehalosa presenta una media de 8.80 ± 4.64 puntos y el grupo carmelosa presenta una media de 9.90 ± 2.09 puntos. El p valor para esta variable es de 0.104.

No existen diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las pruebas anteriores.

4.1.2. PRE- VS. POST- TRATAMIENTO DE LA TREHALOSA

TREHALOSA + HIALURONATO SÓDICO

	PRE-	POST-	P VALOR
NIBUT (s)	5.65 ± 2.15	12.98 ± 3.22	< 0.001
Schirmer (mm)	24.25 ± 9.32	23.73 ± 10.11	0.599
BUT (s)	4.53 ± 2.03	12.95 ± 2.99	< 0.001
SPEED (puntos)	8.80 ± 4.64	6.70 ± 4.95	0.009

En este caso, las diferencias son estadísticamente significativas en las pruebas NIBUT, BUT y SPEED. Esto indica que la lágrima artificial a causado sobre el ojo del paciente un cambio significativo. En la prueba de Schirmer no se obtienen valores estadísticamente significativos.

4.1.3. PRE- VS. POST- TRATAMIENTO DE LA CARMELOSA

CARMELOSA

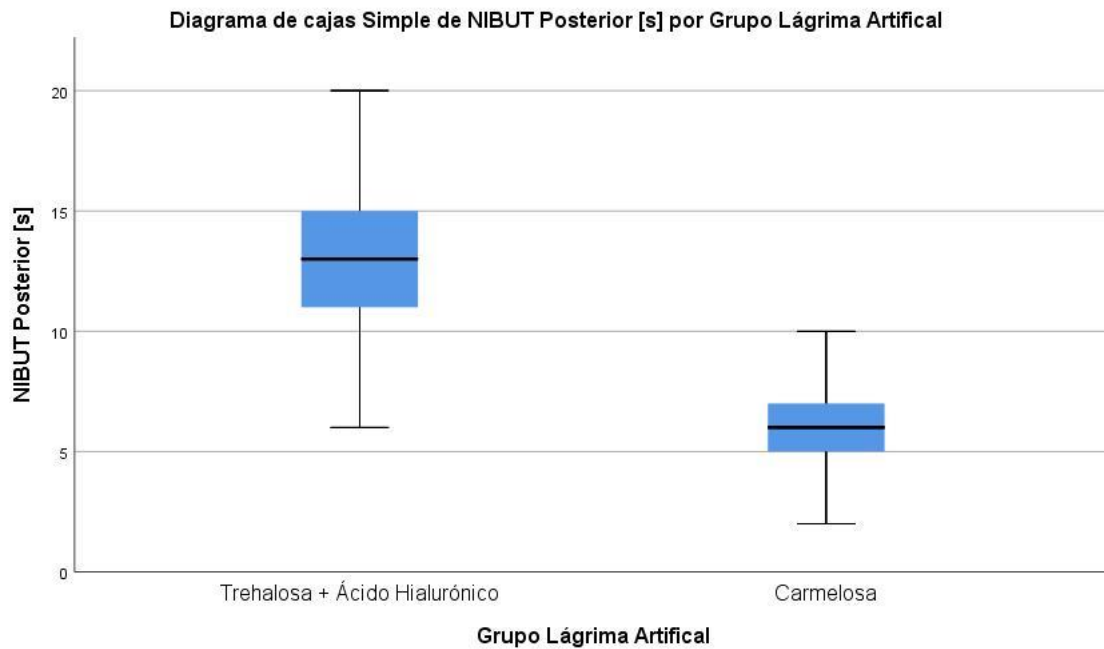
	PRE-	POST-	P VALOR
NIBUT (s)	6.03 ± 1.62	6.10 ± 1.77	0.610
Schirmer (mm)	22.55 ± 5.74	21.83 ± 5.89	0.028
BUT (s)	5.18 ± 1.54	5.42 ± 1.70	0.104
SPEED (puntos)	9.90 ± 2.09	9.53 ± 1.93	0.407

Al comparar los resultados de las pruebas del grupo control en el pre- y en el post- tratamiento se observan diferencias estadísticamente significativas en una de las pruebas, en el Schirmer. Al comparar esta diferencia clínicamente, se muestra una diferencia de 0.717 milímetros entre ambas medidas.

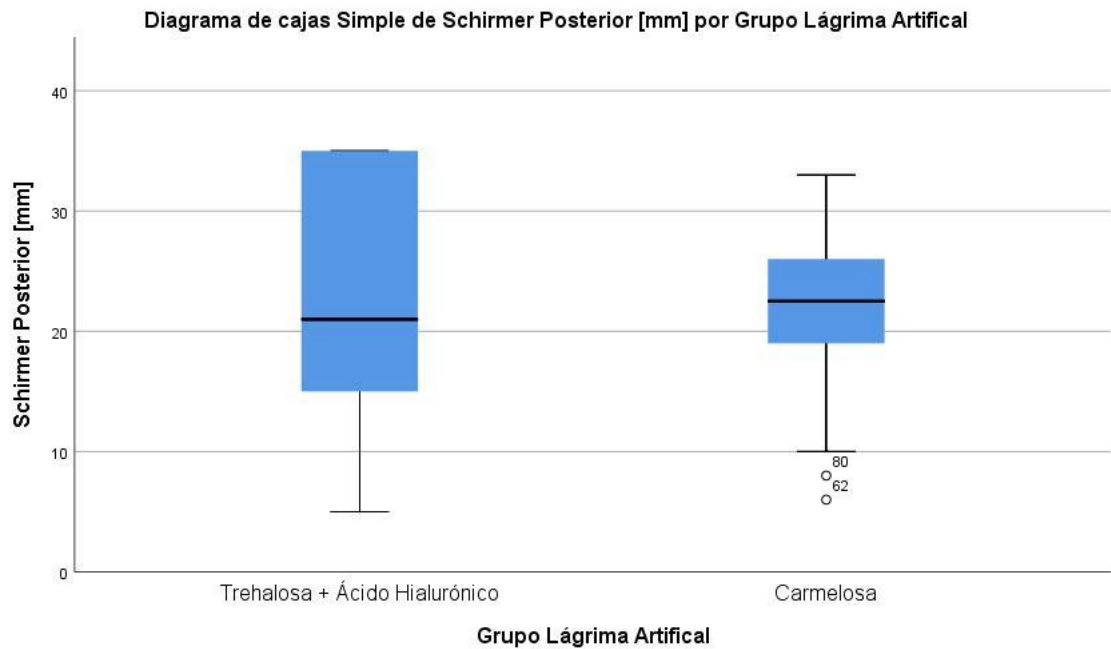
4.1.4. POST-TRATAMIENTO DE TREHALOSA VS. CARMELOSA

En este apartado se realizan diagramas de cajas y bigotes para la comparación de las diferentes variables.

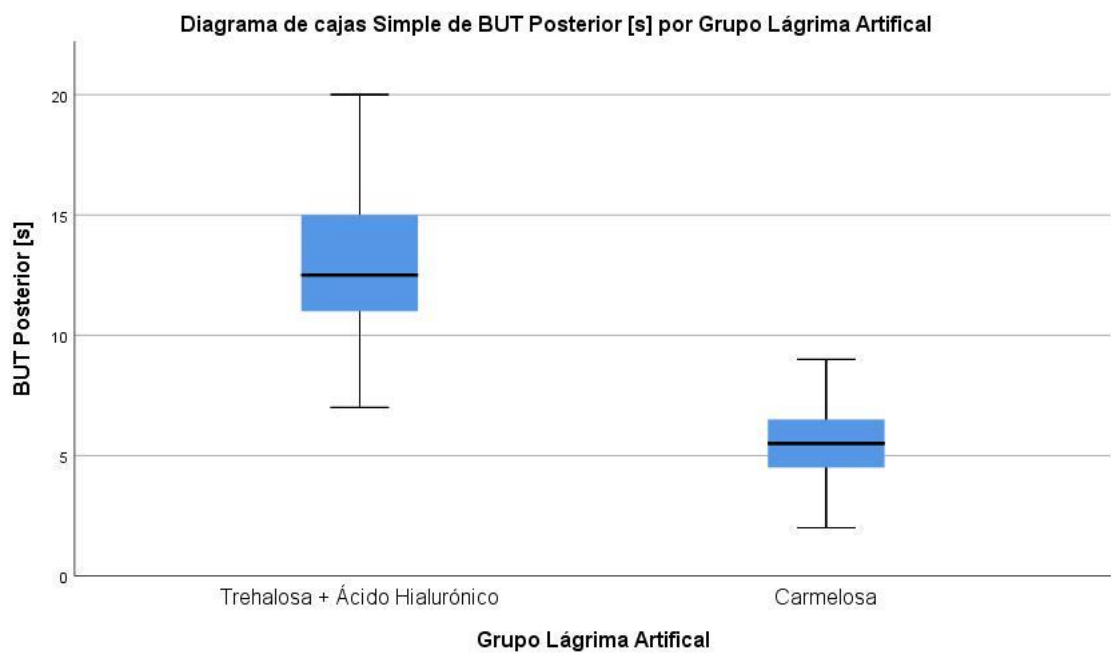
- **NIBUT:** El grupo trehalosa obtiene una media de 12.98 ± 3.22 segundos y el grupo carmelosa una media de 6.10 ± 1.77 segundos. El p valor para esta variable es menor de 0.001.



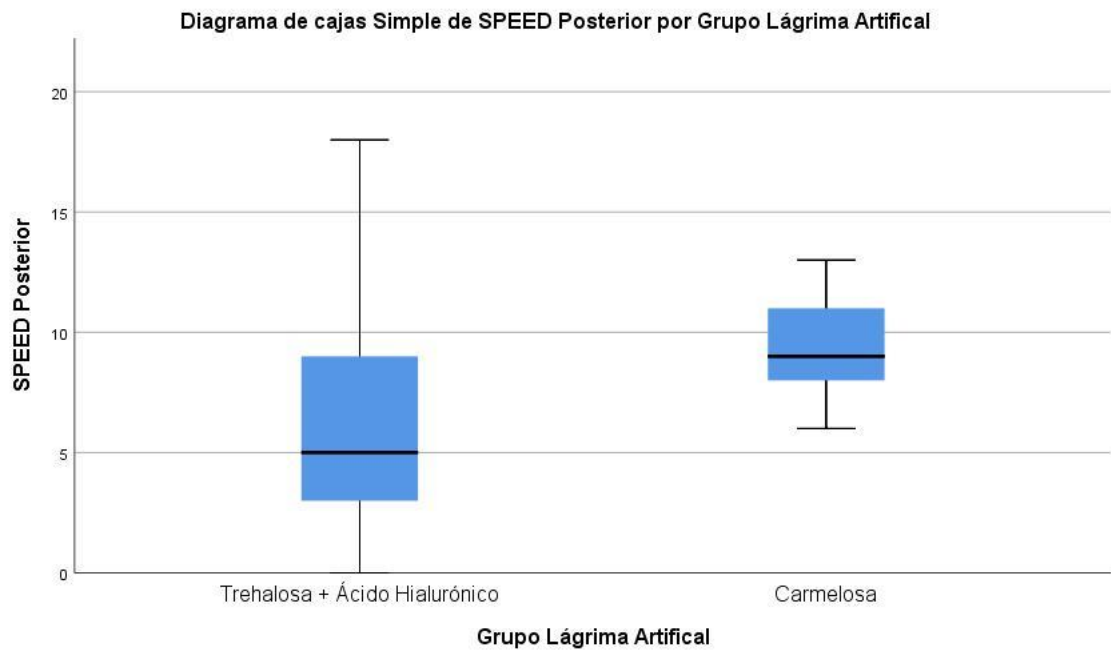
- Schirmer: El grupo trehalosa obtiene una media de 23.73 ± 10.11 milímetros y el grupo carmelosa una media de 21.83 ± 5.89 milímetros. El p valor para esta variable es de 0.135.



- BUT: El grupo trehalosa obtiene una media de 12.95 ± 2.99 segundos y el grupo carmelosa una media de 5.42 ± 1.70 segundos. El p valor para esta variable es menor de 0.001.



- **SPEED:** El grupo trehalosa obtiene una media de 6.70 ± 4.95 puntos y el grupo carmelosa obtiene una media de 9.53 ± 1.93 puntos. El p valor para esta variable es de 0.006.



5. DISCUSIÓN

5.1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Los resultados mostrados anteriormente deben ser analizados. Para ello, utilizamos el p valor.

Este p valor nos ha ido indicando en todas las comparaciones las diferencias estadísticamente significativas y debido a ello podemos destacar varias consecuencias del estudio.

En primer lugar, podemos observar como en la primera comparación, en los pre- tratamientos, no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables del estudio. Pues bien, esto es totalmente razonable debido a que hemos seguido los mismos criterios de inclusión y exclusión para todos los participantes del estudio y los hemos separado aleatoriamente en dos poblaciones, así que todos muestran aproximadamente los mismos resultados en cada variable como se puede comprobar en la tabla que aparece a continuación.

	TREHALOSA	CARMELOSA
EDAD	22 años	22.30 años
NIBUT	5.65 s.	6.03 s.
SCHIRMER	24.25 mm.	22.55 mm.
BUT	4.53 s.	5.18 s.
SPEED	8.80 puntos	9.90 puntos

La segunda comparación se ha realizado del pre- y el post- tratamiento del “grupo tratamiento”, el que ha utilizado las lágrimas artificiales que contienen trehalosa en combinación con las toallitas de limpieza palpebral. En este caso, se muestran diferencias estadísticamente significativas en todas las variables de estudio a excepción de la variable Schirmer.

Que se obtengan diferencias estadísticamente significativas demuestra que ha habido un gran cambio. Para saber si este cambio implica una mejoría o no, observamos los resultados obtenidos en las pruebas tras haber utilizado el tratamiento y los comparamos con los resultados iniciales.

	PRE-	POST-
NIBUT	5.65 s.	12.98 s.
BUT	4.53 s.	12.95 s.

El tiempo de rotura lagrimal, BUT y NIBUT, ha evolucionado desde valores propios de ojo seco a valores normales de rotura lagrimal. Por tanto, aquí podemos afirmar que la combinación de trehalosa y ácido hialurónico es buena para mejorar el tiempo de rotura lagrimal.

Los resultados del cuestionario SPEED también muestran un cambio significativo. Al mirar los valores, los pacientes afirmaron tener menor sensación de ojo seco por lo que obtuvieron una menor puntuación en la prueba. Esto quiere decir que esta lágrima artificial también mejora la sintomatología del ojo seco, aportando al paciente mayor comodidad.

	PRE-	POST-
SPEED	8.80 puntos	6.70 puntos

En cuanto a los resultados de Schirmer, era de esperar que no fuesen estadísticamente significativos puesto que la lágrima artificial de estudio, Thealoz DUO, no pretende aumentar la cantidad lagrimal, sino mejorar la calidad haciendo que se mantenga durante más tiempo en el ojo del paciente. Por tanto, tanto al principio del estudio como al final el paciente presenta la misma cantidad lagrimal, lo que provoca es el aumento del tiempo que ésta tarda en romperse y disminuye los síntomas que muestra el paciente.

Además, al ser ésta una prueba invasiva puede alterar los resultados de la cantidad de lágrima real del paciente dando así resultados sin apenas diferencias.(Stapleton et al., 2017)

	PRE-	POST-
Schirmer	24.25 mm.	23.73 mm.

La tercera comparación es del “grupo control”, el grupo que ha utilizado las lágrimas artificiales que contienen carmelosa en su composición. En este caso, ocurre a la inversa, no se obtienen diferencias estadísticamente significativas en ninguna variable a excepción de la variable Schirmer.

	PRE-	POST-
NIBUT	6.03 s.	6.10 s.
BUT	5.18 s.	5.42 s.
SPEED	9.90 puntos	9.53 puntos

Podemos observar que, con este tratamiento, los pacientes no obtienen mejoría en el tiempo de ruptura lagrimal ni en su sintomatología. Por ello, se puede afirmar que no es efectivo para el tratamiento del ojo seco en nuestra población de estudio.

Para valorar las diferencias estadísticamente significativas obtenidas en la prueba Schirmer, comparamos, como en el anterior caso, los resultados obtenidos en las pruebas preliminares y en las finales. Al hacer dicha comparación se muestra una mejoría estadística en los resultados.

	PRE-	POST-
Schirmer	22.55 mm.	21.83 mm.

Cabe señalar que, la mejoría estadística del Schirmer es una falsa ilusión, puesto que clínicamente la mejoría en esta prueba es menor de 1 milímetro, 0.717 mm. Una mejoría menor de un milímetro en una prueba cuya tira de medida es de 0 – 35 milímetros, es irrelevante. Además, esta mejora puede deberse a un error humano a la hora de observar la medida, ya que todos los pacientes muestran una cantidad de lágrima abundante tanto al principio del tratamiento como al final y un error de entre 0.5 y 1 milímetro al mirar una tira milimétrica impregnada en lágrima es posible.

Por otro lado, la lágrima refleja que se produce con la realización de esta prueba invasiva podría evitarse utilizando anestésico, que es la otra manera de realizar Schirmer, pero no lo podemos hacer así porque necesitamos prescripción médica para la instilación de anestesia.

En la cuarta y última comparación valoramos el post- tratamiento de ambas poblaciones de estudio. En todas las variables se obtienen diferencias estadísticamente significativas menos en el Schirmer.

Volvemos a realizar la comparación de los resultados de las pruebas para saber clínicamente cómo han variado los resultados y a favor de qué grupo ha variado. Por lo que hemos ido analizando anteriormente podemos predecir que será a favor del “grupo tratamiento”.

Comparamos, primero, las pruebas cuyos resultados han obtenido diferencias estadísticamente significativas.

	TREHALOSA	CARMELOSA
NIBUT	12.98 s.	6.10 s.
BUT	12.95 s.	5.42 s.
SPEED	6.70 puntos	9.53 puntos

Todas las diferencias estadísticamente significativas son a favor de la lágrima artificial que contiene trehalosa y ácido hialurónico en su composición. Por tanto, podemos afirmar que, para este estudio, la lágrima artificial llamada “Thealoz DUO” ha obtenido mayor éxito en los ojos de los pacientes que en los ojos de los pacientes que han utilizado el tratamiento con carmelosa.

En cuanto a la variable Schirmer, como ya se ha descrito, no se obtienen diferencias estadísticamente significativas porque todos tenían un buen volumen lagrimal antes y después del tratamiento y las lágrimas artificiales del estudio no tienen ese objetivo.

	TREHALOSA	CARMELOSA
SCHIRMER	23.73 mm.	21.83 mm.

Como ya se explicó en la metodología también tuvimos en cuenta la agudeza visual del paciente para poder observar que con la utilización de las lágrimas artificiales no disminuía. Efectivamente, la visión de los pacientes no ha sido alterada con el tratamiento, siendo siempre igual a 1.0 o superior.

En la anamnesis realizada a los pacientes, los que utilizaban el tratamiento con trehalosa, referían encontrarse más cómodos desde la utilización de las lágrimas artificiales y decían tener menos cansancio ocular al final del día. Además, decían notar los ojos más frescos y tersos desde la utilización de las toallitas palpebrales, sobre todo al despertar, donde la mayoría antes de utilizar el tratamiento referían “dolor de ojos”.

En resumen, el tratamiento “Thealoz DUO” en combinación con la limpieza palpebral con “Lephanet toallitas” es un tratamiento adecuado para optimizar la estabilidad lagrimal en pacientes con ojo seco, mejorar la calidad y no la cantidad lagrimal y aliviar los síntomas que previamente muestre el paciente.

A este mismo punto han llegado los estudios (Fondi et al., 2018) y (Fariselli et al., 2018).

El primer estudio, investiga el beneficio de “Thealoz DUO” en comparación con “Thealoz DUO Gel” en 45 pacientes de entre 20 y 70 años. En común con este estudio encontramos que concluyen que las lágrimas artificiales que tienen trehalosa en su composición provocan un beneficio en signos y síntomas en pacientes de ojo seco. Además, afirman que sus pacientes mejoraron la calidad del sueño con la utilización de estas lágrimas artificiales mientras que en nuestro estudio se afirma que los pacientes mejoran la sintomatología al despertar, pero no en la calidad del sueño puesto que no notaban molestias al dormir.

En cuanto a las diferencias con este estudio encontramos la posología de “Thealoz DUO”; los pacientes de este estudio las utilizaban 3 veces al día y los pacientes de nuestro estudio 2 veces al día. A pesar de haber utilizado en nuestro estudio una menor frecuencia de instilación de la lágrima, hemos obtenido los mismos resultados, así que, se podría intuir que no es necesario más de dos instilaciones de la lágrima artificial al día puesto que no tendrán mayor efecto sobre el ojo seco, aunque sí podría hacer de efecto placebo en referencia a la sintomatología.

En el segundo estudio, se comprueba únicamente el efecto que tiene la combinación de trehalosa con ácido hialurónico sobre el ojo seco de 15 pacientes durante dos meses. Igualmente, concluyen con una mejoría en cuanto a sintomatología y deterioro en la superficie ocular, parámetro que no fue posible estudiar en nuestra investigación puesto que los pacientes no presentaban apenas daño en la superficie ocular.

Por otro lado, existe un estudio (Mateo Orobia et al., 2018) acerca de la combinación de la carmelosa con ácido hialurónico que afirma que existe mejoría en el ojo seco tras la utilización de esta combinación y que puede ser utilizado para todos los grados de severidad de ojo seco. Esto puede ser debido a la acción sinérgica de los componentes más que al efecto de la carmelosa por sí misma. La hidratación que aporta el ácido hialurónico con la mucoadhesividad de la carmelosa puede mejorar el ojo seco, pero si no existiese ese aporte de hidratación, la carmelosa no tendría apenas efecto en el ojo seco, como hemos podido comprobar en nuestra investigación.

Además, existe otro estudio (Diaz-Llopis et al., 2019) que afirma que existe mayor mejoría sintomatológica y mayor reducción de moléculas proinflamatorias en el ojo seco de los pacientes que utilizaron lágrimas artificiales con agua de mar que aquellos que utilizaron las que llevaban carmelosa en su composición.

Con todo esto podemos indicar que la carmelosa por sí sola no tiene efecto sobre los ojos secos mientras que en combinación con algún agente hidratante puede mejorar su efecto.

Aunque se ha obtenido mejores resultados en un grupo que en otro, podemos destacar que en ningún caso han aparecido reacciones adversas al tratamiento.

5.2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al igual que la mayoría de los estudios, éste también ha tenido limitaciones.

En cuanto a las pruebas realizadas encontramos una limitación con respecto a la toma de medida de la cantidad lagrimal del paciente, puesto que al principio se iba a utilizar tiras de rojo fenol, pero por falta de disponibilidad se realizó Schirmer, que es más invasivo que el rojo fenol y puede provocar la salida de más lágrima refleja.

Otra limitación de este estudio es la presencia de una población de estudio pequeña, 60 pacientes, y poco tiempo para llevarlo a cabo, cuatro meses en realizar el estudio completo incluyendo la búsqueda de pacientes, toma de medidas, tener el tratamiento, entregarlo a los pacientes, que lo utilicen durante dos meses, repetir las medidas y realizar la memoria.

Dos variables iniciales de nuestro estudio eran medir la hiperemia palpebral y medir la tinción corneal. Ambas variables han sido excluidas de la investigación debido a que los pacientes no mostraban hiperemia palpebral suficiente como para notar un cambio tras la utilización del tratamiento y no mostraban ningún signo de tinción corneal.

5.3. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Partiendo de este estudio se podrían realizar numerosas investigaciones.

En primer lugar, las investigaciones deberían ser de mayor duración en el tiempo (años) y con una población de estudio mucho más grande.

Además, al tener una población grande podríamos dividir en sectores a la población por edades, por gravedad de ojo seco, por uso de lentes de contacto, por cirugías oculares previas, etc.

En cuanto a las cirugías oculares, también podría estudiarse la efectividad post – operatoria que tendría la trehalosa ya que los pacientes con cirugías oculares sufren sequedad y molestias oculares.

Por último, podría llevarse a cabo en los centros públicos sanitarios de pueblos y ciudades, de tal manera que, además de tener una gran población de estudio, permita a las personas con menores posibilidades económicas poder tratar sus ojos a bajo coste.

6. CONCLUSIÓN

La trehalosa es un buen componente de las lágrimas artificiales para la mejora de la estabilidad lagrimal y la mejora de la sintomatología del ojo seco.

El ácido hialurónico presenta una función hidratante, que junto con la trehalosa provocan una acción sinérgica excelente en el tratamiento del ojo seco.

“Thealoz DUO” ha tenido éxito entre los pacientes que han utilizado dicho tratamiento, pero debido a su alto coste la mayoría de ellos han dejado de utilizarlo al finalizar el estudio. Por ello, proponemos que puedan ser recetados por los centros públicos de salud a menor precio.

7. BIBLIOGRAFÍA

Aparicio Hernández-Lastras MJ, Córdoba BM, Autillo AB, Valdés CC. Oftalmología. Med Clin (Barc) 2005;124:36-8. doi:10.1157/13072646.

Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. Ocul Surf 2017;15:438-510. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.011.

Conde AR, Tejón M. Ojo seco. Ojo lloroso. Gaceta 2008:1141-8.

Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocul Surf 2017;15:276-83. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.008.

Diaz-Llopis M, Pinazo-Duran MD, Diaz-Guiñón L, Rahhal-Ortuño M, Perez-Ramos M, Bosch R, et al. <p>A randomized multicenter study comparing seawater washes and carmellose artificial tears eyedrops in the treatment of dry eye syndrome</p>. Clin Ophthalmol 2019;Volume 13:483-90. doi:10.2147/opth.s185409.

Dougan L, Tych KM, Hughes ML. ARTICLE TYPE A single molecule approach to investigate the role of hydrogen bond strength on protein mechanical compliance and unfolding history. Soft Matter 2014:1-11. doi:10.1039/b000000x.

Efron N. Efron Grading Scales. Contact Lens Complicat., 2010, p. 5.

Fariselli C, Giannaccare G, Fresina M, Versura P. Trehalose/hyaluronate eyedrop effects on ocular surface inflammatory markers and mucin expression in dry eye patients. Clin Ophthalmol 2018;12:1293-300. doi:10.2147/OPHTH.S174290.

Fondi K, Wozniak PA, Schmidl D, Bata AM, Witkowska KJ, Popa-Cherecheanu A, et al. Effect of Hyaluronic Acid/Trehalose in Two Different Formulations on Signs and Symptoms in Patients with Moderate to Severe Dry Eye Disease. J Ophthalmol 2018;2018. doi:10.1155/2018/4691417.

Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. Surv Ophthalmol 1977;22:69-87. doi:10.1016/0039-6257(77)90087-X.

Irastorza X, Manager P. Costs of poor OSH – Towards an EU-28 estimate. Eur Agency Saf Heal Work 2014;18:53-60.

Lee R, Yeo S, Aung HT, Tong L. Agreement of noninvasive tear break-up time measurement between tomye RT-7000 auto refractor-keratometer and oculus keratograph 5M. Clin

Ophthalmol 2016;10:1785-90. doi:10.2147/OPTH.S110180.

Lee WB, Mannis MJ. Historical Concepts of Ocular Surface Disease. Ocul Surf Dis Cornea, Conjunctiva Tear Film 2013;3-10. doi:10.1016/b978-1-4557-2876-3.00001-8.

Luyckx J, Baudouin C. Trehalose: An intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. Clin Ophthalmol 2011;5:577-81. doi:10.2147/OPTH.S18827.

Lyu Y, Zeng X, Li F, Zhao S. Contact Lens and Anterior Eye The effect of the duration of diabetes on dry eye and corneal nerves 2019. doi:10.1016/j.clae.2019.02.011.

Mateo Orobia AJ, Saa J, Lorenzo AO, Herreras JM. Combination of hyaluronic acid, carmellose, and osmoprotectants for the treatment of dry eye disease. Clin Ophthalmol 2018;12:453-61. doi:10.2147/OPTH.S157853.

McCulley JP, Shine W. A compositional based model for the tear film lipid layer. Trans Am Ophthalmol Soc 1997;95:79-88; discussion 88-93.

Rootman DS, Ku JYF, Yeung SN. Ocular Surface Disease: Surgical Management. Ocul Surf Dis Cornea, Conjunctiva Tear Film 2013:293-308. doi:10.1016/B978-1-4557-2876-3.00036-5.

Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. Ocul Surf 2017;15:334-65. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.003.

Wagner RS. Smartphones, Video Display Terminals, and Dry Eye Disease in Children. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2014;51:76-76. doi:10.3928/01913913-20140220-02.

Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. Ocul Surf 2017;15:366-403. doi:10.1016/j.jtos.2017.03.006.

Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. Ocul Surf 2017;15:539-74. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.001.

Wright P, Vogel R. Slow-release artificial tear inserts in the treatment of dry eyes resulting from the oculomucocutaneous syndrome. Br J Ophthalmol 1983;67:393-7. doi:10.1136/bjo.67.6.393.

8. ANEXOS

CUESTIONARIO SOBRE OJO SECO **SPEED™**

Nombre: _____ Fecha: ___/___/___ Sex: M F (Circle) DOB: ___/___/___

Responda a las siguientes preguntas marcando la casilla que mejor represente su respuesta. Seleccione solo una respuesta para cada pregunta.

1. Señale el tipo de SÍNTOMAS que experimenta y cuándo aparecen:

Síntomas	En esta visita		En las últimas 72 horas		En los últimos 3 meses	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Sequedad, aspereza o picazón						
Dolor o irritación						
Ardor o lagrimeo						
Fatiga ocular						

2. Señale la FRECUENCIA de sus síntomas utilizando la lista de valoración a continuación:

Síntomas	0	1	2	3
Sequedad, aspereza o picazón				
Dolor o irritación				
Ardor o lagrimeo				
Fatiga ocular				

0 = Nunca 1 = A veces 2 = A menudo 3 = Constantemente

3. Señale la GRAVEDAD de sus síntomas utilizando la lista de valoración a continuación:

Síntomas	0	1	2	3	4
Sequedad, aspereza o picazón					
Dolor o irritación					
Ardor o lagrimeo					
Fatiga ocular					

- 0 = Sin problemas
- 1 = Tolerable: no perfecto, pero no me causa molestia
- 2 = Incómodo: irritante, pero no interfiere con mi vida cotidiana
- 3 = Molesto: irritante e interfiere con mi vida cotidiana
- 4 = Insoportable: no puedo realizar mis tareas cotidianas

4. ¿Utiliza gotas para la lubricación de los ojos? SÍ NO Si es así, ¿con qué frecuencia? _____



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted ha sido invitado(a) a participar en el estudio llamado “Eficacia la trehalosa en el ojo seco” que será llevado a cabo en la facultad de Farmacia (Sevilla), concretamente en los gabinetes de optometría de esta.

Este estudio servirá para realizar un trabajo de fin de grado de la estudiante de óptica y optometría Lydia Ballesteros Durán, tutelado por el Profesor Sustituto Interino D. José María Sánchez González y co-tutelado por la Profesora Interina Dña. Marta de la Concepción García Romera.

Se incluirán en el estudio a personas de entre 19 y 26 años, no usuarios habituales de lentes de contacto ya sean amétropes o emétropes. Se excluirán aquellas personas que no cumplan los criterios de inclusión.

En el estudio, para el que usted es voluntario(a), la alumna le hará una serie de pruebas para saber si usted tiene ojo seco. Las pruebas son: AV, medida de la hiperemia del margen palpebral, BUT, BUT no invasivo, medida de la tinción corneal y Schirmer. Ninguna de ellas supondrá un riesgo para su persona.

En el caso de usted padecer “síndrome de ojo seco” se le administrará un tratamiento a base de lágrimas artificiales durante dos meses que mejorarán su sintomatología. Este tratamiento será facilitado gratuitamente a usted por parte del estudio.

En caso de que usted experimente algún efecto que pueda considerarse adverso, suspenda el tratamiento y comuníquelo a las personas encargadas del estudio.

Toda la información o datos que puedan identificar al paciente serán manejados confidencialmente. Solamente tendrán acceso a los datos los miembros del equipo de investigación. No se divulgará ninguna información de usted durante la investigación. Cuando los resultados sean publicados o se discutan en conferencias científicas, no se incluirá información que pueda revelar su identidad. Toda divulgación de la información obtenida se realizará con fines científicos.

Asimismo, usted tiene derecho a retirarse del estudio en cualquier momento y sin necesidad de dar explicaciones.

Por la presente, asegura que ha leído, se le ha dado información, entiende y acepta todos los términos del presente consentimiento informado.

Nombre y apellidos: _____

Firma: _____

Fecha: _____

*En caso de cualquier duda puede contactar mediante email con la alumna (lydbaldur@us.es) o con el tutor (jsanchez80@us.es).

FICHA DE PACIENTE



NOMBRE: _____

EDAD: _____ PROFESIÓN: _____

FECHA DE EXAMEN: _____

EMÉTROPE AMÉTROPE

AV sin corrección	OD	
	OI	

Gafas	OD	
	OI	

AV con corrección	OD	
	OI	

PRUEBAS DE LÁGRIMA:

	OD	OI
Menisco lagrimal		
BUT		
BUT No Invasivo		
Schirmer/ Hilo rojo fenol		
Tinciones		

OBSERVACIONES:

OJO SECO: SÍ NO

Thealoz Duo

ES Protección, hidratación y lubricación del ojo para el tratamiento de la sequedad ocular moderada o grave
Envase ABAK® - Sin conservantes.

COMPOSICIÓN:

Trehalosa.....3g
 Hialuronato de sodio.....0,15g
 Cloruro de sodio, trometamol, ácido clorhídrico, agua para inyectables.....hasta 100ml

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE:

Laboratoires THEA - 12 rue Louis Blériot
 63017 Clermont-Ferrand - Cedex 2
 Francia

INDICACIONES:

THEALOZ DUO contiene una solución para administrar en el ojo o sobre las lentes de contacto. THEALOZ DUO está indicado en caso de molestia, escozor o irritación del ojo. Dichos síntomas pueden estar causados por

factores externos como el viento, el humo, la contaminación, el polvo, una exposición a condiciones climáticas soleadas o frías, calefacción, aire acondicionado, viajes en avión, trabajo continuado delante de una pantalla de ordenador...

Al no contener conservantes, THEALOZ DUO garantiza el respeto total de los tejidos oculares, de modo que puede utilizarse también en caso de llevar lentes de contacto, sean del tipo que sean. Proporciona un confort inmediato que dura todo el día.

PROPIEDADES:

THEALOZ DUO es una solución oftálmica acuosa estéril, sin conservantes, hipotónica y con pH neutro. Sus ingredientes principales son la trehalosa, un disacárido presente en numerosas plantas y animales, y el hialuronato de sodio, un polisacárido presente de manera natural en el ojo.

Las características fisicoquímicas de la trehalosa le proporcionan propiedades protectoras, antioxidantes e hidratantes. Por esos motivos, resulta un elemento esencial en el mecanismo

antibiótico observado en determinados microorganismos (un estado metabólico latente que les permite sobrevivir a estados de deshidratación extrema).

La trehalosa también presenta propiedades que permiten la protección y estabilización de las membranas celulares, evitando la alteración de las proteínas y el deterioro de los lípidos, así como propiedades antioxidantes.

El hialuronato de sodio es un polisacárido natural presente en el ojo humano, con propiedades de retención de agua únicas. Su considerable capacidad de retención de

agua resulta en una hidratación y lubricación accentuadas de la superficie corneal. Asimismo, sus propiedades bioadhesivas permiten una mayor adherencia del producto a la superficie ocular, lo cual proporciona un alivio de larga duración y acorta el tiempo de curación del epitelio corneal.

Así, y gracias a su combinación única de trehalosa e hialuronato de sodio, THEALOZ DUO proporciona protección, hidratación y lubricación de la superficie ocular durante

 Lea las instrucciones de uso

un largo periodo de tiempo y con un confort máximo.

Para obtener la mayor tolerancia, THEALOZ DUO es una solución sin conservantes, gracias al envase multidosis ABAK®. Este innovador sistema patentado permite administrar gotas oculares a través de una membrana filtrante de 0,2 µm, lo cual evita toda contaminación bacteriana de la solución. Así, la solución está protegida y puede utilizarse hasta 3 meses tras la apertura del envase.

ADVERTENCIAS PARTICULARES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:

- No utilizar si es usted alérgico a alguno de los ingredientes.
 - No dejar que la punta del envase entre en contacto con el ojo.
 - No inyectar, no ingerir.
 - No utilice el producto si el anillo de seguridad está dañado.
- MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

INTERACCIONES:

Deberá dejarse un intervalo mínimo de 10 minutos entre la aplicación de dos productos oculares distintos

CÓMO UTILIZAR ESTE PRODUCTO

MÉTODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

APLICACIÓN OCULAR

- Lávese las manos meticulosamente antes de utilizar este producto,
- Evite que la punta del envase entre en contacto con los ojos o los párpados, en particular si piensa que podría tener una infección ocular,
- Tire con cuidado del párpado inferior hacia abajo, mire hacia arriba e instile una gota de producto en el saco conjuntival.
- Vuelva a cerrar el envase después de utilizarlo.

POSOLOGÍA:

1 gota en cada ojo, entre 4 y 6 veces al día
 THEALOZ DUO puede utilizarse con las lentes de contacto puestas.

EFFECTOS SECUNDARIOS NO DESEADOS Y DESAGRADABLES (REACCIONES ADVERSAS):
 Raros casos de irritación ocular moderada.

ALMACENAMIENTO DEL PRODUCTO:

No conservar un envase abierto durante más de 3 meses.

Conservar el producto a una temperatura inferior a 25°C.

NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE CADUCIDAD INDICADA CLARAMENTE EN LA CMA.

La fecha de caducidad corresponde al producto en un envase intacto y almacenado correctamente.

No utilice el producto si el envase está deteriorado.

ACTUALIZACIÓN DE LAS INSTRUCCIONES:

02/2013

STERILE A  CE 0459

Lephanet

Uso previsto:

HIGIENE PALPEBRAL

LEPHANET está indicado para la higiene diaria de los párpados, y en especial:

- En caso de pieles, párpados u ojos sensibles
- Para eliminar el polvo, el polen y las secreciones de los párpados. Puede formar parte del cuidado habitual en caso de alergia o infección ocular
- En caso de inflamación o infección de los párpados, como blefaritis, disfunción de las glándulas de Meibomio, orzuelos o chalazión. Estas afecciones pueden causar síntomas de ojo seco como picor, sensación de arenilla, dolor o enrojecimiento ocular
- Cuando es necesario limpiar los párpados antes de un procedimiento oftálmico, como inyecciones terapéuticas en el ojo (inyecciones intravítreas), cirugía láser ocular (LASIK o PRK) y cirugía de catarata. Gracias a su buena tolerabilidad, LEPHANET también puede utilizarse después de la cirugía, según las indicaciones del médico u oftalmólogo.

LEPHANET mantiene los párpados limpios a la vez que respeta la piel alrededor de los ojos y su flora bacteriana natural.

Antes de la cirugía ocular, utilizar **dos veces al día** durante 5 días o siguiendo las indicaciones de su médico o farmacéutico. En los demás casos, utilizar **dos veces al día** por la mañana y por la noche durante 3 semanas y, a partir de entonces, una vez al día durante 3 meses o siguiendo las indicaciones de su médico o farmacéutico. Algunas afecciones palpebrales son crónicas, por lo que puede ser necesario continuar con la higiene de los párpados a largo plazo.

No precisa aclarado después de su uso.

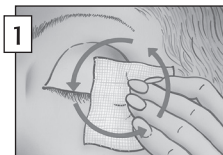
LEPHANET puede utilizarse en niños a partir de 3 meses.

El producto se ha testado bajo control oftalmológico.

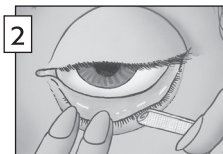
Si utiliza lentes de contacto: debe retirarlas antes de usar LEPHANET.

Modo de empleo:

1. Higiene de párpados y pestañas:
Abra el sobre y despliegue la toallita. Con el ojo cerrado, aplique con suavidad la toallita sobre los párpados y la base de las pestañas. Efectúe un suave masaje en los párpados realizando movimientos circulares para eliminar costras, secreciones o maquillaje.



2. Higiene del borde palpebral:
Frente a un espejo, abra el párpado tirando suavemente de las pestañas hacia abajo. Enrolle la toallita y frote suavemente el borde palpebral.



Repita la operación en el ojo contrario usando una toallita nueva.

Precauciones de uso y advertencias:

Solo para uso cutáneo, no aplicar directamente en los ojos. No lo utilice si es alérgico a cualquiera de los componentes.

LEPHANET es un producto estéril, **para un solo uso**.

No reutilice las toallitas, ya que su eficacia puede verse reducida y puede aumentar el riesgo de infección.

No utilice la toallita si el sobre está abierto o dañado.

El color de la toallita (loción) puede variar. Esto se debe a los extractos vegetales naturales y es normal.

Si los síntomas empeoran, deje de usar LEPHANET y póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

No utilice el producto después de la fecha de caducidad indicada en la caja y en el sobre. La fecha de caducidad hace referencia al producto dentro del envase intacto y correctamente conservado.

Las toallitas usadas deben tirarse a la basura.

Conservar el producto entre 8 °C y 25 °C.

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Posibles efectos adversos:

Se han notificado los siguientes acontecimientos adversos con LEPHANET: sensación de quemazón o picor durante algunos minutos tras su uso, enrojecimiento o hinchazón de los párpados, reacciones alérgicas.

Descripción del producto:

Toallita estéril, impregnada con una loción. Contenido de la loción: capriiloiglicina, hialuronato sódico, PEG 8, poloxámero 184, polisorbato 20, propilenglicol, extracto de hidrocotilo (propilenglicol, extracto de *Centella asiatica* y agua), complejo seborregulador sin conservantes (propilenglicol, extracto de raíz de *Iris florentina*, sulfato de zinc, PPG-5 Ceteth 20 y retinol palmitato [vitamina A], alcohol y agua), PEG 6 glicéridos caprílicos/cápricos (caprilocaprato de macrogol-6-glicerol), fosfato dipotásico, hidróxido de sodio, dihidrógeno fosfato de potasio, agua purificada.

Fecha de revisión las instrucciones de uso:

Febrero de 2016

Comercializado por:

Laboratorios THEA S.A
C/ Enric Granados
nº 86-88, 2ª planta
08008 Barcelona



Fabricante:

Laboratoires THEA

12, rue Louis Blériot

63017 Clermont-Ferrand Cedex 2

Francia



Conservar entre 8 °C y 25 °C



No reutilizar



No utilizar si el envase (sobre) está dañado

STERILE R

Esterilización por irradiación



Consultar las instrucciones de uso



Precaución



Fecha de caducidad

LOT

Número de lote

CE 0459