

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



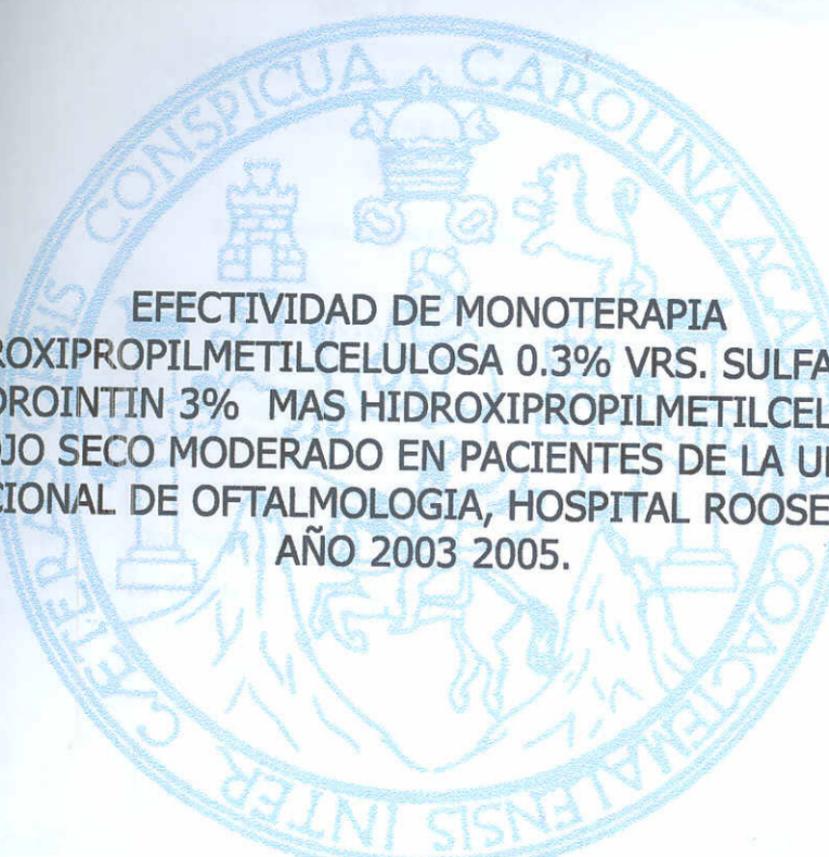
EFFECTIVIDAD DE MONOTERAPIA  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 0.3% VRS. SULFATO D  
CONDROINTIN 3% MAS HIDROXIPROPILMETILCELULOS  
EN OJO SECO MODERADO EN PACIENTES DE LA UNIDA  
NACIONAL DE OFTALMOLOGIA, HOSPITAL ROOSEVELT  
AÑO 2003-2005.

DRA. LESLIE JEANETH JOAQUÍN CASTILLO

Tesis

Presentada ante las autoridades de la Facultad de Ciencias  
Médicas-/Maestría en Oftalmología.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a crown on top, flanked by two lions. The shield is supported by two figures. The text "UNIVERSITAS CONSPICUA CAROLINA ACAD" is written along the top arc, and "SANTAEFERENSIS INTER OCACTIMAENSIS INTER" along the bottom arc.

EFFECTIVIDAD DE MONOTERAPIA  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 0.3% VRS. SULFATO DE  
CONDROINTIN 3% MAS HIDROXIPROPILMETILCELULOSA  
EN OJO SECO MODERADO EN PACIENTES DE LA UNIDAD  
NACIONAL DE OFTALMOLOGIA, HOSPITAL ROOSEVELT.  
AÑO 2003 2005.

DRA. LESLIE JEANETH JOAQUÍN CASTILLO

Tesis

Presentada ante las autoridades de la Facultad de Ciencias  
Médicas-/Maestría en Oftalmología



**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**FASE IV**

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
 UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: **Leslie Jeaneth Joaquín Castillo**

Carné Universitario No.: **100010792**

Ha presentado, para su EXAMEN PRIVADO DE TESIS, previo a optar al título de Maestría en Oftalmología, el trabajo de tesis titulado: "Efectividad de monoterapia hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% vrs. sulfato de condroitin 3% más hidroxipropilmetilcelulosa en ojo seco moderado en pacientes de la Unidad de Oftalmología, Hospital Roosevelt. Año 2003 - 2005".

Que fue asesorado: **Dr. Carlos Manuel Portocarrero Herrera**

Y revisado por: **Dra. Cristina Martínez**

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la presente **ORDEN DE IMPRESIÓN**.

Guatemala, 12 de febrero 2007

**Dr. Carlos Manuel Portocarrero**  
 Coordinador de Maestría en Oftalmología  
 Hospital Roosevelt



**Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas**  
 Coordinador General  
 Programa de Especialidades Médicas



**Dr. Carlos Humberto Escobar Juárez**  
 Director Fase IV



**Dr. Jesús Arnulfo Ochoa Leizaola**  
 Decano  
 Facultad de Ciencias Médicas



lamo



Unidad  
Nacional de  
Oftalmología

Guatemala, 18 de Diciembre de 2006

Doctor  
Luis Ruiz  
Coordinador General de Especialidades Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente.

Distinguido Doctor Ruiz:

Atentamente le informo que en calidad de Asesor de la tesis de la Dra. LESLIE JEANETH JOAQUIN CASTILLO, he leído y aprobado el informe final de la misma.

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente,

Dr. Carlos Manuel Portocarrero  
Coordinador de Post Grado de Oftalmología  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Unidad Nacional de Oftalmología  
Hospital Roosevelt

CMP/II  
cc. Dr. Carlos Sánchez  
Coordinador General de Post-Grado  
Hospital Roosevelt  
file



Guatemala, 18 de Diciembre de 2006

Doctor  
Luis Ruiz  
Coordinador General de Especialidades Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente.

Distinguido Doctor Ruiz:

Atentamente le informo que en calidad de revisor de la tesis de la Dra. LESLIE JEANETH JOAQUIN CASTILLO, he leído y aprobado el informe final de la misma.

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente,

Dra. Cristina Martínez  
Jefe de la Clínica de Segmento Anterior  
Unidad Nacional de Oftalmología  
Hospital Roosevelt

CMP/vf  
cc. Dr. Carlos Sánchez  
Coordinador General de Post-Grado  
Hospital Roosevelt  
File

# INDICE DE CONTENIDOS

No. páginas

• Resumen	02
• Introducción	04
• Antecedentes	06
• Objetivos	20
• Material y Método	21
▪ El tipo de estudio	21
▪ Población	22
▪ Selección y tamaño de la muestra	22
▪ Unidad de análisis	22
▪ Criterios de inclusión	22
▪ Criterios de exclusión	22
▪ Variables estudiadas	24
▪ Instrumentos utilizados para la recolección De información	30
▪ Procedimientos para la recolección datos	30
▪ Aspectos éticos de la investigación	30
▪ Procedimientos de análisis de datos	32
• Resultados	36
• Discusión	56
• Conclusiones	58
• Recomendaciones	59
• Referencias	60
• Anexos	65
▪ Anexo 1: boleta recolección datos	65
▪ Anexo 2: consentimiento informado	67

## INDICE DE TABLAS

	No. páginas
Tabla No. 1 Distribución de Sexo de los pacientes que recibieron tratamiento de Ojo seco Moderado.	36
Tabla No. 2 Resultados del Test de Schirmer II	37
Tabla No. 3 Distribución de sexo de los pacientes que mejoraron en el Test de Schirmer II.	38
Tabla No. 4 Resultados del Tiempo de Rompimiento de lágrima.	39
Tabla No. 5 Distribución de sexo de los pacientes que mejoraron en el tiempo de rompimiento de lágrima.	40
Tabla No. 6 Resultados de tinción con flurosceína.	41
Tabla No. 7 Distribución de sexo de los pacientes que mejoraron en tinción con flurosceína.	42
Tabla No. 8 Resultados de la sensación de arena.	43

No. páginas

Tabla No. 9 Distribución de sexo de los pacientes que mejoraron en sensación de arena.	44
Tabla No. 10 Resultados de la molestia a la luz.	45
Tabla No. 11 Distribución de sexo de los pacientes que mejoraron en molestias a la luz.	46
Tabla No. 12 Resultados de prurito.	47
Tabla No. 13 Distribución de sexo de los pacientes que mejoraron en prurito.	48

## INDICE DE GRAFICAS

	No. páginas
Grafica No. 1— Distribución de sexo entre grupo de pacientes.	49
Grafica No. 2— Resultados del Test de Schirmer II	50
Grafica No. 3— Resultados del tiempo de rompimiento de lágrima.	51
Grafica No. 4— Resultados de tinción con flurosceína.	52
Grafica No. 5— Resultados de la sensación de arena.	53
Grafica No. 6— Resultados de la molestia a la luz.	54
Grafica No. 7— Resultados de prurito.	55

## RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo general:

◆ Determinar la efectividad tanto clínica como sintomatológica de la utilización de hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% contra la utilización de sulfato de condroitín al 3% combinado con hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% en el tratamiento de ojo seco moderado.

Los objetivos específicos fueron:

◆ Determinar la mejoría sintomática de ojo seco moderado a través de la utilización de monoterapia de hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% versus la terapia combinada de sulfato de condroitín al 3% más hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3%.

◆ Determinar el grado de reepitelización de la superficie corneal en ojo seco moderado con la utilización de monoterapia versus terapia combinada.

◆ Determinar los efectos adversos ocasionados por la utilización de monoterapia versus terapia combinada en el tratamiento de ojo seco moderado.

La Metodología empleada. Ensayo Clínico Controlado Aleatorio. 72 pacientes con ojo seco moderado, comprendidos entre 40 y 70 años que asistieron al departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt.

Se dividieron los pacientes en dos grupos: Grupo A 36 pacientes (recibieron monoterapia con hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% y el otro Grupo B 36 pacientes (recibieron terapia combinada hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% más sulfato de condroitín al 3%).

Se les evaluó cada 2 semanas durante 8 semanas, los siguientes parámetros: Schirmer II, BUT, Tinción con Fluoresceína, Sensación de Arena, Fotofobia y prurito.

La aplicación de la terapia de sulfato de condroitín más hidroxipropilmetilcelulosa 0.3%, no sólo alivia la sintomatología lubricando la superficie corneal sino también ayuda a la reepitelización, con dosificaciones menores. Esto podría ser una alternativa para el tratamiento de ojo seco moderado y permitiría dar un tratamiento integral a esta patología que implica problemas de lubricación así como defectos epiteliales. (3)

El presente trabajo pretendió determinar la efectividad de la monoterapia de hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% contra la terapia combinada de sulfato de condroitín más hidroxipropilmetilcelulosa.

Siendo la finalidad del estudio conocer y aplicar en un futuro el tratamiento más adecuado para ojo seco moderado que no sólo lubrique sino que ayude a reepitelizar, disminuyendo las molestias. Permitiendo disminuir la morbilidad y patologías asociadas a los pacientes que asisten al departamento de oftalmología del Hospital Roosevelt.

Los principales resultados del estudio fueron:

- ☞ La terapia combinada demostró ser estadísticamente significativo (P < 0.05) para el aspecto clínico (test de schirmer, BUT y tinción con fluoresceína).
- ☞ La terapia combinada presentó mejoría sintomática (sensación de arena, prurito y fotofobia). Fue ésta mejoría estadísticamente significativa (P < 0.05).

## ANTECEDENTES

Ojo seco es la denominación que describe varias enfermedades clínicas; todas ellas tienen en común la alteración de la película lagrimal preocular que causa una enfermedad de la superficie ocular. Quedan alterados el volumen de lágrimas, su composición y otros factores hidrodinámicos. Deficiencias en una o varias de las tres capas de la película lagrimal conllevan una inestabilidad lagrimal que es necesario identificar para aplicar la terapia más adecuada según el estado específico de la deficiencia lagrimal.(1)

La prevalencia aparente de ojo seco variará según el uso de síntomas, de indicios, o de ambos. Por ejemplo, en la evaluación ocular de Salisbury (Salisbury Eye Evaluation-SEE) de un grupo de pacientes sintomáticos. Sólo uno de cada seis tuvo un resultado bajo en la prueba de Schirmer, uno de cada siete presentaba tinción con el rosa de Bengala, y sólo uno de cada cuatro presentaba ambos signos clínicos de ojo seco. En el grupo de ojo seco sintomático estudiado por Linn et al., el 80% presentó un tiempo de ruptura lagrimal corto, el 63% tuvo un resultado bajo en la prueba de Schirmer y el 63% tuvo una disfunción de la glándula de Meibomio.(39,40)

La película lagrimal está compuesta por 3 capas, la más interna es la mucosa producida por las células caliciformes, la capa intermedia es la acuosa propiamente dicha, que secreta la glándula lagrimal principal y accesoria; y la capa más externa oleosa producida por las glándulas de meibomio. Esta última impide la evaporación de la lágrima, manteniendo la humedad necesaria en la superficie ocular. Además la lágrima presenta un contenido en proteínas, enzimas e inmunoglobulinas, sustancias fundamentales contra determinadas enfermedades e infecciones que sufren los ojos cuando disminuyen estos componentes.(1,4,30)

Mishima et al, la producción de lágrimas en circunstancias normales es de 1.2 ul/min y según Scherz et al, puede estar entre 0.6 – 1.1 ul/min de 0.09 ul/min (7.8%) y en el ojo seco es aproximadamente el 47.5% de producción y el 78% de la lágrima se evapora. (27,28,32.)

El Ojo Seco se puede clasificar en tres grados (Murabe 1988). (32)

#### GRADO 1; ojo seco leve

El paciente expresa habitualmente sintomatología de sequedad ocular (picor, escozor, sensación de arenilla, quemazón) y el test de Schirmer 9mm, BUT 7 segundos, no tinción corneal. (32)

#### GRADO 2; ojo seco moderado

El paciente se queja de síntomas de sequedad ocular frecuentemente. Presentando lesiones de superficie reversible.

Tinción corneal con flurosceína de 1 cuadrante, el Test de Schirmer 7 mm y tiempo de rompimiento de la lágrima (BUT) disminuido a 4 segundos. (32)

Además presenta dificultad al abrir los ojos al despertar por las mañanas, sensación de arena en los ojos, quemazón, hormigueo, fotofobia, crisis de visión borrosa. Esta crisis de visión borrosa se puede confundir con amaurosis fugax. (30).

## GRADO 3; ojo seco severo

Lo característico es la presencia de lesiones corneales y conjuntivales persistentes que empeoran a leucoma, neovascularización corneal, simblefaron. (32)

El ojo seco severo era el único que se conocía hasta a mediados del siglo pasado, el grado 2 se empezó a conocer hace poco más de un siglo con el uso de la lámpara de hendidura, tinciones vitales, test de Schirmer. El grado 1 hace más o menos medio siglo, era confundido con conjuntivitis infecciosas y alérgicas crónicas. (30,33)

En nuestro trabajo de investigación utilizaremos la clasificación de acuerdo a severidad que lo divide en 3 grados; utilizando tinción de Flurosceína, test de Schirmer, tiempo de ruptura de la película lagrimal. (17,30).

### Pruebas clínicas de Ojo Seco Moderado

Medidas de la secreción lagrimal

**Test de Schirmer,** Se realiza colocando un papel filtro tipo Whatman No. 41 de 35 por 5 mm doblados en los últimos 5 mm hacia el fórnix inferior ya sea nasal o temporal. El paciente puede permanecer o no con los ojos abiertos durante los 5 minutos que dura el examen. En el test de secreción basal se utiliza anestesia tópica, se espera 2 minutos para colocar el papel filtro, hay una fase inicial de humectación rápida que dura de 1 a 2 minutos, por lo general es debido al remanente de lágrima que quedó en el lago lagrimal y una fase más lenta en los siguientes 3 minutos.

Los valores normales son 15mm de humectación con anestesia después de 5 minutos. (31)

Estudios realizados en 1988 mostraron que los pacientes con test de Schirmer bajos, presentaron mayor alivio sintomático en un 40% utilizando una preparación combinada de ácido hialúronico y sulfato de condroitín; en comparación a la aplicación única de lagrimas artificiales.<sup>(8)</sup>

La secreción basal tiene claras variaciones etarias. Se inicia ya durante los últimos meses del embarazo, los niños prematuros, aunque menor que los nacidos a término ya la presentan (Kästner 1957). El máximo de secreción lagrimal se tiene en las 3 primeras décadas de la vida. Y después disminuye paulatinamente. En la siguiente tabla se ven los resultados en 8 grupos etarios, por décadas, de 20 individuos normales en cada grupo, con tiras de papel de filtro de 50+5 mm.<sup>(31)</sup>

Edad (años)	Prueba de Schirmer(mm)
1-10	42,0
11-20	44,3
21-30	43,9
31-40	35,1
41-50	24,7
51-60	17,4
61-70	8,7
71-80	4,3

La hiposecreción del anciano no es tan grande como a primera vista pudiera parecer, pues se debe en parte a que la prueba de Schirmer no mide sólo la secreción basal, sino que se añade un componente reflejo por la irritación del papel sobre la conjuntiva; este reflejo es muy pobre en el viejo, por tener una acusada hipostesia corneal y conjuntival.<sup>(34,35)</sup>

### Determinación de la estabilidad lagrimal

Tiempo de ruptura de la película lagrimal con flurosceína. El tiempo en segundos transcurrido entre el último parpadeo hasta la aparición del primer punto de sequedad (pérdida de la uniformidad de la flurosceína) después de instalar flurosceína tópica sobre la superficie ocular, se denomina tiempo de ruptura de la película lagrimal. Es una medida de la estabilidad de la interfase película lagrimal – superficie ocular. Son normales las cifras de 10 o más segundos.<sup>(5)</sup>

### Determinación de la integridad de la película lagrimal

El test con flurosceína es la prueba clínica más útil y debe de formar parte de toda exploración de ojo seco.

La flurosceína tiñe áreas de células enfermas (desepitelizadas).

Se coloca en el fornix inferior una tira de flurosceína, y se le pide al paciente que parpadee varias veces y mueva los ojos. Se espera 20 segundos. Se coloca la luz de azul de cobalto en la lámpara de hendidura y se examina la córnea. Se evalúan las áreas teñidas por cuadrantes, con un máximo de 9 cuadrantes.<sup>(31)</sup>

Para nuestro trabajo de investigación utilizaremos la clasificación que divide al ojo seco en 3 grados; utilizando tinción con flurosceína, test de Schirmer, tiempo de ruptura de la película lagrimal.

Grado	But	Test Schirmer	Flurosceína
Severo	3 segundos	4 mm	3 cuadrantes
<b>Moderado</b>	<b>4 segundos</b>	<b>7mm</b>	<b>2 cuadrantes</b>
Leve	7 segundos	9mm	1 cuadrante o ausencia

## DIAGNÓSTICO DEL OJO SECO MODERADO

### Historia clínica

Para determinar si un paciente padece de ojo seco debe realizarse una anamnesia y una exploración clínica en profundidad y completar el estudio con pruebas clínicas.

Los pacientes con ojo seco tienen síntomas particulares y definibles, los más frecuentes son: sensación de cuerpo extraño, quemazón y fotofobia. Los pacientes utilizan a menudo el término sequedad para describir su situación, pero les resulta difícil definir con exactitud que significa.

Es preciso clasificar o puntuar los síntomas de alguna manera. Una escala sencilla: ausente (0), poco (1+), regular (2+) y mucho (3+). Se permite al paciente puntuar la intensidad de sus diversos síntomas y se utiliza esta puntuación en las siguientes visitas para evaluar la mejoría o el empeoramiento. Se define como ausente; desaparición total de sintomatología de ojo seco.

- Poco; sí el paciente refiere síntomas ocasionales durante el día, pero no le impide realizar sus actividades normales durante el día.
- Regular; le dificulta realizar sus actividades normales en condiciones de stress ocular (viento, ambiente seco). Y al menos 50% del día se queja de síntomas.
- Mucho; no puede realizar sus actividades normales y se queja de síntomas más de la mitad del día.

Definición de los síntomas del paciente con Ojo Seco Moderado <sup>(30)</sup>

Síntomas referidos	Descripción
Sensación de cuerpo extraño	Sensación de arena o tierra en los ojos
Quemazón	Sensación de jabón o shampoo en los ojos
Fotofobia	La luz resulta molesta
Escozor o picazón	Sensación de comezón o picazón
Punzada o picadura picadura	Sensación similar a la de un mosquito
Visión borrosa	Visión nublada, empañada

Es preciso preguntar si ha utilizado medicamentos (lubricantes artificiales) si ha notado mejoría. Preguntar si le han colocado tapones temporales de colágeno.

En caso afirmativo registra si los síntomas mejoraron y si se produjo epifora.(39) También preguntar tratamiento sistémico asociado. Ya que muchos de ellos afecta la producción de lágrimas (antihistamínicos, antidepresivos, anticolinérgico, diuréticos).

## TRATAMIENTO DEL OJO SECO MODERADO

El tratamiento del ojo seco conlleva las dificultades y frustraciones que entraña tratar una enfermedad crónica. Para que el tratamiento de un proceso crónico como el ojo seco es necesario que el paciente y el médico establezcan una relación de confianza y explicarle claramente la naturaleza de la enfermedad y las alternativas del tratamiento. (18,19)

Existe un tratamiento coadyuvante del ojo seco; evitar corrientes del aire (ventilador eléctrico), evitar polución ambiental. (20)

### Lágrimas artificiales <sup>(24)</sup>

Las lagrimas artificiales tratan de reproducir las características biofísicas, bioquímicas y biológicas de las lágrimas naturales, y ocasionalmente de modificarlas para mejorar el estado de la superficie epitelial dañada.(37)

Las características biofísicas, tratan de conseguir principalmente 3 aspectos: osmolaridad, tensoactividad y viscosidad.(7)

La osmolaridad de la lágrima natural es de 300 miliosmoles/litro al segregarse y de 305-310 mOsm/L cuando está formando el lago lagrimal. Esta osmolaridad depende mayoritariamente de su componente salino.

Desde Mastman et al 1961 sabemos que la osmolaridad de la lágrima del paciente con ojo seco está aumentada y frecuentemente es superior a 320 mOsm/L. En consecuencia se trata de que los colirios de lágrimas artificiales sea de la misma osmolaridad con la lágrima (305 mOsm/L, isosmóticos con lo sangre (290 mOsm/L) o francamente hipoosmóticos.(7,8)

La hipoosmolaridad baja de 75 ó 100 mOsm/L resulta irritante para la superficie ocular. El agua destilada (0mOsm/L) irrita, pica y enrojece la conjuntiva.(11)

La tensión superficial de la lágrima natural a 32°C (que es la temperatura de la película lagrimal precorneal) es de 38-40 dinas/cm. Debido a esta baja tenso actividad (la del agua a igual temperatura es 70-85 dinas/cm.), la lágrima se extiende sobre el epitelio de la superficie ocular sana. Las lágrimas artificiales tratan de rebajar la tensión superficial de su excipiente acuoso para hacerse más extensibles. Esto lo consiguen con surfactantes sintéticos no iónicos (como polivinilalcohol, polivinilpirrolidona, poloxameros, tiloxapol), o iónicos (aniónicos como el carcomer y otros derivados del ácido poliacrílico, y catiónicos como los preservantes cloruro de benzalconio y cetrimida). (24)

La viscosidad (fuerza de fricción interna entra las moléculas de un fluido) y lubricidad (fuerza de deslizamiento de dos superficies sólidas entre las que se interpone un fluido de baja viscosidad) son importantes para que la lágrima artificial no abandone el mar lagrimal y para que los párpados se deslicen fácilmente sobre la superficie ocular. La viscosidad de la lágrima natural a 32.33°C es de 9 millipoises (mP). Los colirios son algo hiperviscosos (10-20 mp), lo que es beneficioso cuando actúan como substitutivos lagrimales.

Los colirios son algo hiperviscosos se retienen mejor en el mar lagrimal, pero forman grumos que dificultan la visión y además son malos lubricantes para el parpadeo. (24)

La composición química trata de reproducir con sustancias poco degradables y no tóxicas las características biofísicas y algunas biológicas. (7,8)

En las lágrimas artificiales estas sustancias son:

- Agua: el agua es el 98.3% de la lágrima natural, y el 97% - 99% de las lágrimas artificiales.
- Sales: cloruro sódico, cloruro potásico, bicarbonato, fosfato sódico, etc.
- Mono y disacáridos: sucrosa, dextrosa, manitol.
- Polisacáridos celulósicos: hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o hypromelosa, carboximetilcelulosa o carmellosa.
- Polisacáridos glucósidos: dextrano.
- Mucopolisacáridos: hialuronato sódico, condroitinsulfato sódico
- Polímeros de vinilo: polivinilalcohol, polivinilpirrolidona, derivados del ácido poliacrílico como el carcomer.
- Polímeros del polietilenglicol: macrogoles, polaxámeros, plurónicos.
- Lípidos y ceras: lanolina, lecitina, parafina (vaselina o petrolatum)..(7,8)

Las características biológicas son las que aportan nutrientes, vitaminas, enzimas, citoquinas, etc. Que influyen sobre el metabolismo de la superficie ocular, especialmente sobre el epitelio corneal y conjuntival. El principal nutriente de la lágrima natural y de las lágrimas artificiales es el agua.

Algunos componentes osmolares como el potasio y el bicarbonato sódico tienen también una importante función en el metabolismo epitelial. Las vitaminas A, E, y el dexpanthenol aportan un claro beneficio metabólico en la superficie ocular. Factores de crecimiento, como el VGF ya están incluidos en algunas lágrimas artificiales.

El péptido RGD (con arginina, glicina, y ácido aspártico) favorece la adherencia del epitelio corneal, etc. (24)

De especial importancia son los preservantes añadidos a las lágrimas artificiales para destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos ocasionales. Los más usados son el cloruro de benzalconio, adetato sódico, timerosal, clorubutanol, ácido bórico, poliqueternium y los parabenos. Los preservantes alteran el epitelio de la superficie ocular, especialmente el cloruro de benzalconio, por lo que si deben instilarse lágrimas artificiales más de 4 veces diarias es conveniente usar lágrimas monodosis sin preservantes.<sup>(30)</sup>

#### Hidroxipropilmetilcelulosa

Es un polisacárido que sustituye los componentes de la lagrima permitiendo mejor lubricación a la superficie ocular. Siendo éste polisacárido útil para tratar los síntomas de sequedad ocular ya que La hidroxipropilmetilcelulosa reemplaza a los componentes necesarios en la lágrima para aliviar la irritación ocular.

Tiene la propiedad de humectación y puede combinarse con las propias lagrimas naturales logrando un alivio más gradual y completo.<sup>(30)</sup>

### Sulfato de Condroitín<sup>(33)</sup>

Obtenido por un proceso único de ultrapurificación que garantiza el mantenimiento de sus propiedades físico-químicas.

Es altamente hidrofílico, debido a su carga aniónica y su peso molecular. Por lo tanto se asocia fácilmente a las proteínas y actúa como soporte elástico y duro de los filamentos proteicos para formar un sistema de polímeros similares a la goma reforzada. El sulfato de condroitín se encuentra en la córnea y en los huesos.

Éste actúa normalmente en la córnea de la siguiente forma:

- Como soporte elástico de su estructura
- Promueve la regeneración de fibronectina, que contribuye para la adhesión del epitelio corneano recién formado, lo cual sustituye el lesionado o destruido.
- Interviene en el refuerzo del sistema inmunológico de la córnea
- Altamente hidrofílico; retiene elementos importantes como sodio, potasio y calcio.
- En la córnea, el sulfato de condroitín representa de 25 a 40% del total de glicosaminoglicanos.
- Al actuar como antioxidante, protege las membranas de las células, evitando la oxidación de los lípidos.
- En las lesiones de la córnea, promueve su restauración estimulando la producción del componente estructural fibronectina.
- Conserva la transparencia de la córnea por mantener una concentración normal de oxígeno. <sup>(33)</sup>

### Hialuronato de Sodio<sup>(34)</sup>

Es un glicosaminoglucano hidrosoluble, encontrado en los tejidos de la piel, en los vasos sanguíneos, vítreo, humor acuoso, etc.

El hialuronato es usado como protector corneal o sustituto de la lágrima, debido a sus propiedades de formar una capa espesa sobre la córnea

- Tiene como característica combinarse con grandes cantidades de agua y formar un gel de gran fuerza iónica.
- Debido a su fuerza iónica el hialuronato de sodio forma una red sobre la superficie corneal y restaura las conexiones entre las células del epitelio de la córnea y entre éste y la película lacrimonal precorneal.
- Aumenta la estabilidad de la película lacrimonal precorneal y la secreción de grasas de las células caliciformes.
- Reproduce las propiedades plásticas de la lágrima natural en el párpado por disminuir el espesor de la capa cuando los ojos están abiertos y aumentar tal espesor cuando están cerrados.
- Contribuye para la cura de las lesiones corneales, reestableciendo la transparencia y la hidratación de la córnea, mejorando la cantidad y la calidad de las lágrimas.

La combinación de sulfato de condroitín y ácido hialurónico es utilizado para el tratamiento del ojo seco y auxiliar en la ayuda de la reepitelización corneal.

Por ello se emplea en el presente estudio, ya que ofrece ventajas terapéuticas debido al alto índice de afinidad con la superficie corneal, comparado a todos los polímeros.

Debido a su estructura casi idéntica a la mucina de la película lacrimonal, incluyendo su índice de refracción, pH y tensión superficial. Esta combinación permite mayor tiempo de permanencia en el ojo seco en comparación al de los celulósicos. (33,34)

Diferentes estudios demuestran que la combinación de éstos glicosaminoglucanos aumentan la viscosidad y prolongación del tiempo de ruptura de la película lacrimonal en contraste con lágrimas artificiales que contienen polivinil alcohol precisamente por el preservante (cloruro de benzalconio) <sup>(33,34)</sup>.

## OBJETIVOS

### GENERAL

Determinar la efectividad tanto clínica como sintomatológica de la utilización de hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% contra la utilización de sulfato de condroitín al 3% combinado con hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% en el tratamiento de ojo seco moderado.

### ESPECIFICOS

Determinar la mejoría sintomática de ojo seco moderado a través de la utilización de monoterapia de hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% versus la terapia combinada de sulfato de condroitín al 3% más hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3%..

Determinar el grado de reepitelización de la superficie corneal en ojo seco moderado con la utilización de monoterapia versus terapia combinada.

Determinar los efectos adversos ocasionados por la utilización de monoterapia versus terapia combinada en el tratamiento de ojo seco moderado.

## METODOLOGÍA

### Tipo de estudio

Ensayo clínico controlado aleatorio

Se evaluó y diagnosticó, a los pacientes con ojo seco moderado por los residentes 1, 2, 3 de la Unidad Nacional de Oftalmología en las clínicas de Segmento Anterior y General.

Se tendrá una caja con los papelitos con los números 1 y 2 que corresponden al tratamiento que se le iniciará al paciente. De tal manera que se asignará de la siguiente forma:

Tratamiento 1=A hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3%.

Tratamiento 2=B hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% más sulfato de condroitín al 3%.

Posteriormente el médico examinador tomó un papelito al azar y asignó el tratamiento que se le administró al paciente. Y lo anotó en la hoja de seguimiento. (Únicamente el número)

La terapéutica se aplicó por el periodo de 8 semanas con cita cada 2 semanas y fue evaluado por médico residente que desconocía el tratamiento que el paciente estaba utilizando.

### Población

Se estudió todos los pacientes masculinos o femeninos, comprendidos en el grupo etareo de 40 y 70 años; que asistieron a la clínica de segmento anterior y general durante los meses de enero a octubre del año 2005 con diagnóstico de ojo seco moderado.

### Universo

Los pacientes diagnosticados con ojo seco de la Unidad Nacional de Oftalmología en el año 2001.

## Selección y tamaño de la Muestra

Se basará en la siguiente fórmula

$$n = \frac{(z\alpha + z\beta)^2 \times \delta d^2}{d^2}$$

d = desviación estándar de las diferencias

$\alpha$  = error tipo I, asociado con  $\mu_0$  (hipótesis nula).

$\beta$  = error tipo II, asociado con  $\mu_1$  (hipótesis alterna).

n = magnitud de la diferencia promedio a detectar.

Si d = 15            y  $\delta d = 25$              $n = \frac{(1.96 \times 1.65)^2 \times (25)^2}{(15)^2}$

$$n = \frac{13.0321 \times 625}{225}$$

$$n = 0.05793 \times 625$$

(36 pacientes por cada grupo)

$$n = 36 \text{ pacientes}$$

## Sujeto de estudio

El paciente con diagnóstico de Ojo Seco Moderado que consulta a la Unidad Nacional de Oftalmología que recibieron monoterapia con hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% y los que recibieron terapia combinada con hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% más sulfato de condroitín al 3%.

## Criterios de Inclusión

- Masculino o femenino
- Edad comprendida entre 40 y 70 años
- Ojo Seco Moderado
- Pacientes con o sin enfermedades de base

## Criterios de Exclusión

- Todo paciente con ojo seco moderado que tenga tratamiento sistémico por ésta patología.
- Paciente con cirugías oculares previas.
- Paciente con retraso mental
- Pacientes con deformidades palpebrales

- Enfermedades oculares externas, conjuntivitis, leucoma, quemaduras químicas, pénfigo, obstrucción de vias lagrimales.

## **HIPOTESIS NULA**

No existe diferencia entre la efectividad (clínica y/o sintomática) de la monoterapia de hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% y la terapia combinada de sulfato de condroitín a 3% más hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% en ojo seco moderado.

## **HIPOTESIS ALTERNA**

El tratamiento de ojo seco moderado es más efectivo con la terapia de hidroxipropilmetilcelulosa más sulfato de condroitín que la monoterapia de hidroxipropilmetilcelulosa en un 85%.

Operacionalización de Variables (ver cuadro)

Variable		Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medida
Efectividad	Reepitelización	Restauración de la integridad del epitelio	Con la aplicación de flurosceína con anestesia sobre la superficie ocular, se observará en la lámpara de hendidura con la luz de cobalto las área de tinción corneal. Se tomará como criterio de inclusión la tinción de 2 o más cuadrantes. Dividiendo la córnea en 9 cuadrantes. La efectividad será la disminución de tinción en un cuadrante como mínimo al final de las 8 semanas de tratamiento	Nominal	Si mejoró con la disminución de tinción con flurosceína en un cuadrante como mínimo

Variable		Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medida
Efectividad	BUT Tiempo del rompimiento de la lágrima	El tiempo en segundos transcurridos entre el último parpadeo hasta la aparición del primer punto de sequedad después de instalar flurosceína tópica sobre la superficie ocular.	Se coloca flurosceína en el fornix inferior y luego se observará en la lámpara de hendidura con la luz de cobalto y se medirá en segundos la aparición del punto de sequedad. La mejoría será el aumento de BUT mayor de 4 segundos al final de las 8 semanas de tratamiento.	Nominal	Si mejoró El aumento de BUT mayor de 4 segundos.  No mejoró

Variable		Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medida
Efectividad	Schirmer tipo II	Es la prueba que permite evaluar la producción de lágrima	Se realizó colocando un papel filtro (tiras de Schirmer) por 5 minutos en el fornix inferior ya sea nasal o temporal. Previa aplicación de anestesia tópica. El paciente permanece con los ojos cerrados durante el examen. La mejoría será el aumento de la producción de lágrima mayor a 7 mm al final de 8 semanas de tratamiento	Nominal	Si mejoró Con el aumento de producción de lágrima mayor a 7 mm.  No mejoró

Variable	Efectos Adversos	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	
	Sintomas	Sensación de cuerpo extraño referido por el paciente.  Fotofobia (malestar, irritabilidad con la luz) referida por el paciente  Prurito referido por el paciente	Sensación de arena o tierra.  Sensación de que la luz molesta, irritabilidad.  Sensación de picazón.  La mejoría para los 3 síntomas será la desaparición de los mismos al final de las 8 semanas de tratamiento	Nominal  Nominal  Nominal	Si mejoró La desaparición de los síntomas.  No mejoró  Si mejoró La desaparición de los síntomas.  No mejoró  Si mejoró La desaparición de los síntomas.  No mejoró
		Reacción adversa medicamentosa que aparece con	Ardor, ojo rojo, dolor que aparezcan inmediatamente o en cualquier	Nominal	Si presentó Cuál. No presentó

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medida
Monoterapia con lágrimas artificiales	Colirio que reproduce los componentes y propiedades de las lágrimas naturales	Aplicación tópica Lágrimas artificiales compuesta por hidroxipropilmetilcelulosa Al 0.3% con el conservante Polyquad de la casa médica Alcon aplicando una gota cada 4 horas por 8 semanas	Nominal	Si utilizó 1 gota cada 4 horas. No utilizó
Terapia combinada lágrimas artificiales más sulfato de condroitín	Sulfato de condroitín, protector corneal o sustituto de lágrima que contribuye para la adhesión del epitelio sustituyendo áreas de desepitelización corneal	Aplicación tópica de hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% con el conservante polyquad de Alcon. Esperando 10 minutos se aplica una gota de sulfato de condroitín al 3% con el conservante sorbato de potasio. Aplicando una gota cada 6 horas por 8 semanas	Nominal	Si utilizó 1 gota cada 6 horas. No utilizó

## Instrumentos a Utilizar para Recolectar y Registrar la Información

Procedimiento para la recolección de la información

El paciente fue evaluado en la consulta externa de la Unidad Nacional de Oftalmología por los residentes que estuvieron rotando por la clínica de Segmento Anterior y General, se seleccionó solo los pacientes que cumplieron con los criterios de ojo seco moderado, previa autorización verbal y por escrito del paciente. Se examinó y apuntó los datos obtenidos según la ficha oftalmológica sugerida por el investigador (anexo 1). La cual estuvo en disposición de los residentes que rotaron por las clínicas de segmento anterior y general. Dicha ficha fue archivada en un folder.

Una vez seleccionados los pacientes, el cual fue un ensayo clínico controlado aleatorio. Se inició el tratamiento tópico que fue escogido aleatorio por sorteo, se tuvo en una caja de cartón con las letras A y B; que corresponden al tipo de tratamiento A, (hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% 1 gota cada 4 horas) y el tratamiento B, (hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% 1 gota cada 6 horas más el sulfato de condroitín al 3% 1 gota cada 6 horas). Dicho tratamiento se le proporcionó al paciente.

El paciente asistió a la consulta cada 2 semanas por 8 semanas. La primera consulta fue el día de inicio del tratamiento, se le evaluó los siguientes parámetros; los cuales los realizó el médico residente.

- Test de Schirmer II, el cual se realizó de la siguiente forma: Se instiló una gota de anestesia tópica luego se limpió el residuo de la gota y se esperó 2 minutos y se colocó un papel filtro tipo Whatman No 41 de 35 por 5mm doblados en los últimos 5 mm hacia dentro en el fornix inferior temporal sin anestesia tópica por 5 minutos. El valor normal es 10 mm de humectación en 5 minutos. Este test se hizo cada vez que el paciente asistía a la consulta cada 2 semanas hasta completar las 8 semanas del estudio.

- Test de rompimiento de la película lagrimal

Tras instilar flurosceína tópica con anestesia tópica sobre la superficie ocular, se observó en la lámpara de hendidura con la luz de cobalto el tiempo en segundos trascurridos entre el último parpadeo hasta la aparición del primer punto de sequedad en la córnea. Se registró el promedio de 3 mediciones. Se realizó este test cada 2 semanas cuando el paciente asistía a la consulta hasta completar las 8 semanas del estudio.

- Test de integridad de la película lagrimal

Tras instalar flurosceína con anestesia tópica sobre la superficie ocular, se observó en la lámpara de hendidura con la luz de cobalto la existencia de tinción corneal que se midió de acuerdo a la afectación de cuadrantes de la cornea. La cual se dividió en 9 cuadrantes. Se realizó cada 2 semanas cuando el paciente asistía a la consulta hasta completar las 8 semanas del estudio.

Después que se realizó el examen físico se explicó al paciente el problema que padece y se le invitó a participar en el estudio libremente, explicando en que consistía el estudio. Posteriormente autorizaban firmando el consentimiento informado.

Posterior se determinó el tratamiento a recibir se le daba la receta del medicamento y cita 2 semanas después.

Se le realizó el examen físico antes explicado en cada cita.

Ningún participante se ausentó por más de 2 semanas consecutivas, tampoco hubo pacientes que no cumplieron con la aplicación del medicamento o por decisión propia cambiaran el medicamento o agregaran otro medicamento.

Por lo que no se retiró a nadie del estudio.

Plan de análisis de resultados

Para la tabulación de datos se tomó como base los formularios para la recolección de datos y con los resultados obtenidos se creó tablas para el análisis, para el procesamiento se utilizó equipo computacional, empleando el programa EPIINFO 6 para ingreso y análisis de datos y Excel XP para tabulación y grafico de ellos. Para la prueba de comprobación de hipótesis se hizo una tabla de doble entrada y se aplicó Chi Cuadrado ( $X^2$ ).

$$X^2 = \frac{\text{Sumatoria}(\text{frecuencia observada} - \text{FREC esperada})^2}{\text{Frecuencia Esperada}}$$

Para la prueba estadística de hipótesis que involucren datos numéricos ( $H_0$ ,  $H_03$ ) se utilizó la prueba estadística de valor Z.

$$Z = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{\frac{p_1q_1 + p_2q_2}{n_1 n_2}}}$$

Z= valor estadístico que viene a aceptar o rechazar una hipótesis alterna estadística.

- n= número de sujetos en cada grupo (1 y 2)
- p1= proporción estimada con el atributo de 1
- p2= proporción estimada con el atributo de 2
- q1= 1-p1
- q2= 1-p2

## Interpretación de resultados

Se interpretó en base a los objetivos e hipótesis planteadas, revisando las teorías conocidas de los resultados. Si el valor Z obtenido es mayor al valor de Z esperado, entonces se rechazará la hipótesis nula. Lo mismo aplica para Chi, si el valor Chi obtenido es mayor al valor Chi tabular (3.84) esperado se rechazará la hipótesis nula.

### Aspecto Ético

#### Consentimiento Informado

Se le invitó al paciente a participar en un estudio denominado Efectividad de monoterapia vrs. Terapia combinada en el tratamiento de Ojo Seco.

#### Antecedentes y Propósito del Estudio

El ojo seco es la alteración de la película lagrimal que motiva el daño en la superficie interpalpebral suficiente para producir molestias y disconfort ocular. El propósito de este estudio fue evaluar, comparando los dos tratamientos, tanto el sulfato de condroitín como hidroxipropilmetilcelulosa ambos han sido utilizados en varios estudios como tratamiento coadyuvante del ojo seco, teniendo muy buenos resultados.

#### Diseño del estudio

Este estudio se llevó a cabo durante el año 2003- 2005 en el que participaron un total de 72 personas mayores de 40 años, siendo cada una de ellas evaluadas durante 8 semanas; siendo necesario que si acepta colaborar asista a sus citas programadas y esté dispuesto a permitir las evaluaciones oculares. El tratamiento que se realizó fue asignado al azar. rojo, edema palpebral, sensación de cuerpo extraño, epifora, que no sienta mejoría. Por lo que se retirará inmediatamente del estudio.

### Responsabilidad

Es importante mencionarle que se solicita que usted sea puntual. En sus citas y cumplir con las recomendaciones que se expliquen. Y si no cumple con ello puede ser excluido del estudio, es decir ya no podrá continuar participando.

### Molestias o Efectos Adversos

Se le explicó que son mínimas las complicaciones del tratamiento que al contrario durante el estudio tiene la oportunidad de experimentar mejoría del ojo seco con respecto a los parámetros a estudiar. Pero dentro de las molestias de encuentran hipersensibilidad a los preservantes o sustancia activa. Ojo ¿Recibirá algún beneficio?

Este estudio servirá para poder establecer cual método de tratamiento es más beneficioso para usted o para otros pacientes, siendo por ello un beneficio que podría tenerlo si padeciese de nuevo de esta lesión.

### Participación Voluntaria

Debido a que se solicita su participación voluntaria, usted puede negarse a participar o salirse de él en cualquier momento que lo desee y se le garantiza que usted seguirá recibiendo la atención especializada y esmerada que usted amerite y requiera, sin ningún temor que será rechazado por ello, ya que tiene el derecho de respetarse su opinión; Se le explicará al paciente la utilidad del estudio no se obligará a que participe en el y podrá retirarse cuando lo desee.

### Publicidad y Confidencialidad

Los resultados que se obtengan serán publicados únicamente con fines científicos de aprendizaje y evaluación sobre mejor tratamiento para los pacientes, en ningún momento se utilizará el nombre, su firma o ningún dato que se haya proporcionado. Todos los datos quedarán en estricta confidencialidad, es decir sólo el personal involucrado en el estudio sabrá de su participación, por lo que no hay riesgo de que sus datos sean utilizados con el fin de causarle daño.

## RESULTADOS

**EFFECTIVIDAD DE MONOTERAPIA  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 0.3% VRS.  
SULFATO DE CONDROINTIN 3% MAS  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA EN OJO SECO  
MODERADO EN PACIENTES DE LA UNIDAD  
NACIONAL DE OFTALMOLOGIA, HOSPITAL  
ROOSEVELT. AÑO 2003 2005.**

**Tabla No.1**

Distribución de Sexo entre grupo de pacientes que recibieron tratamiento para ojo seco moderado

GRUPOS	Masculino	Femenino	TOTAL
A	23	13	36
B	26	10	36
TOTAL	49	23	72

Fuente: Boleta de recolección de Datos

Monoterapia: Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3%  
Terapia combinada: Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% más Sulfato de  
Coindroitin 3%

**Tabla No.2**

Resultado del Test de Schirmer II

Grupos*	Schirmer II		TOTAL
	Si Mejoró	No Mejoró	
A	21	15	36
B	33	3	36
TOTAL	54	18	72

Fuente: Boleta de Recolección de Datos  
Grupo\* A Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3%  
B Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% más Sulfato

Coindroitin 3%  
58.33% con Monoterapia mejoró vrs. 91.66% con terapia Combinada  
mejoró aumentando Schirmer a mas de 7 mm.

**Tabla No. 3**

Distribución de Sexo de los pacientes que Mejoraron en el Test de Schirmer II

GRUPOS	Masculino	Femenino	TOTAL
A	19	2	21
B	20	13	33
TOTAL	39	15	54

Fuente: Boleta de Recolección de Datos

Grupo\* A Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3%

B Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% más Sulfato Coindrintin 3%

**Tabla No.4**

Resultado del Tiempo de Rompimiento de Lágrima

Grupos	BUT Si Mejoró	BUT No Mejoró	TOTAL
A	23	13	36
B	35	1	36
TOTAL	58	14	7

Fuente: Boleta de Recolección de Datos

Grupo\* A Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3%

B Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% más Sulfato Coindrintin 3%

63.88% con Monoterapia mejoró vrs. 97.22% con terapia Combinada mejoró aumentando BUT a más de 4 segundos.

**Tabla No. 5**

Distribución de Sexo de los pacientes que Mejoraron en el Tiempo de Rompimiento de Lágrima

GRUPOS	Masculino	Femenino	TOTAL
A	18	5	23
B	24	11	35
TOTAL	42	16	58

Fuente: Boleta de Recolección de Datos

Grupo\* A Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3%

B Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% más Sulfato Coindrintin 3%

**Tabla No.6**

Resultado de Tinción con Flurosceína

	T.Flurosceina	T.Flurosceina	
Grupos	Si Mejoró	No Mejoró	TOTAL
A	26	10	36
B	33	3	36
TOTAL	59	13	72

Fuente: Boleta de Recolección de Datos

Grupo\* A Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3%

B Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% más Sulfato

Coindrintin 3%

72% con Monoterapia mejoró vs. 91.66% con terapia Combinada mejoró no presentó tinción corneal.

**Tabla No. 7**

Distribución de Sexo de los pacientes que Mejoraron en Tinción con Flurosceína

GRUPO	Masculino	Femenino	TOTAL
A	19	7	26
B	23	10	33
TOTAL	42	17	59

Fuente

Boleta de Recolección de Datos

Grupo\* A Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3%

B Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% más Sulfato de condroitín al 3%

**Tabla No.8**

Resultado de la Sensación de Arena

	Sens.Arena	Sens.Arena	
Grupos	Si Mejoró	No Mejoró	TOTAL
A	23	13	36
B	34	2 3	6
TOTAL	57	1	72

Fuente: Boleta de Recolección de Datos

Grupo\* A Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3%

B Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% más Sulfato

Coindroitin 3%

63.88% con Monoterapia mejoró vrs. 94.44% con terapia Combinada mejoró no presentó sensación de arena.

**Tabla No. 9**

Distribución de Sexo de los pacientes que Mejoraron en Sensación de Arena

GRUPOS	Masculino	Femenino	TOTAL
A	15	8	23
B	21	13	34
TOTAL	41	22	57

Fuente: Boleta de Recolección de Datos

Grupo\* A Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3%

B Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% más Sulfato Coindrointin 3%

**Tabla No.10**

Resultado de Molestia a la Luz

Grupos	Fotofobia	Fotofobia	TOTAL
	Si Mejoró	No Mejoró	
A	26	10	36
B	34	2	36
TOTAL	60	9	72

Fuente: Boleta de Recolección de Datos

Grupo\* A Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3%

B Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% más Sulfato Coindrointin 3%

72.22% con Monoterapia mejoró vrs. 95% con terapia

Combinada mejoró no presentó fotofobia

**Tabla No. 11**

Distribución de Sexo de los pacientes que Mejoraron en Molestias a la Luz

GRUPOS	Masculino	Femenino	TOTAL
A	19	7	26
B	23	11	34
TOTAL	44	19	60

Fuente: Boleta de Recolección de Datos

Grupo\* A Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3%

B Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% más Sulfato Coindrintin 3%

**Tabla No. 12**  
Resultado de Prurito

	Picazón	Picazón	
Grupos	Si Mejoró	No Mejoró	TOTAL
A	26	10	36
B	34	2	36
TOTAL	60	9	72

Fuente: Boleta de Recolección de Datos

Grupo\* A Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3%

B Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% más Sulfato Coindrintin 3%

72.22% con Monoterapia mejoró vrs. 95% con terapia Combinada mejoró no presentó Picazón

**Tabla No. 13**

Distribución de Sexo de los pacientes que Mejoraron en Prurito

GRUPOS	Masculino	Femenino	TOTAL
A	19	7	26
B	23	11	34
TOTAL	44	19	60

Fuente: Boleta de Recolección de Datos

Grupo\* A Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3%

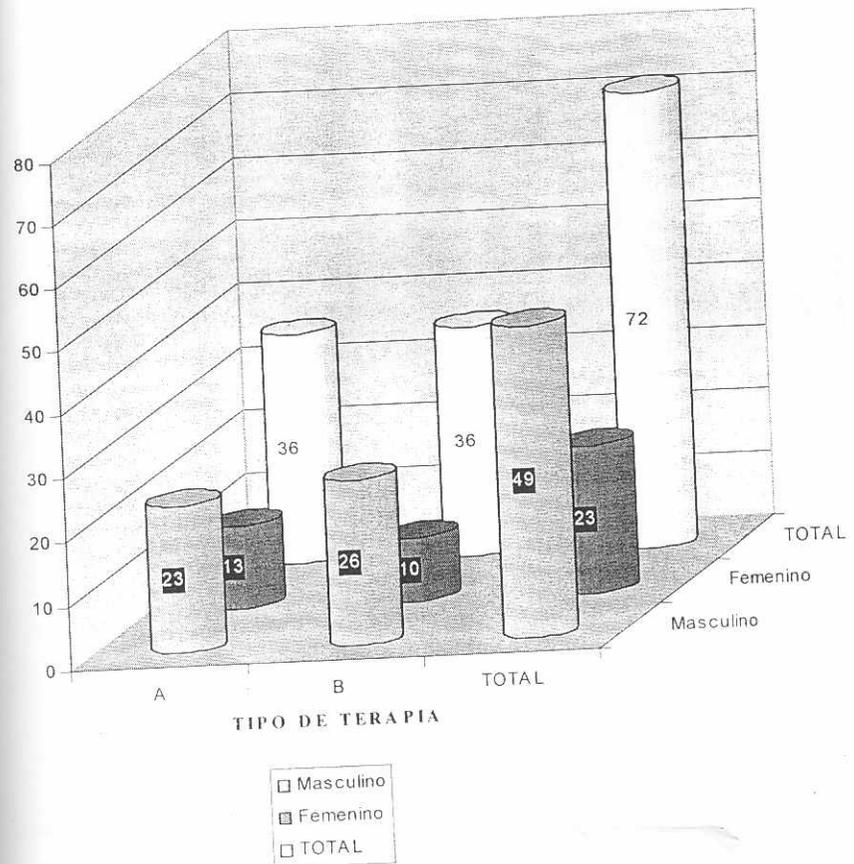
B Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% más Sulfato Coindroitin 3%  
72.22% con Monoterapia mejoró vs. 95% con terapia  
Combinada mejoró no presentó Picazón

## GRAFICAS

**GRAFICO NO. 1**

Distribución de Sexo entre grupo de pacientes que recibieron tratamiento de Ojo Seco Moderado

### DISTRIBUCION POR SEXO

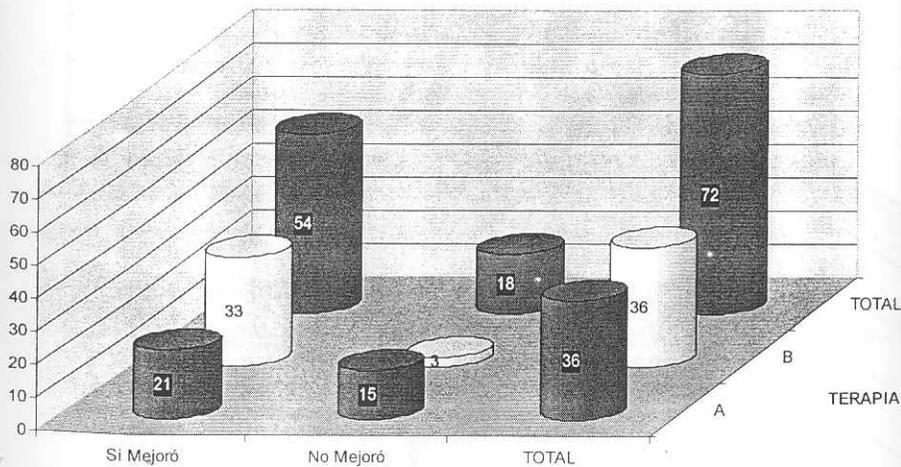


Fuente: Tabla No.1

## GRAFICO No. 2

Resultado del Test de Schirmer II

### RESULTADOS SHIRMER II

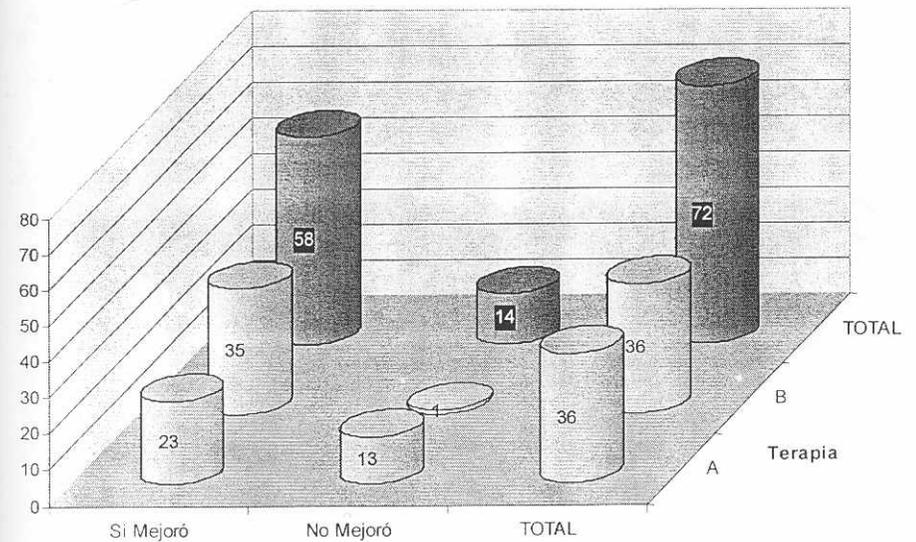


Fuente: Tabla No. 2

## GRAFICO No. 3

Resultado del Tiempo de Rompimiento de Lágrima

### RESULTADOS DE BUT

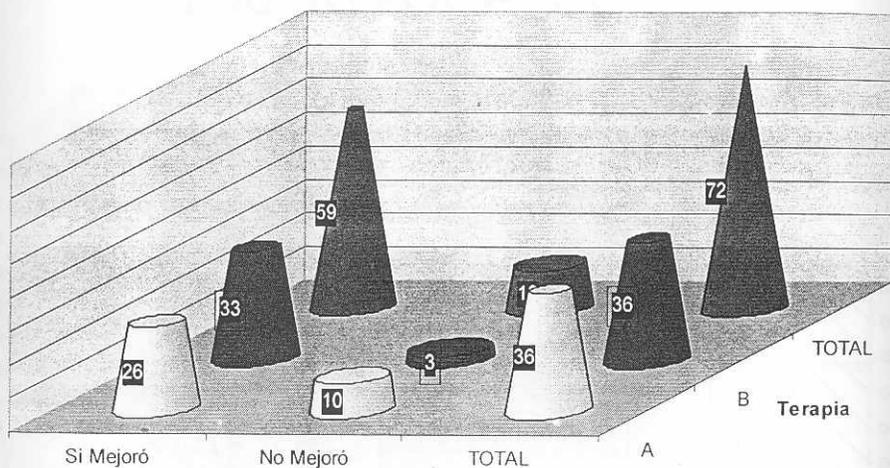


Fuente: Tabla No.4

### GRAFICO NO. 4

Resultado de Tinción con Fluroscéina

### RESULTADOS TINCION FLUROSCÉINA

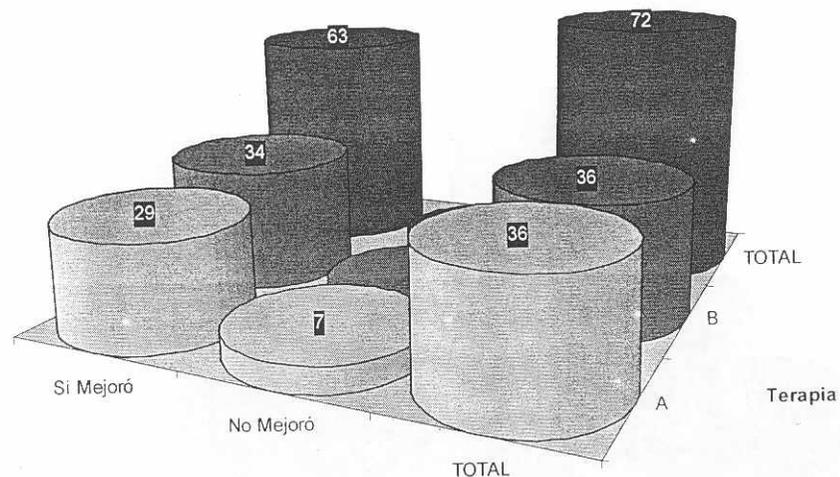


Fuete: tabla No. 6

### GRAFICO No. 5

Resultado de la Sensación de Arena

### RESULTADOS SENSACION DE ARENA

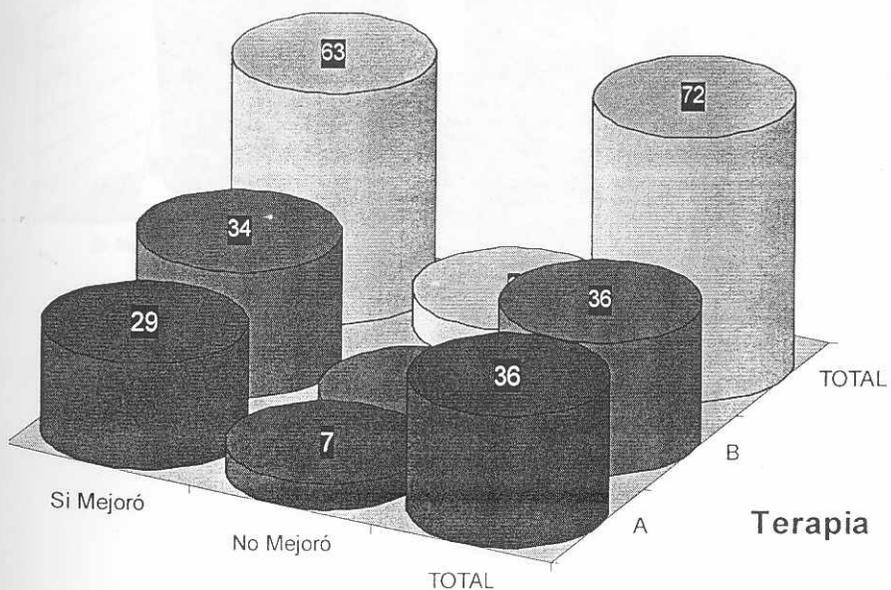


Fuente: Tabla No. 8

## GRAFICO NO. 6

Resultado de Molestia a la Luz al utilizar Monoterapia vrs. Terapia Combinada para Tratamiento de OJO SECO Moderado En el Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt Septiembre a diciembre 2005.

### RESULTADOS DE FOTOFOBIA

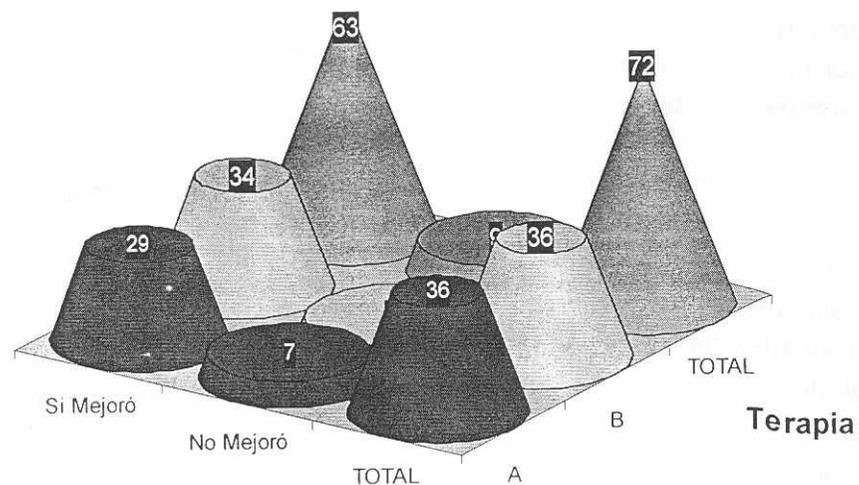


Fuente: tabla No. 1

## GRAFICO No. 7

Resultado de Prurito

### RESULTADOS PICAZON



Fuente: Tabla No. 12

## DISCUSION

El presente estudio determinó la efectividad en la monoterapia con hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% contra la terapia combinada con sulfato de coindroitin al 3% en Ojo Seco Moderado, a través de 3 parámetros clínicos (test de Schirmer II, BUT, tinción con flurosceína); y sintomáticos (sensación de arena, prurito y fotofobia)

Los resultados de la comparación del grupo de monoterapia contra terapia combinada se obtuvo:

El test de schirmer II presentó chi cuadrado 10.67 que equivale a  $P < 0.05$ , lo que significa que si hay diferencia estadísticamente significativa.

Al igual que en estudios previos donde se mostraron que los pacientes con test de Schirmer bajos, presentaron mayor alivio sintomático en un 40% utilizando una preparación combinada de ácido hialúronico y sulfato de condroitín; en comparación a la aplicación única de lagrimas artificiales.<sup>(8)</sup>

En el presente estudio el 91.66% de los pacientes mejoraron incrementando Schirmer mayor a 7 mm, utilizando terapia combinada contra el 58.33% de los pacientes que utilizaron terapia única con lágrimas naturales.

En cuanto al tiempo de rompimiento de lágrima tuvo chi cuadrado de 12.77 que equivale a  $P < 0.05$  que indica que si hay diferencia estadísticamente significativa:

La terapia combinada de hidroxipropilmetilcelulosa y sulfato de condroitín permite ventajas terapéuticas debido al alto índice de afinidad con la superficie corneal, debido a su estructura de ser casi idéntica a la mucina. Nos permite mejorar la capa de mucina de la película lagrimal que es la responsable de prolongar BUT.<sup>(34)</sup>

La tinción con flurosceína presentó chi cuadrado de 4.60 con  $P < 0.05$ , siendo estadísticamente significativa la diferencia entre la terapia única y combinada.

Ya que el 91.66% mejoró la tinción corneal en el lapso de 8 semanas de tratamiento con sulfato de coindroitin e hidroxipropilmetilcelulosa contra el 72% de mejoría en los pacientes que sólo utilizaron hidroxipropilmetilcelulosa.

El sulfato de condroitín promueve la regeneración de fibronectina, que contribuye para la adhesión del epitelio corneal recién formado. Además promueve la restauración de lesiones corneales estimulando la producción del componente estructural fibronectina (33)

En cuanto a los síntomas evaluados éstos son los resultados: la sensación de arena, presentó chi cuadrado de 10.19 y una  $P < 0.05$  el 94.44% mejoró desapareciendo éste síntoma.

El prurito y fotofobia presentaron un 94.44% de mejoría los pacientes con terapia combinada, contra el 80% de mejoría con los que utilizaron terapia única. Indicando desaparición de los síntomas

El test de Schirmer II reportaron chi cuadrado de 6.40 y  $P < 0.05$  lo que indica que hay diferencia estadísticamente significativa.

Con los resultados descritos anteriormente se rechaza la hipótesis nula o la hipótesis del investigador.

Durante la realización del estudio no se reportaron efectos secundarios de los medicamentos

## CONCLUSIONES

La terapia combinada demostró ser estadísticamente significativo para el aspecto clínico ( test de schirmer, BUT y tinción con flurosceína).

La terapia combinada presentó mejoría sintomática (sensación de arena, prurito y fotofobia). Fue ésta mejoría estadísticamente significativa.

En cuanto los pacientes mejoraron clínicamente y sintomáticamente más, utilizando terapia combinada que sólo con la terapia única.

No presentaron efectos secundarios a los medicamentos, durante el estudio.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda utilizar sulfato de condroitín al 3% más hidroxipropilmetilcelulosa al 0.3% como tratamiento alternativo al ojo seco moderado, ya que demostró mejorar clínicamente los hallazgos de ésta patología.

Se recomienda dar continuidad al estudio por 6 meses evaluando los mismos parámetros: test de Schirmer II, BUT, tinción con flurosceína, y los síntomas; para determinar el comportamiento final de los síntomas evaluados.

Se recomienda realizar ensayos clínicos controlados comparando el sulfato de coindroitin como terapia única.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Montero Iruzubieta, cap 5 J **OJO SECO**. Dry eye Murube J. Techimedia editorial 1997 Pp 55-58
2. Ogawa y, Okamoto S, Waku M, et al. **Dry Eye halterhaematopoietic ítem cell transplantation**. Br J Ophtalmol 1999 oct;83(10):1125-30
3. Nelson JD, Fams RI, **Sodium Hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tears**. Preparations. A comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. Arch ophthalmol 1988 Apr, 106(4):487-7
4. Tsuba K, Goto E, et al **Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren Syndrome** Br J ophthalmology 1999 Apr 83 (4):390-
5. Pflugfelders Sc, Solomon A Stern ME. **The diagnosis and management of dry eye: a twenty five year** review Cornea 2000 sep;19(5):644-9
6. Lemp MA. **New Strategies in the treatment of dry eye states**. The 1998 Castroviejo lecture Cornea 1999 Nov;18(6):625-32
- 7 Toda I, Shinozadi N, Tsubota K. **Hidroxiopropylmethylcellulose for tre treatment of severe dry associate with Sjogren ´s Syndrome** Cornea 1990 Mar;15(2):12-8
8. Grene Rb, LankstonP, et al **Unpreserve carboxymethylcellulose artificial tears evaluated in patients with keratoconjunctivitis ssica** Cornea 1992 Jul;11(4):294-301
9. Mishima S, Gasset A, Klyce Sd, et al **Determiration of tears volume and tear flow** Inves Ophthalmology 1996;5:264-276
10. Norihiko Yoko, AOI Komuro, et al **Effectiveness of hyaluronan on corneal epithelial barrier function in dry eye**. Br J Ophthalmology 1997;81:533-536

11. Gobbels M, Spitznas M. **Corneal epithelial permeability of dry eyes before and after treatment with artificial tears**. Ophthalmology 1992 Jun;99(6) 873-8
12. Wysenbeek Ys, N Ben Sira I, Ophir I, et al **The effect of sodium hyaluronate on the corneal epithelium**. An ultrastructural study Inves. Ophthalmology Vis Sci 1988;29:194-9
13. Shimizu A, Yokoi N, Nishida K, Kinoshita. S **Hyaluronic acid and basal tear turnover Invest**. Ophthalmology Ves Sci 1993;34 (supp) J 1471.
14. Shinmmura S, Ono M, Shinozadi R, et al **Sodium Hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye** Br J Ophthalmology 1995;79:1007-11
15. Limberg MB, McCaa C, et al. **Topical apphacation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate in the treatment of dry eye**. Am J Ophthalmology 1987;103:194-7
16. Tsubota K, Toda I, Yagui I, et al. **Three different type of dry eye syndrome** Cornea 1994;13:202-9
17. Puy P, Benitez del Castillo Jm, et al. **Fluoropotometric evaluation of the effect of artificial tears in a group of dry eye patients**. Arch Sociedad Española de Oftalmologia 1999; marzo(3)1223-32
18. Versura P, Maltarello Mc, Stecher F et al **Dry eye before and after therapy with hidroxypropylmethylcellulose**. Ultraestructural and cytochemical study in 20 patients ophthalmology 1989;198:152-54
19. Galvez Tello JF, Lou Royo Mj et al. **Ojo Seco : diagnostico y tratamiento** Inf. Terapeutica del Sistema Nacional de Salud Vol 22 No. 5 1998117-122
20. Gary O Novack, Ph D. Pharmacologic **Treatment for Dry eye** Cornea 21(1);45
21. Moss Se, Klein BEK, **Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome Arch**. Ophthalmology 2000; 118:1264-8
22. Donald R, Korb, Jack V, et al **Comparison of fluroscein breakup time measumrement reproducibility usin**

**standars flurescein streps vers the dry eye test method.** Cornea 20(8):11-815,20018

23 Vanley T. Gregory, BA, Irvin H Leopold, et al **Interpretation of tear film breakup.** Arch Ophthalmology 1977 march; 95 445-48

24. Lemp Michael Johnk Hamil Jr. **Factors affectin tear film breakup time in normal eyes.** Arch Ophthalmology 1973;89:103-05.

25. Kinoshita Shigren, Kiorpes Timothy et al. **Globet cell density in ocular suface disease.** Arch Ophthalmology 1983;101:1284-1287.

26. Pflugfelders SC, Solomon A, Stem ME. **The diagnosis and management of drye eye: a twenty five review.** Cornea 2000 Sep;19(5):644-92

27. Mishima S, Gasset A, Klyce SD, Baum JI, **Determination of tear volume and tear flow.** Invest Ophthalmol 1966;5:246-247.

28. El Asrar AM. Tabbara Kf, et al: **An Immuno hitochemical study of topical cyclosporine in vernal keratoconjuntivitis** Am J Ophthalmol 121; 156-161,1996.

29. Fox RI, Robinson CA, Curd JC, et al **Sjogren syndrome proposed criteria for classification arthirits rheuma** 1986;29:577-585

30. Murube J, cap 4 **Ojo Seco Dry eye** Murube J, Tecnimedia editorial 1997 Pp 45-53.

31 American Academy of Ophtalmology. **Basic and clinical science course** Sec. 7 1995;10:156-160

32. Power WJ, Mullaney P, Farell M et al: **Effect of topical cyclosporine A on conjunctival T cell in patients with secondary Sjogren Syndrome** Cornea 12:507-511, 1993.

33. Leibowitz Wanna, Corneal Disorders, **Clinical Diagnosis and Managemet of fear film** Cap 6 PP. 483-497.

34. Murube J, Benitez Del Castillo JM, Chenzhuo L, Berta A, Rolando M. **The Madrid triple classification of dry eye.** Arch Soc Esp Oftalmol 2003; 78: 595-602.

35. Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SC. **Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms.** Ophthalmology 1999; 106: 803-810.

36. Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. **Tear function index. A new measure of dry eye.** Arch Ophthalmol 1995; 113: 84-88.

37. Kaye SB, Sims G, Willoughby C, Field AE, Longman L, Brown MC. **Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjögren's syndrome.** Br J Ophthalmol 2001; 85: 193-199.

38. Schein OD, Tielsch JM, Muñoz B, Bandeen-Roche K, West S. **Relation between sign and symptoms of dry eye in the elderly.** A population-based perspective. Ophthalmology 1997; 104: 1395-1401.

39. Donate J, Benitez del Castillo JM, Fernandez C, Garcia Sanchez J. **Validación cuestionario para diagnóstico de ojo seco.** Arch Soc Esp Oftalmol 2002; 77: 493-500.

40. van Bijsterveld OP. **Diagnostic tests in the Sicca syndrome.** Arch Ophthalmol 1969; 82: 10-14.

41. Ono M, Yoshino K, Ogawa Y, Tsubota K. **Tear clearance rate in normal and dry eye patient.** Invest Ophthalmol Vis Sci (Supp) 1991; 32: 1113.

42. Goren MB, Goren SB. **Diagnostic test in patients with symptoms of keratoconjunctivitis sicca.** Am J Ophthalmol 1988; 106: 570-574.

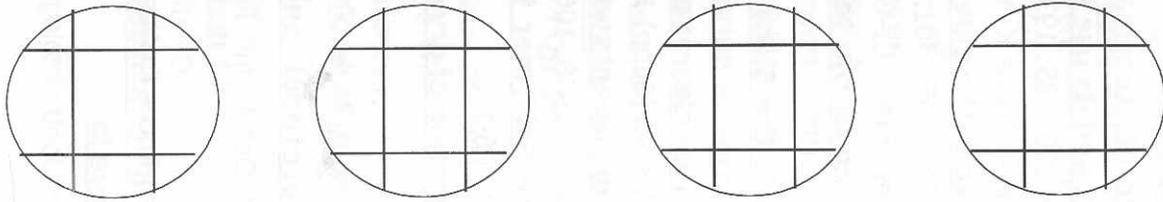
43. Tsubota K. **The importance of the Schirmer test with nasal stimulation.** Am J Ophthalmol 1991; 111: 106-108.

44. Lemp MA. **Epidemiology and classification of dry eye.** Adv Exp Med Biol 1998; 438: 791-803.

45. Versura P, Cellini M, Torreggiani A, Profazio V, Bernarbini B, Caramazza R. **Dryness symptoms, diagnostic protocol and therapeutic management:** a report of 1,200 patients. Ophthalmic Res 2001; 33: 221-227.

46. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, Bandeen-Roche K, West S. **Relationship between signs and symptoms of dry eye in the elderly.** A population-based perspective. Ophthalmology 1997; 104: 1395-1401.

Cantidad de Fluoresceína



Primera Consulta	Segunda Consulta	Tercera Consulta	Cuarta Consulta
<7mm ( )	<7mm ( )	<7mm ( )	<7mm ( )
>7mm ( )	>7mm ( )	>7mm ( )	>7mm ( )
<4mm ( )	<4mm ( )	<4mm ( )	<4mm ( )
>4mm ( )	>4mm ( )	>4mm ( )	>4mm ( )
Test de Schirmer	Test de Schirmer	Test de Schirmer	Test de Schirmer
BUT	BUT	BUT	BUT

Nombre \_\_\_\_\_ Sexo M \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Registro No. \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

Síntomas	Primera Consulta	Segunda Consulta	Tercera Consulta	Cuarta Consulta
Sensación de arena*	A( ) P( ) R( ) M( )	A( ) P( ) R( ) M( )	A( ) P( ) R( ) M( )	A( ) P( ) R( ) M( )
Molestias con la luz	A( ) P( ) R( ) M( )	A( ) P( ) R( ) M( )	A( ) P( ) R( ) M( )	A( ) P( ) R( ) M( )
Picazón	A( ) P( ) R( ) M( )	A( ) P( ) R( ) M( )	A( ) P( ) R( ) M( )	A( ) P( ) R( ) M( )

- 61
- A = ausente esto se tomará como mejoría
  - P = poco
  - R = regular
  - M = mucho

Efectos adversos, especifique que efecto y en que numero de consulta

## ANEXOS 2

### Consentimiento Informado

Usted esta siendo **invitado** a participar en un estudio experimental del tratamiento de ojo seco denominado Efectividad de efectividad de monoterapia hidroxipropilmetilcelulosa 0.3% vrs. Sulfato de condroitín 3% mas hidroxipropilmetilcelulosa en ojo seco moderado en pacientes de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt.

El propósito del estudio es hacerles saber que es Ojo Seco Moderado y cuales son los posibles tratamientos con sus potenciales beneficios y riesgos.

El ojo seco es un conjunto de signos y síntomas que se caracteriza por ardor ocular, ojo rojo, sensación de cuerpo extraño, sensación de sequedad ocular que se aumenta cuando hay poca humedad, poca producción de lágrima y mala calidad de lágrima.

El ojo seco no es una enfermedad en sí, sino que es causada por diferentes enfermedades como artritis reumatoide, blefaritis, factores ambientales entre otros.

El objetivo de éste estudio es agregar al tratamiento convencional, lágrimas artificiales en ojo seco el sulfato de condroitín como tratamiento coadyuvante. Entre los antecedentes, el ojo seco es la alteración de la película lagrimal que motiva el daño en la superficie interpalpebral suficiente para producir molestias y discomfort ocular.

El propósito de este estudio es evaluar, comparando los dos tratamientos, tanto el sulfato de condroitín como hidroxipropilmetilcelulosa ambos han sido utilizados en varios estudios como tratamientos coadyuvantes del ojo seco, teniendo muy buenos resultados.

#### TITULO

EFFECTIVIDAD DE MONOTERAPIA HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 0.3% VRS. SULFATO DE CONDROINTIN 3% MAS HIDROXIPROPILMETILCELULOSA EN OJO SECO MODERADO EN PACIENTES DE LA UNIDAD NACIONAL DE OFTALMOLOGIA.

Encargada del estudio Dr. Leslie Joaquin Castillo 580000086

Hospital Roosevelt, Oftalmología

### Diseño de estudio

Este estudio se llevará a cabo durante el año 2005 en el que participaran personas mayores de 40 años, siendo cada una de ellas evaluadas durante 8 semanas; siendo necesario que si acepta colaborar asista a sus citas programadas y este dispuesto a permitir El tratamiento que se realizará será asignado al azar.

### Los Criterios de Inclusión serán:

- Masculino o femenino
- Edad comprendida entre 40 y 70 años
- Ojo Seco Moderado

### Criterios de Exclusión

- Todo paciente con ojo seco moderado que tenga tratamiento sistémico por ésta patología, o lo amerite.
- Paciente con cirugías oculares previas.
- Paciente con retraso mental
- Pacientes con deformidades palpebrales
- Enfermedades externas oculares, conjuntivitis, leucoma, quemaduras químicas, pénfigo, obstrucción de vías lagrimales.

### Responsabilidad

Es importante mencionarle que se solicita que usted sea puntual. En sus citas y cumplir con las recomendaciones que se expliquen. Y si no cumple con ello puede ser excluido del estudio, es decir ya no podrá continuar participando. Si usted acepta ingresar al estudio tendrá las siguientes responsabilidades

- Asistir a la consulta cada 2 semanas con puntualidad a partir de iniciado el estudio por un periodo de 8 semanas.
- En cada cita se le evaluará haciendo los test de Schirmer, BUT y flurosceína, en la lámpara de hendidura.

#### TITULO

EFFECTIVIDAD DE MONOTERAPIA HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 0.3% VRS. SULFATO DE CONDROINTIN 3% MAS HIDROXIPROPILMETILCELULOSA EN OJO SECO MODERADO EN PACIENTES DE LA UNIDAD NACIONAL DE OFTALMOLOGIA.

Encargada del estudio Dr. Leslie Joaquin Castillo 580000086

Hospital Roosevelt, Oftalmología

Durante el tiempo de estudio usted puede experimentar Molestias o Efectos Adversos, tales como ojo rojo, escozor, hipersensibilidad a los preservantes o sustancia activa, edema palpebral, sensación de cuerpo extraño, epifora, y que no sienta mejoría. Pero son mínimas; al contrario durante el estudio tiene la oportunidad de experimentar mejoría del ojos seco con respecto a los parámetros a estudiar, calidad y cantidad de la lágrima, alivio sintomático de picor, sensación de cuerpo extraño, ojo rojo.

Usted Recibirá algún beneficio ya que éste estudio servirá para poder establecer cual método de tratamiento es más beneficioso para usted o para otros pacientes, siendo por ello un beneficio que podría tenerlo si padeciese de nuevo de esta lesión.

Su Participación es Voluntaria, usted puede negarse a participar o salirse del estudio en cualquier momento que lo desee y se le garantiza que usted seguirá recibiendo la atención especializada y esmerada que usted amerite y requiera, sin ningún temor que será rechazado por ello, ya que tiene el derecho de respetarse su opinión; Se le explicará al paciente la utilidad del estudio no se obligará a que participe en el y podrá retirarse cuando lo desee.

Los resultados que se obtengan serán publicados únicamente con fines científicos de aprendizaje y evaluación sobre mejor tratamiento para los pacientes, en ningún momento se utilizará el nombre, su firma o ningún dato que se haya proporcionado.

Todos los datos quedarán en estricta confidencialidad, es decir sólo el personal involucrado en el estudio sabrá de su participación, por lo que no hay riesgo de que sus datos sean utilizados con el fin de causarle daño.

En caso de complicaciones o preguntas sobre el estudio pueden comunicarse con la Dra. Leslie Joaquín Castillo al número 58000086. Habiendo comprendido el estudio, solicito y autorizo participar en dicha investigación por mi libre voluntad.

Habiendo comprendido el estudio, solicito y autorizo participar en dicha investigación por mi libre voluntad.

TITULO

EFFECTIVIDAD DE MONOTERAPIA HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 0.3% VRS. SULFATO DE CONDROINTIN 3% MAS HIDROXIPROPILMETILCELULOSA EN OJO SECO MODERADO EN PACIENTES DE LA UNIDAD NACIONAL DE OFTALMOLOGIA.

Encargada del estudio Dr. Leslie Joaquin Castillo 580000086  
Hospital Roosevelt, Oftalmología

por lo tanto firmo y escribo mi nombre (si no pudiera escribir se colocará la huella digital).

Nombre y apellido paciente: \_\_\_\_\_

Identificación : \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del Testigo: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Identificación : \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del responsable de la Investigación: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

TITULO

EFFECTIVIDAD DE MONOTERAPIA HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 0.3% VRS. SULFATO DE CONDROINTIN 3% MAS HIDROXIPROPILMETILCELULOSA EN OJO SECO MODERADO EN PACIENTES DE LA UNIDAD NACIONAL DE OFTALMOLOGIA.

Encargada del estudio Dr. Leslie Joaquin Castillo 580000086  
Hospital Roosevelt, Oftalmología

## PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada.

EFFECTIVIDAD DE MONOTERAPIA HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 0.3% VRS. SULFATO DE CONDROINTIN 3% MAS HIDROXIPROPILMETILCELULOSA EN OJO SECO MODERADO EN PACIENTES DE LA UNIDAD NACIONAL DE OFTALMOLOGIA, HOSPITAL ROOSEVELT. AÑO 2003 2005.

Para propósitos de consulta académica. Sin embargo quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción total o parcial.