

**INFORME TECNICO Nº 08 – 2009****1. ANÁLISIS****1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD****Hipromelosa (Hidroxiopropilmetilcelulosa) 0.3% y 0.5% Solución oftálmica**

Alternativas del PNME ¹	Alcohol polivinílico 1.4% Sol. Oft.
ATC/DCI: ²	S01KA02/
DDD: ²	1 gota / 6 horas
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Junio 2009
Condición(es) clínicas evaluadas:	Queratoconjuntivitis, Ojo seco

1.2 INTRODUCCIÓN

- Síndrome de ojo seco es una condición común. Sin embargo, las estimaciones de cuántas personas están afectadas por la enfermedad varían. Algunos estudios han sugerido que entre el 17-30% de las personas experimentan el síndrome de ojo seco en algún momento de su vida. Especialmente en personas mayores de 40 años.⁴
- El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial en la superficie ocular. Va acompañada por un incremento en la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular.^{4,5}

¹ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

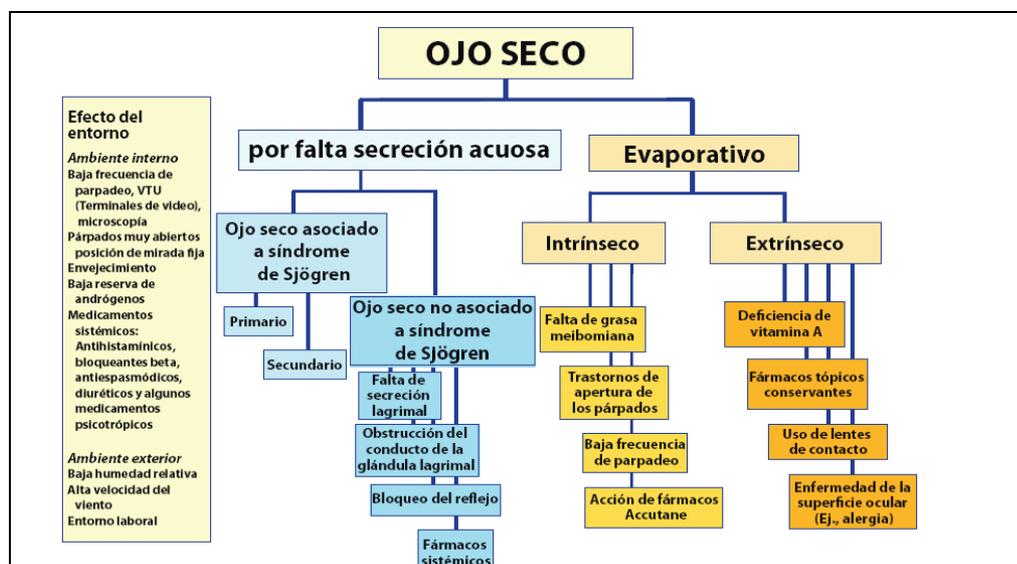
² WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2009. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

³ World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List Nº 15. Medicamentos esenciales. 15 th edición (Marzo 2007)

⁴ C Stephen Foster, MD, FACS, FACR, FAAO. Dry Eye Síndrome. Emedicine. Updated: May 13, 2009.

⁵ Dry Eye Workshop (DEWS) Committee. 2007 Report of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf.* April 2007;5(2):65-204

- Las principales causas etiológicas del ojo seco. Son la influencia del ambiente (interno o externo). Estos antecedentes pueden influir sobre el inicio y el tipo de ojo seco en el individuo, pudiendo ser por falta de secreción acuosa o evaporativo. El ojo seco por falta de secreción acuosa se agrupa en , el ojo seco asociado al síndrome de Sjögren y el no asociado con el síndrome. El ojo seco evaporativo puede ser intrínseco, en donde la regulación de la pérdida evaporativa de la película lagrimal se ve directamente afectada, por ejemplo, por deficiencia de lípidos meibomianos, por una deficiente congruencia y dinámica de los párpados, por una baja frecuencia de parpadeo, así como los efectos de la acción de los medicamentos, como los retinoides sistémicos. El ojo seco evaporativo extrínseco incluye las etiologías que incrementan la evaporación por su efecto patológico en la superficie ocular. Las causas incluyen la deficiencia en vitamina A, la acción de agentes tóxicos como conservantes, el uso de lentes de contacto y una variedad de enfermedades de la superficie ocular, incluyendo la enfermedad alérgica del ojo.⁵



- Los mecanismos centrales del ojo seco están gobernados por la hiperosmolaridad de las lágrimas y la inestabilidad de la película lagrimal. La hiperosmolaridad de las lágrimas causa daños en el epitelio superficial al activar una cascada de eventos inflamatorios en la superficie ocular y la liberación de mediadores inflamatorios en las lágrimas. El daño epitelial involucra la apoptosis celular, una pérdida de células calciformes y el trastorno de la expresión de la mucina, que lleva a la inestabilidad de la película lagrimal. Esta inestabilidad exacerba la hiperosmolaridad de la superficie ocular y cierra el círculo vicioso.⁵
- Las principales causas de la hiperosmolaridad de las lágrimas son una reducción en el flujo lagrimal acuoso, resultado de la falta de lágrima y/o un incremento en la evaporación de la película lagrimal. La mayor pérdida evaporativa está favorecida por las condiciones ambientales de baja humedad y alto flujo de aire y puede ser causada clínicamente, en particular por la disfunción de la glándula meibomio (MGD), que causa una capa lipídica de la película lagrimal inestable. La calidad de la grasa del párpado está modificada por la acción de las estereasas y las lipasas liberadas por los condiciones normales del párpado, cuyo número se incrementa en la blefaritis. El menor flujo lagrimal acuoso se debe a un problema en la secreción del líquido lagrimal hacia el saco conjuntival. No está claro si se trata de una característica normal del envejecimiento, pero puede ser inducida por ciertos medicamentos sistémicos, como los antihistamínicos y los antimuscarínicos. La causa más común es la lesión lagrimal

inflamatoria, que se observa en trastornos autoinmunes como el síndrome de Sjögren y el ojo seco no asociado con el síndrome de Sjögren (NSSDE). La inflamación causa destrucción de los tejidos y un bloqueo neurosecretor potencialmente reversible.⁵

- La secreción de las lágrimas se puede ver obstruida por tejido cicatricial conjuntival o se puede ver reducida por una pérdida del impulso reflejo sensorial a la glándula lagrimal desde la superficie ocular. Finalmente, el daño crónico superficial del ojo seco lleva a una falta de la sensibilidad corneal y una reducción de la secreción refleja de las lágrimas. Diversas etiologías pueden causar esta acción del ojo seco, al menos en parte, por el mecanismo del bloqueo secretor reflejo, incluyendo: cirugía refractiva, uso de lentes de contacto y abuso crónico de anestésicos locales.⁵

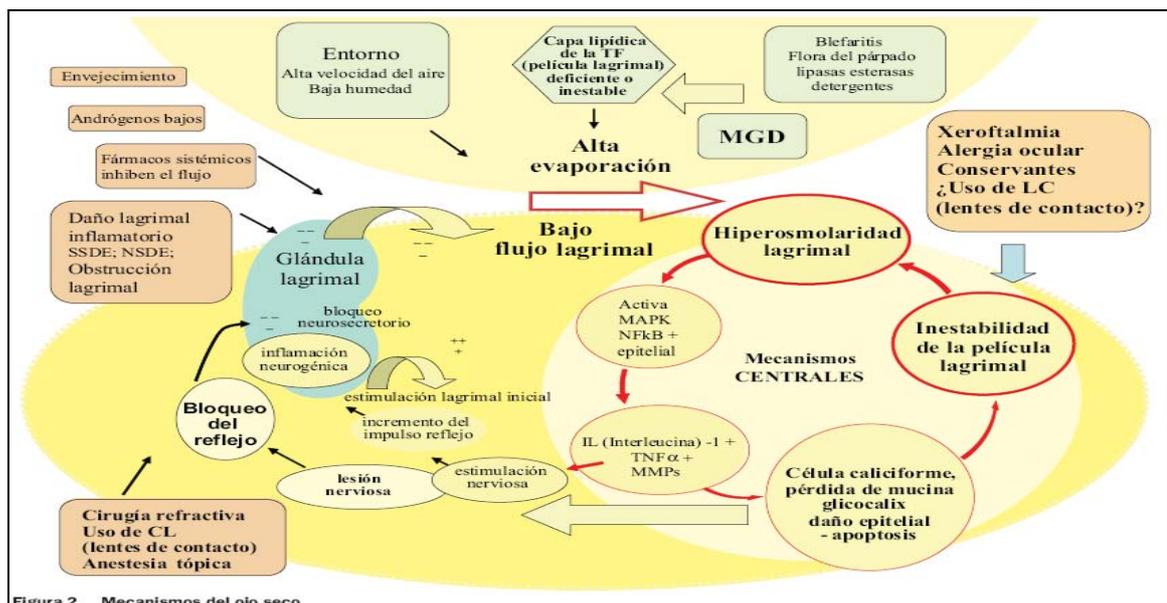


Figura 2. Mecanismos del ojo seco.

1.3 FARMACOLOGÍA

- La Hipromelosa es una celulosa parcialmente metilada e hidroxipropilada. En casos de sequedad ocular, y particularmente de deficiencia de mucina, está indicada por su importante actividad en la superficie ocular y su capacidad de adsorción. La hipromelosa tiene una acción físico-química y produce, en solución acuosa, la reducción de la tensión superficial así como un incremento de la viscosidad. La hipromelosa se adhiere bien a la córnea y a la conjuntiva y proporciona una adecuada humectación.⁶
- La Hipromelosa se utiliza para prolongar la acción de las gotas oftálmicas medicadas y en preparados de lágrimas artificiales para el tratamiento de ojo seco en concentraciones de 0.3% a 1%. Soluciones para el cuidado de lentes de contacto (desinfectantes y conservantes) y lubricantes artificiales para los ojos contienen concentraciones similares. La Hipromelosa también se utiliza intraocularmente, por lo general como una solución al 2%, como adyuvante en cirugía oftálmica y las concentraciones de hasta el 2,5% pueden ser utilizadas tópicamente para proteger la córnea durante los procedimientos gonioscòpicos.^{7, 8}

⁶ ARTIFIC. Ficha técnica Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2003. www.agemed.es

⁷ Hypromellose. MARTINDALE-The Complete Drug Referente. Disponible <http://www.thomsonhc.com>. 2009

⁸ MICROMEDEX-DRUGDEX Evaluations. CELLULOSE. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>. Access July 2009



- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), la Hipromelosa se encuentra aprobada como lubricante ocular en el síndrome de ojo seco (xerofthalmia) en una concentración de 0.3% a 1% y como coadyuvante de la cirugía oftálmica en una concentración al 2%.⁹
- La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA), no registra el principio activo Hipromelosa 0.3% y 0.5% solución oftálmica.¹⁰
- El Formulario Nacional Británico (BNF) 54, actualizado a Julio del 2008. Menciona que la Hipromelosa es el tratamiento tradicional de elección para la deficiencia lagrimal y la combinación de hipromelosa con un mucolítico como la acetilcisteína puede ser útil.¹¹
- Los principios activos Hipromelosa 0.3% y 0.5% solución oftálmica no está considerada en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud¹², ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Ministerio de salud¹
- En el Perú, a Junio 2009, el principio activo Hipromelosa al 0.3% cuenta con 10 registros sanitarios y al 0.5% cuenta con 03 registros sanitarios vigentes.¹³

EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (Pubmed, Uptodate, Tripdatabase, Cochrane, entre otros.) se encontró la siguiente información sobre hipromelosa.
- Dry Eye Workshop (DEWS) Committee. 2007. Concluyen que aunque muchos lubricantes tópicos, con varios agentes viscosizantes, pueden mejorar los síntomas y los hallazgos objetivos, no hay evidencias de que algún agente sea superior a otro. La mayoría de los ensayos clínicos que involucran preparaciones tópicas de lubricante documentan alguna mejoría (pero no la solución) de síntomas subjetivos y la mejoría de algunos parámetros objetivos. Sin embargo las mejorías observadas no son necesariamente la superiores a las obtenidas con el vehículo u otros lubricantes artificiales con y sin conservante. La eliminación de conservantes y el desarrollo de nuevos conservantes con menor toxicidad, ha propiciado una mejor tolerancia de los lubricantes oculares en los pacientes de ojo seco. Sin embargo, los lubricantes oculares, que han probado brindar alguna protección del epitelio de la superficie ocular y alguna mejoría en los síntomas y hallazgos objetivos del paciente, no son suficientes, según algunos ensayos clínicos controlados, para solucionar la enfermedad de la superficie ocular y la inflamación observada en la mayoría de personas que sufren de ojo seco.⁵
- American Academy of Ophthalmology (AAO) 2008. La guía recomienda que para el tratamiento específico de síndrome de ojo seco depende del nivel de severidad (leve, moderada y severa) y de su origen. El uso de lágrimas artificiales puede incrementarse, pero la viabilidad de la instilación frecuente depende de la destreza manual o estilo de vida del paciente. Las lágrimas artificiales sin preservantes son generalmente

⁹ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹⁰ European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/>

¹¹ BNF 54 (2007) *British National Formulary*. 54th ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain

¹² World Health Organization 2007. Who Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007).

¹³ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado> .Accesado en Junio 2009



preferibles, sin embargo, las lágrimas con conservantes pueden ser suficientes para los pacientes con ojo seco leve y de otra superficie ocular saludable. Cuando se utilizan lágrimas artificiales con frecuencia (por ejemplo, más de cuatro veces al día), se recomienda generalmente las lágrimas artificiales sin preservantes. La guía no menciona un lubricante ocular de primera elección.^{14,15}

- Los lubricantes oculares actualmente disponibles en los Estados Unidos están aprobados según la monografía de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) sobre los productos sin receta médica (OTC) (21CFR349). La monografía especifica los principios activos permitidos (Por ejemplo: agentes demulcentes, emulsionantes, surfactantes y que aumentan la viscosidad) y sus concentraciones, pero sólo proporciona una guía limitada sobre los aditivos sin actividad farmacológica. Ciertos principios no activos que se utilizan en las lágrimas artificiales que se venden en la EUA, no se mencionan en la monografía.⁵
- Luego de una búsqueda en el PUBMED con los términos "**Dry Eye Syndromes**"[Mesh] AND "**hypromellose**"[Substance Name] Limits: **published in the last 10 years, Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial** se obtuvieron 6 citas de las cuales una se refiere a la presentación de 0.3% en gel y cinco son estudios que comparan hipromelosa 0.3% con otras lágrimas artificiales. para reducir los síntomas de irritación o disminuir la tinción de la superficie ocular en comparaciones de sujeto a sujeto, sin embargo no se ha realizado ningún ensayo clínico comparativo, ciego y a gran escala que nos permita evaluar si otro lubricante ocular es más eficaz que Hipromelosa.

SEGURIDAD

- Los estudios *in vitro* realizados para estudiar la citotoxicidad han demostrado que la hidroxipropilmetilcelulosa es muy bien tolerada en córneas humanas y bobinas. En los ensayos realizados en conejos de Indias, no se detectó ninguna potencial sensibilización.⁶
- Se realizó un ensayo de mutagenicidad bacteriana (ensayo de Ames) para determinar el potencial mutagénico y el resultado fue negativo. Aunque la evaluación de este riesgo potencial no es posible solo con este estudio, la mutagenicidad potencial puede ser excluida debido, en gran medida, a la actual estructura química.⁶

COSTOS

- Entre otras consideraciones, para la adquisición y prescripción de medicamentos, se debe tomar en cuenta el costo de los mismos,
 - Hipromelosa 0.3% x 15 ml es S/ 4.20 -22.75¹⁶
 - Hipromelosa 0.5% x 5 ml es S/ 3.68.¹⁷
 - Alcohol polivinílico 1.4% x 15ml es S/ 3.59 – 35.00¹⁷

¹⁴ American Academy of Ophthalmology (2008) *Preferred practice pattern: dry eye syndrome*. American Academy of Ophthalmology. www.aao.org

¹⁵ American Academy of Ophthalmology (2006) *State-of-the-art management of chronic dry eye: proceedings from a scientific roundtable*. American Academy of Ophthalmology. www.aao.org

¹⁶ SEACE. Referencia: Instituto Nacional de Oftalmología. <http://www.seace.gob.pe>. 2009

¹⁷ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios de Medicamentos. Actualizado al 31/05 /2009.



2. CONCLUSIONES

- El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial en la superficie ocular. Va acompañada por un incremento en la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular.
- La Guía Clínica Americana de Oftalmología y Dry Eye Workshop (DEWS) Committee, recomiendan que para el tratamiento específico de síndrome de ojo seco depende del nivel de severidad y de su origen. El uso de lágrimas artificiales está indicado para los pacientes con ojo seco leve y éstas pueden contener preservantes, sin embargo cuando se utilizan lágrimas artificiales con frecuencia (más de cuatro veces al día), se recomienda generalmente las lágrimas artificiales sin preservantes. Además mencionan que no hay evidencia de que algún agente sea superior a otro.
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y el Formulario Nacional Británico (BNF) 54, la Hipromelosa de 0.3% al 1% está indicada en el síndrome de ojo seco, su aprobación en la FDA se encuentra en el listado de medicamentos OTC (21 CFR349).
- El principio activo Hipromelosa 0.3% y 0.5% no se encuentran consideradas en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la salud, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos esenciales.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas considera que la adquisición de Hipromelosa 0.3% y 0.5% solución oftálmica, **se encuentra justificada** única y exclusivamente en aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad a la solución oftálmica de Alcohol polivinílico para el tratamiento de síndrome de ojo seco
- Por lo anteriormente expuesto, se recomienda el uso de Hipromelosa para los casos confirmados en la indicación aprobada; el uso racional de este medicamento estará bajo la responsabilidad del prescriptor y el comité Farmacológico.

Lima, 20 de Julio 2009

SVL/JGM/jgm