



INFORME TECNICO Nº 10 – 2009

1. ANÁLISIS

1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD

Hipromelosa (Hidroxipropilmetilcelulosa) 3mg + Dextran 70, 1mg solución oftálmica

Alternativas del PNME ¹	Alcohol polivinílico 1.4% Solución oftálmica
ATC/DCI: ²	S01KA02/
DDD: ²	-----
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}
- 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

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



de secreción acuosa se clasifica en dos grupos principales, 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 exagera 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 esterasas y las lipasas liberadas por los condiciones normales del párpado, cuyo número 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

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%. 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 gonioscópicos.^{7,8}
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA)⁹ y La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA)¹⁰, no consideran la combinación a dosis fija de los principios activos Hipromelosa 3mg + Dextran 70 1mg solución oftálmica.
- 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. Sin embargo no registra la combinación a dosis fija de Hipromelosa con Dextran 70¹¹
- Los principios activos Hipromelosa 3mg + Dextrano 70 1mg 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, la combinación de principios activos a dosis fija Hipromelosa 3mg + Dextran 70 1mg solución oftálmica cuenta con 5 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, etc.) Se encontró escasa información sobre eficacia y seguridad de Hipromelosa/Dextran 70
- Luego de una búsqueda en el PUBMED con los términos: **(Hypromellose and dextran) Limits: published in the last 10 years, Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial.** Se encontró solo un estudio del 2007 donde se compara Hipromelosa/Dextran70 versus Ácido hialurónico para el tratamiento de pacientes con ojo seco debido a la deficiencia de lípidos lagrimales. Los resultados del estudio muestran que la combinación a dosis fija no proporciona ventajas significativas con respecto al monofármaco en el tratamiento de ojo seco^{14,15}
- 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

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

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 edn. 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

¹⁴ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

¹⁵ <http://www.ophsource.org/periodicals/ophtha/home>



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.^{16 17,18}

COSTOS

- Entre otras consideraciones, para la adquisición y prescripción de medicamentos, se debe tomar en cuenta el costo de los mismos,
 - Alcohol polivinílico 1.4% x 15ml es S/ 3.59¹⁹
 - Hipromelosa 3mg + Dextran 1mg x 15ml es 10.20¹⁹

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.
- Existe escasa información sobre la eficacia y seguridad de la combinación a dosis fija de Hipromelosa 3mg + Dextran 70 1mg solución oftálmica que sustente su uso.
- La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA), y El Formulario Nacional Británico (BNF) 54, no consideran la combinación a dosis fija de los principios activos Hipromelosa 3mg + Dextran 70 1mg solución oftálmica.
- 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 3mg + Dextran 1mg solución oftálmica, **no se encuentra justificada** para el tratamiento de Queratoconjuntivitis u Ojo seco.

Lima, 21 de Julio 2009

SVL/JGM/jgm

¹⁶ Dry Eye Workshop (DEWS) Committee. 2007 Report of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf*. April 2007;5(2):65-204

¹⁷ American Academy of Ophthalmology (2008) *Preferred practice pattern: dry eye syndrome*. American Academy of Ophthalmology. www.aao.org

¹⁸ 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

¹⁹ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios de Medicamentos. Actualizado al 31/05 /2009.