

Utilización de Omega 3 como alternativa terapéutica para el Síndrome de Ojo Seco en pacientes con glaucoma

Agostina B. Andreoli(1), Eduardo F. Gómez Demmel (1), Luis I Tártara (1)

(1) Servicio de Oftalmología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina

RESUMEN

Introducción: El objetivo del estudio fue determinar los cambios producidos en la superficie ocular mediante la administración oral de ácidos grasos (Omega 3) en pacientes bajo tratamiento crónico de glaucoma.

Materiales y Métodos: investigación clínica no controlada, prospectiva y longitudinal realizada en pacientes con diagnóstico de glaucoma bajo tratamiento tópico antiglaucomatoso atendidos entre marzo y noviembre de 2016 en el Servicio de Oftalmología del Hospital Privado de Córdoba-Argentina. A los pacientes seleccionados (n=7) se les indicó la administración de una cápsula diaria de FITO CHIA CAPS (Omega 3) de ELEA® durante dos meses y se les realizaron controles (cuatro) mensuales. A todos y cada uno de los test se le asignó un valor cuantitativo para poder realizar el análisis estadístico correspondiente. **Análisis estadístico:** Se realizó test t de Student dependiente para muestras apareada (p igual o menor a 0,05)

Resultados: Se observó una mejoría progresiva del tiempo de ruptura de la película precorneal (BUT) -en inglés tear break up time- y del test de Schirmer en los cuatro controles. En el caso de los test de fluoresceína y Rosa de Bengala se constató una mejoría marcada (p<0,05) en los primeros controles, pero cuando se retiró la medicación la curva evidenció un deterioro. Caso similar mostró el aspecto de la hiperemia conjuntival. En la prueba subjetiva (OSDI) siempre se constató mejoría progresiva.

Conclusión: el tratamiento con Omega 3 mejora considerablemente la superficie ocular, tanto objetiva como subjetivamente en pacientes tratados por glaucoma, permitiendo así disminuir el uso de tratamientos tópicos crónicos.

Palabras clave: ojo seco, glaucoma, omega 3, superficie ocular

ABSTRACT

Introduction: To determine changes in the ocular surface by the oral administration of fatty acids (Omega 3) in patients under chronic treatment of glaucoma.

Materials and Methods: not Controlled, prospective and longitudinal clinical investigation performed in patients with glaucoma under topical antiglaucomatous treatment attended between March and November of 2016 at the Ophthalmology Service of the Hospital Privado of Córdoba-Argentina; Patients selected (n = 7) were given a daily FITO CHIA CAPS (Omega 3) capsule of ELEA® for two months and were given monthly (four) controls. All tests were assigned a quantitative value to perform the corresponding statistical analysis.

Statistical analysis: We performed Student's t-test for paired samples (p ≤ 0.05)

Results: Progressive improvement of the BUT and the Schirmer test was observed in the four controls. In the case of the Fluorescein and Rose of Bengal tests, a marked improvement (p <0.05) was observed in the first controls, but when the medication was withdrawn the curve showed a deterioration. A similar case showed the appearance of the conjunctiva.

The subjective test (OSDI) was always found progressive improvement.

Conclusion: Treatment with Omega 3 significantly improves the ocular surface, both objectively and subjectively in patients treated by glaucoma, thus allowing to reduce the use of chronic topical treatments.

Key words: dry eye, glaucoma, omega 3, ocular surface

Recibido: 18/10/2017 Aceptado: 07/05/2018

CORRESPONDENCIA:

Agostina B Andreoli

Servicio de Oftalmología

Hospital Privado Universitario de Córdoba

Av. Naciones Unidas 346, CP 5016

Córdoba, Argentina

Te: +54 0351 4688200

Correo electrónico: agostina_andreoli@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El glaucoma se refiere a un grupo de enfermedades que tienen en común una neuropatía óptica, con degeneración de las células ganglionares y pérdida del campo visual. El factor de riesgo más importante involucrado en la enfermedad es el aumento de la presión intraocular (1).

La mayoría de los pacientes afectados por esta enfermedad deben adoptar un tratamiento prolongado con gotas para reducir la presión intraocular las cuales, por sus componentes, alteran la superficie ocular. Como consecuencia no se logra una buena lubricación, lo que origina molestias oculares, problemas visuales y lesiones conjuntivo-corneales, desencadenando ojo seco (2).

El Síndrome de Ojo Seco (SOS) se define como una compleja enfermedad multifactorial de la película lagrimal y de la superficie ocular, caracterizada por síntomas de disconfort, alteraciones de la visión e inestabilidad del film lagrimal, que puede provocar daño potencial sobre la superficie ocular (3). Como terapéuticas convencionales existen lágrimas artificiales y geles lubricantes que ayudan a controlar la sequedad e irritación de los ojos.

Entre los problemas más frecuentes relacionados al uso crónico de colirios hipotensores se encuentran los asociados al pH y la osmolaridad de los mismos, además que contienen conservantes muy dañinos para la superficie ocular. Se ha difundido en la actualidad que la enfermedad de la superficie ocular es más frecuente en pacientes con tratamiento tópico para el glaucoma y que los principales factores que impactan en este tipo de enfermedades son los colirios que contienen conservantes, así como también la duración del tratamiento y la edad avanzada de los pacientes (2).

La toxicidad de medicamentos de uso tópico puede resultar en la aparición de enfermedad de la superficie ocular (ESO). El uso del tratamiento tópico del glaucoma aumenta los síntomas de ESO mayormente debido a los conservantes utilizados para reducir el riesgo de contaminación microbiana, presentes en los frascos multidosis. Esta toxicidad se ha asociado particularmente al cloruro de benzalconio (BAK), el conservante más comúnmente usado que daña las células epiteliales y agrava los síntomas de la ESO (4).

Durante más de dos décadas, un gran número de estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los conservantes, en especial el BAK, pueden causar consecuencias perjudiciales en el segmento anterior del ojo y en el trabeculado (5).

Como en el glaucoma los pacientes deben ser medicados en forma prolongada con gotas oftálmicas, sería prudente el uso de una terapia alternativa o no convencional, tratando de evitar la administración de nuevos colirios (antiinflamatorios y lubricantes), para restaurar los daños ocasionados. Dentro de las alternativas no convencionales podemos nombrar:

- Ácidos grasos Omega-3 de la dieta: estos compuestos una vez consumidos, son utilizados por las enzimas para producir prostaglandinas E3 y leucotrienos antiinflamatorios (6). Aún más importante, el ácido eicosapentaenoico, un Omega-3 de cadena larga presente en el aceite de peces, bloquea la expresión génica

de citoquinas proinflamatorias como el factor alfa de necrosis tumoral, interleuquina-1a, interleuquina-1b, enzimas degradadoras de proteoglicanos (aggrecanasas) y ciclooxigenasa (COX-2) (7). También tiene la propiedad de reducir la apoptosis y estimular la secreción lagrimal.

El objetivo de este estudio fue determinar los cambios producidos en la superficie ocular mediante la administración oral de ácidos grasos (Omega 3) en pacientes bajo tratamiento crónico de glaucoma.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo no controlado, prospectivo y longitudinal. Se seleccionaron 13 ojos de 7 pacientes con los siguientes criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de ojo seco y glaucoma bajo tratamiento antiglaucomatoso con colirios hipotensores con dos o más fármacos hipotensores y por los menos dos instilaciones diarias; que fueron atendidos entre marzo y noviembre de 2016 en el Servicio de Oftalmología del Hospital Privado de Córdoba, Argentina. Sexo indistinto, edad entre 50 y 80 años. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con cirugías oculares previas, patología corneal y/o palpebral.

A los pacientes seleccionados se les realizaron exámenes oftalmológicos previos a la administración de una cápsula diaria de FITO CHIA CAPS (Omega 3) de ELEA®; se reiteraron los mismos exámenes en forma mensual en 2 ocasiones y un cuarto control después de haber suspendido la cápsula luego de 1 mes.

Los controles consistieron en realizar los siguientes tests:

- 1) Biomicroscopía con lámpara de hendidura HUVITZ Slit Lamp Microscope HS-5000
- 2) Tiempo de ruptura de la película precorneal (BUT) (valor normal mayor a 10 segundos)
- 3) Test de Schirmer, que mide la secreción basal producida por las glándulas lagrimales accesorias (valor normal más de 10 mm de humedad en el papel de filtro en cinco minutos)
- 4) Tinción con Rosa de Bengala; compuesto que tiñe células muertas y lesiones corneales (normal es la NO tinción de la córnea)
- 5) Tinción con fluoresceína, que pone en evidencia la película lagrimal, tiñe lesiones o alteraciones anatómicas de la conjuntiva y córnea con especial énfasis en zonas con pérdida de epitelio (normal es la NO tinción de la córnea) (8).
- 6) Realización de una encuesta en la que se utilizó test de OSDI (Ocular Surface Disease Index), creado para establecer gravedad y clasificación del ojo seco según su sintomatología (9).
- 7) Se proporcionó al paciente una ficha calendario para que lleve día a día el registro de la toma de la cápsula correspondiente, evitando posibles olvidos y un mejor control de la adherencia al tratamiento.

En todas y cada una de las evaluaciones médicas se aplicó la escala de 0 a 4 correspondiendo:

0: NORMAL - 1: LEVE - 2: MODERADO - 3: SEVERO - 4: GRAVE

Se dividieron gráficamente los resultados de cada ojo en 9 cuadrantes y se realizó una media por observación \pm el error estándar. A todos los test realizados se le asignó un valor cuantitativo para poder realizar el análisis estadístico correspondiente.

En el consentimiento informado se dieron indicaciones precisas a los pacientes sobre la toma de los suplementos para evitar errores innecesarios.

Los procedimientos seguidos se conformaron con las normas éticas del comité de experimentación humana responsable (institucional o regional) y de acuerdo a la Asociación Médica Mundial y a la Declaración de Helsinki.

Los datos cuantitativos se analizaron con test de Student para datos apareados. Para todos los casos se consideró una $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se observan los resultados obtenidos de los cuatro controles correspondientes.

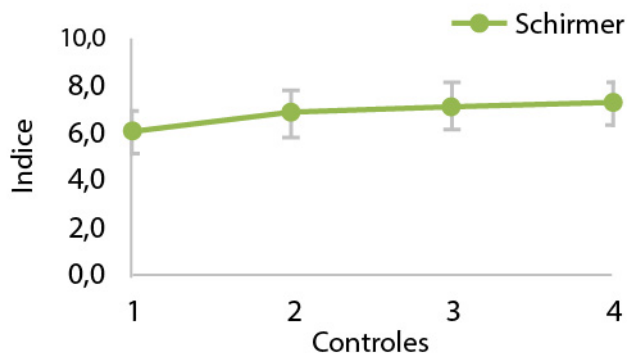
Se observó una mejoría progresiva del BUT y del test de Schir-

TABLA 1. Resumen de media y error estándar de los estudios realizados en cada uno de los controles

CTR.	BUT X ± EE	ROSA DE BENGALA X ± EE	TEST DE SCHIRMER X ± EE	TEST DE Fluoresceína X ± EE	HIPEREMIA CONJUNTIVAL X ± EE	OSDI X ± EE
1°	4,9 ± 0,5	0,6 ± 0,1	6 ± 0,6	0,7 ± 0,1	1,3 ± 0,4	43 ± 0,5
2°	5,6 ± 0,6	0,2 ± 0,07	6,9 ± 0,7	0,3 ± 0,4	0,4 ± 0,2	35,8 ± 0,03
3°	6,3 ± 0,4	0,2 ± 0,06	7,1 ± 0,4	0,2 ± 0,6	0,4 ± 0,2	26,9 ± 0,04
4°	7 ± 0,6	0,2 ± 0,1	7,3 ± 0,5	0,4 ± 0,1	1,0 ± 0,3	24 ± 0,1

X: media; EE: error estándar

Figura 1. Media y error estándar para las variables test de Schirmer, test de Rosa de Bengala, hiperemia conjuntival y BUT



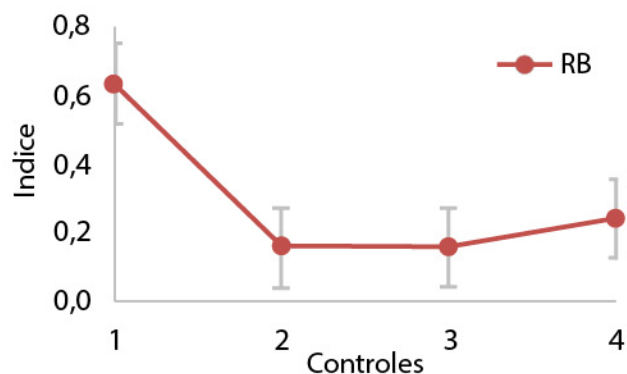
a. Cada par ordenado representa la Media ± EE de los valores observados para test de Schirmer en los 4 controles n =13

mer en los cuatro controles (Figura 1-d y Figura 1-a).

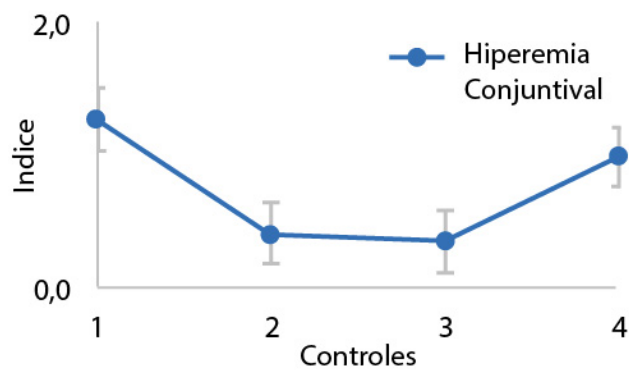
En el caso de los test de fluoresceína y Rosa de Bengala se observó una mejoría marcada ($p < 0,05$) en los primeros controles pero cuando se retiró la medicación la curva mostró un deterioro (Figura 2-a y 1-b).

Caso similar mostró el aspecto de la conjuntiva (Figura 1-c).

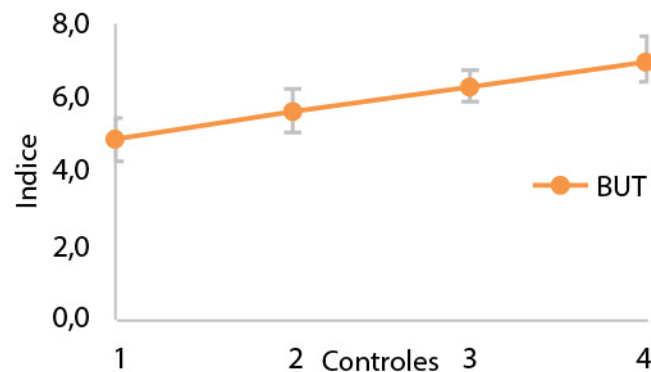
En la prueba subjetiva (OSDI) siempre se constató mejoría pro



b. Cada par ordenado representa la Media ± EE de los valores observados para Test de ROSA de BENGALA en los 4 controles. n =13

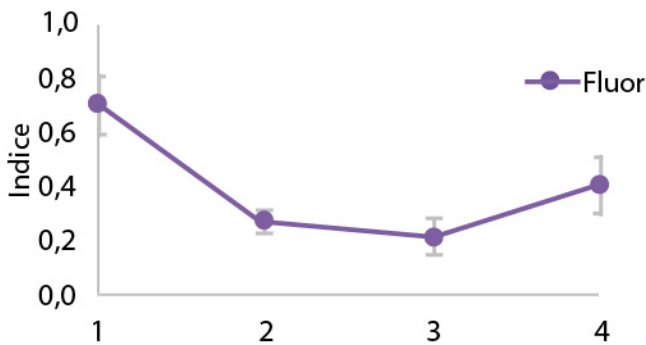


c. Cada par ordenado representa la Media ± EE de los valores observados para Hiperemia Conjuntival en los 4 controles. n =13

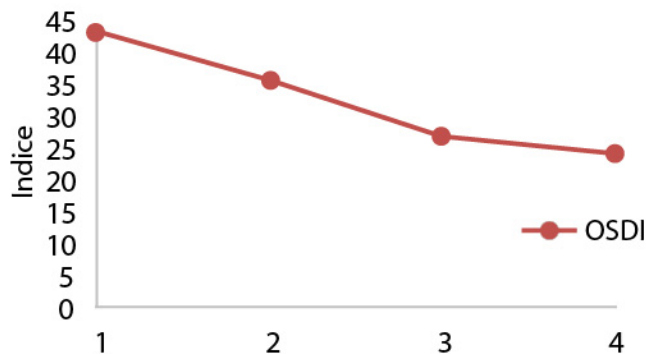


d. Cada par ordenado representa la Media ± EE de los valores observados para BUT en los 4 controles. n =13

Figura 2. Gráficos de media y error estándar para las variables fluoresceína y test OSDI



a. Cada par ordenado representa la Media ± EE de los valores observados para Test de FLUORESCENCIA en los 4 controles. n =13



b. Cada par ordenado representa la Media ± EE de los valores observados para OSDI en los 4 controles. n =13

DISCUSIÓN

El Síndrome de Ojo Seco es una patología extremadamente frecuente en nuestro ámbito (10), y que empeora aún más en aquellos pacientes bajo tratamiento crónico de glaucoma. La importancia del médico oftalmólogo radica en atenuar los síntomas del ojo seco intentando disminuir al máximo el uso de nuevas gotas.

La implementación de nuevos productos que contengan elementos esenciales de la naturaleza como los ácidos grasos, nos permite lograr similares o posiblemente mejores resultados que con la terapéutica convencional, representada por las clásicas lágrimas artificiales de difundido conocimiento en la población.

Fernández-Araque y cols.(11) en su trabajo de investigación afirman que la influencia de los antioxidantes en los procesos oculares ha tomado gran relevancia en los últimos años por sus efectos en la salud visual. Los autores priorizaron la influencia de los agentes antioxidantes en general en el proceso de patologías oculares, destacando el estrés oxidativo como principal factor causal en el desarrollo de las mismas.

Tanto en investigaciones realizadas por Gatell-Tortajada (12) como por Epitropoulos y cols. (13) se seleccionaron pacientes que solo padecían SOS o glaucoma sin tener en cuenta que tuvieran las dos patologías en simultáneo. En estos estudios los pacientes fueron entrenados para ingerir 3 cápsulas por

día de la formulación nutracéutica (Brudysec ® 1,5 g). Las variables del estudio fueron los síntomas de sequedad (sensación de cuerpo extraño, escozor, enrojecimiento, irritabilidad de los ojos, y visión borrosa). La hiperemia conjuntival, el tiempo de ruptura de la lágrima (BUT), el test de Schirmer también fueron parámetros incluidos y analizados al igual que en nuestro trabajo. En el primer estudio a las 12 semanas del inicio, cada síntoma de ojo seco fue significativamente mejorado ($p < 0,001$), y el uso de lágrimas artificiales disminuyó significativamente de 3,77 (desviación estándar [SD] = 2,08) a 3,45 (DP = 1,72) ($p < 0,01$). Además, las puntuaciones de la prueba de Schirmer y BUT aumentaron significativamente, y hubo un aumento en los pacientes que clasificaron 0-I en la escala de Oxford y una disminución de aquellos que clasificaron IV-V. También se observaron diferencias significativas en la mejoría de los síntomas de ojo seco.

Completaron el estudio de Epitropoulos y cols. 165 casos. Se compararon grupos Omega-3 (n = 54) y control (n = 51), y se observó una reducción estadísticamente significativa en la osmolaridad en el grupo que utilizó Omega-3 frente al grupo control en la semana 6 y en la semana 12. A las 12 semanas, también se observó un incremento estadísticamente significativo en los niveles de BUT.

Las puntuaciones de OSDI disminuyeron significativamente en los grupos tratados con Omega-3 frente al grupo control.

El consumo oral de ácidos grasos Omega-3 re-esterificados está asociado con un mejoramiento estadísticamente significativo en los niveles de osmolaridad lagrimal, BUT y OSDI (13).

Saini M. y cols. (14) destacan la mejoría significativa sobre la superficie ocular que produce la suplementación tanto con ácidos grasos Omega 3 como con vitaminas y otros antioxidantes en pacientes con SOS que no necesariamente padecían de glaucoma crónico.

Epitropoulos y cols. (13) coinciden con nuestra investigación en que subjetivamente todos los pacientes notan mejoría en los síntomas del SOS refiriéndonos tanto a pacientes que sólo padecen SOS como a los que además la tienen como patología asociada. Si bien en nuestro estudio el tiempo de posología de los medicamentos hipotensores a largo plazo no fue considerado como principal criterio de inclusión, en el estudio realizado por Saini M. y cols. se reclutaron únicamente pacientes bajo tratamiento crónico para glaucoma de larga data, y como resultado observaron cambios significativos entre pacientes bajo tratamiento crónico de glaucoma a diferencia de los que no seguían este tipo de tratamiento.

En su estudio Galbis-Estrada C. y cols. (15) no consideran como criterios de inclusión o exclusión la edad y el uso de medicación antiglaucomatosa, en contraste con nuestro trabajo. Sus datos indican cambios en el perfil metabólico que pueden ser modificados con suplementos orales apropiados con antioxidantes y ácidos grasos poliinsaturados esenciales, pero no dan cuenta sobre resultados positivos o negativos de los mismos en el SOS.

En el estudio de Gatell-Tortajada (12) a las doce semanas de comenzada la investigación, los síntomas de ojo seco fueron significativamente mejorando ($p < 0,001$), y el uso de lágrimas artificiales disminuyó notablemente. Además, las puntuaciones de la prueba de Schirmer y la de BUT aumentaron significativamente. Lo mismo sucedió en nuestra investigación en la que los resultados de las pruebas del test de Schirmer y los de BUT aumentaron significativamente ($p < 0,05$) en los pacientes incluidos en el estudio tratados exclusivamente con cápsulas de Omega 3.

En ningún estudio consultado se describieron efectos

adversos como intolerancia gástrica y/o intestinal. Coincidentemente, en nuestro trabajo de investigación tampoco hubo pacientes que refirieran efectos adversos relacionados a la ingesta oral de cápsulas de Omega 3.

Se observó mejoría significativa en la superficie ocular y en la sintomatología de los pacientes tratados con ácidos grasos Omega 3.

Es necesario llevar a cabo más ensayos clínicos para establecer de forma más precisa y concreta estas relaciones y aclarar puntos sobre la forma de contribuir, para que este tipo de suplementos sea considerado como parte fundamental de la terapéutica habitual en oftalmología.

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno para declarar

Aprobado por el Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud (CIEIS) del Hospital Privado Universitario de Córdoba.

BIBLIOGRAFÍA

- García Alcolea EE, Ortiz González E. Prevención de ceguera en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. *Rev haban cienc méd.* 2009 Sep; 8(3)
- Pérez-Bartolomé F, Martínez-de-la-Casa JM, Arriola-Villalobos P, Fernández-Pérez C, Polo V, García-Feijoó J. Ocular Surface Disease in Patients under Topical Treatment for Glaucoma. *Eur J. Ophthalmol.* 2017 Nov 8; 27(6): 694-704.
- Aguilar AJ. Ojo seco. Manual sobre fisiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71(Supl 6): 69-71
- Nebbioso M, Rusciano D, Pucci B, Zicari A.M., Grenga R, Pescocolido N. Treatment of glaucomatous patients by means of food supplement to reduce the ocular discomfort: a double blind randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(8): 1117-22
- Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol.* 2002; 133: 181-6
- Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V, Hargrove RL, Zhao G, Etherton TD. Polyunsaturated fatty acids in the food chain In the United States. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(1): 179-88.
- McGahon BM, Martin DS, Horrobin DF, Lynch MA. Age related changes in Synaptic function: analysis of the effect of dietary supplementation with Omega-3 Fatty acids. *Neuroscience.* 1999; 94(1): 305-14
- Bron AJ. Diagnosis of Dry Eye. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45(2): 221-226.
- AVIZOR Eye Care Solutions. Test OSDI de sequedad ocular. 2017. Disponible en: <http://www.avizor.es/ficheros/web/noticias/test-sequedad-ocular.pdf>
- Vicente-Herrero MT, Ramírez-Iñiguez de la Torre MV, Terradillos-García MJ, López González AA. Síndrome del ojo seco. Factores de riesgo laboral, valoración y prevención. *Semergen.* 2014; 40(2): 97-103.
- Fernández-Araque A, Giaquinta Aranda A, Laudo Pardo C, Rojo Aragués A. Los antioxidantes en el proceso de patologías oculares. *NutrHosp.* 2017 30; 34(2): 469-78.
- Gatell-Tortajada J. Suplementación oral con una fórmula nutracéutica que contiene ácidos grasos omega-3, vitaminas, minerales y antioxidantes en una gran serie de pacientes con síntomas de sequedad: resultados de un estudio prospectivo. *Clin Interv Aging.* 2016; 11: 571-8.
- Epitropoulos AT, Donnenfeld ED, Shah ZA, Holanda EJ, Gross M, Faulkner WJ, et al. Efecto de la suplementación nutricional Omega-3 oral reesterificada en ojos secos. *Córnea.* 2016; 35(9): 1185 -91.
- Saini M, Vanathi M, Dada T, Agarwal T, Dhiman R, Khokhar S. Evaluación de la superficie ocular en ojos con glaucoma crónico sobre

la terapia antiglaucomatosa prolongada. *Int J Ophthalmol.* 2017; 10(6): 931-8.

15. Galbis-Estrada C, Pinazo-Durán MD, Martínez-Castillo S, Morales JM, Monleón D, Zanón-Moreno V. Una aproximación al metabolismo de trastorno de los ojos secos. El papel de los suplementos orales con antioxidantes y ácidos grasos omega 3. *Mol Vis.* 2015; 21: 555-67.