



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C. M. N. SIGLO XXI**

**EFICACIA DEL SUERO AUTOLOGO VS HIPROMELOSA al 0.5%
EN LOS PACIENTES CON OJO SECO SECUNDARIO A ARTRITIS
REUMATOIDE**

TESIS QUE PRESENTA
DR. RAÚL EMMANUEL NARCÍA GUÍZAR
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE
OFTALMOLOGÍA

**ASESOR
DRA. KARLA VERDIGUEL SOTELO**

**CO-ASESORES
DR. JOAQUIN GUZMAN SANCHEZ
DR. ARTURO CARRASCO QUIROZ
DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ LÓPEZ**





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C. M. N. SIGLO XXI**

**EFICACIA DEL SUERO AUTOLOGO VS HIPROMELOSA al 0.5%
EN LOS PACIENTES CON OJO SECO SECUNDARIO A ARTRITIS
REUMATOIDE**

TESIS QUE PRESENTA
DR. RAÚL EMMANUEL NARCÍA GUÍZAR
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE
OFTALMOLOGÍA

**ASESOR
DRA. KARLA VERDIGUEL SOTELO**

**CO-ASESORES
DR. JOAQUIN GUZMAN SANCHEZ
DR. ARTURO CARRASCO QUIROZ
DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ LÓPEZ**

Folio Registro F2010-3601-82





REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación	Sur del Distrito Federal	Unidad de Adscripción	UMAE Hospital de Especialidades CMNSXXI	
Autor				
Apellido Paterno	Narcía	Materno	Guízar	Nombre Raúl Emmanuel
Matricula	99377324	Especialidad	Oftalmología	
Fecha Grad.	28-02-2011	No. de Registro	F2010-360182	

Título de la tesis:

EFICACIA DEL SUERO AUTOLOGO VS HIPROMELOSA AL 0.5% EN LOS PACIENTES CON OJO SECO SECUNDARIO A ARTRITIS REUMATOIDE

Resumen:

INTRODUCCIÓN

La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que afecta a la membrana sinovial de múltiples articulaciones, con manifestaciones articulares y extraarticulares. Dentro de las manifestaciones extraarticulares encontramos al Síndrome de Ojo Seco (Sx. de Sjögren Secundario), alteración en la película lagrimal debido a que sus componentes se encuentran disminuidos, comprometiéndola la superficie ocular lo que motivara como resultado una alteración del epitelio de superficie interpalpebral ocular suficiente para producir disconfort ocular.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la eficacia del suero autólogo y de la hipromelosa 0.5% en la mejoría de la sintomatología de los pacientes con síndrome de ojo seco secundario a artritis reumatoide.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo clínico no aleatorizado abierto (estudio longitudinal, prospectivo, experimental, comparativo) en el servicio de Oftalmología HECMNSXXI con 81 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide.

RESULTADOS.

Los resultados mostraron que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría de los síntomas entre ambos tratamientos, debido a que se incluyeron todos los grados de ojo seco.

CONCLUSIONES.

Existe mayor accesibilidad al empleo de la hipromelosa en nuestro instituto, además es de bajo costo y fácil de usar, evitando la exposición de los pacientes a múltiples punciones para la preparación del suero autólogo. Debemos establecer el grado de ojo seco del paciente, valorar si requiere el uso del suero autólogo y así obtener un mejor beneficio del mismo en nuestros pacientes.

Palabras Clave:

- 1) Suero autólogo 2) Ojo seco 3) Artritis reumatoide 4) Hipromelosa 0.5% Págs. 34
Ilustraciones. 9

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

DRA. DIANA G. MÉNEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
U. M. A. E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ LÓPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OFTALMOLOGÍA
U. M. A. E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DRA. KARLA VERDIGUEL SOTELO
ASESOR DE TESIS
ADSCRITO AL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
U. M. A. E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

*Gracias doy a **A**quel que es poderoso para hacer todas las cosas
mucho más abundantemente de lo que pedimos o entendemos.*

Efesios 3:20

Dedicatorias:

A mis Padres por brindarme el Amor incomparable que habita en sus corazones.

A mi Prometida por ser la estrella más radiante en mis noches más oscuras.

A mi hermano por enseñarme que siempre se puede más.

De manera muy solemne a todos mis pacientes.....

Agradecimientos:

A Doctor Guzmán por tener en él a un amigo.

A todos mis maestros por brindarme su experiencia, confianza e inspiración a esforzarme por ser mejor cada día.

A todos mis amigos y compañeros de la residencia que hemos crecido juntos, en las buenas y malas, con alegrías y tristezas; a cada uno de Ustedes Gracias.

INDICE	Página
RESUMEN	2
INTRODUCCION	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
HIPOTESIS	8
OBJETIVOS	8
MATERIAL, PACIENTES Y METODOS	8
SELECCIÓN DE LA MUESTRA	12
CONSIDERACIONES ETICAS	14
RECURSOS PARA EL ESTUDIO	15
RESULTADOS	16
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	23
ANEXOS	24
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	27

I. RESUMEN

EFICACIA DEL SUERO AUTOLOGO VS HIPROMELOSA al 0.5% EN LOS PACIENTES CON OJO SECO SECUNDARIO A ARTRITIS REUMATOIDE

INTRODUCCIÓN

La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que afecta a la membrana sinovial de múltiples articulaciones, con manifestaciones articulares y extraarticulares. Dentro de las manifestaciones extraarticulares encontramos al Síndrome de Ojo Seco (Sx. de Sjögren Secundario), alteración en la película lagrimal debido a que sus componentes se encuentran disminuidos, comprometiendo la superficie ocular lo que motivara como resultado una alteración del epitelio de superficie interpalpebral ocular suficiente para producir discomfort ocular.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia del suero autólogo y de la hipromelosa 0.5% en la mejoría de la sintomatología de los pacientes con síndrome de ojo seco secundario a artritis reumatoide.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo clínico no aleatorizado abierto (estudio longitudinal, prospectivo, experimental, comparativo) en el servicio de Oftalmología HECMNSXXI con 81 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide.

RESULTADOS

Los resultados mostraron que no hay diferencia estadísticamente significativa en la mejoría de los síntomas entre ambos tratamientos, debido a que se incluyeron todos los grados de ojo seco.

CONCLUSIONES

Existe mayor accesibilidad al empleo de la hipromelosa en nuestro instituto, además es de bajo costo y fácil de usar, evitando la exposición de los pacientes a múltiples punciones para la preparación del suero autólogo. Debemos establecer el grado de ojo seco del paciente, valorar si se requiere el uso del suero autólogo y así obtener un mejor beneficio del mismo en nuestros pacientes.

1. Datos del Alumno

Narcía

Guízar

Raúl Emmanuel

5534872041

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

508219834

2. Datos del Asesor

Verdiguél

Sotelo

Karla

3. Datos de la Tesis

EFICACIA DEL SUERO AUTOLOGO VS HIPROMELOSA al 0.5% EN LOS PACIENTES CON OJO
SECO SECUNDARIO A ARTRITIS REUMATOIDE

34 páginas

2011

II. ANTECEDENTES.

Existen enfermedades agrupadas con el nombre de “Enfermedades de la Superficie Ocular y de la Película Lagrimal” las cuales afectan y hacen reaccionar a la mucosa ocular de forma patológica. La superficie anterior del globo ocular y la interna de los párpados presentan un tejido epitelial llamado conjuntiva donde las células, distribuidas en capas, se encuentran firmemente unidas unas a otras. La principal función de este tejido es la protección de la superficie del ojo de la desecación y de la invasión microbiana, absorber nutrientes disueltos en las lágrimas como oxígeno y glucosa. (1)

La superficie ocular, definida por el borde palpebral, conjuntiva y córnea en conjunto con el sistema lagrimal, ejerce la función de proporcionar una interfase lisa, homogénea y transparente, necesaria para la visión. El epitelio conjuntival ofrece lubricación y tejido linfocitario para protección inmunológica, cuenta con un epitelio estratificado, escamoso no queratinizado con células caliciformes, las cuales son las principales fuentes de mucina, elemento esencial para la lubricación de la superficie ocular, que se encuentra aumentada en las inflamaciones crónicas y disminuidas en el ojo seco, penfigoide y déficit de vitamina A. (1)

La lágrima aporta oxígeno, nutre, lubrica y lava la superficie ocular, contribuyendo para vitalidad de las células epiteliales, protección contra la adhesión e invasión microbiana y para mantener las propiedades ópticas de la córnea, es eliminada del fondo de saco hacia los puntos lagrimales, por absorción, por evaporación y por el escurrimiento en el sistema naso-lagrimal. La composición de la película lagrimal tiene una gran importancia en la estabilidad y viabilidad del epitelio corneal y conjuntival. La córnea adquiere los nutrientes principales del humor acuoso y factores de crecimiento, vitaminas, neuropéptidos de la glándula lagrimal. (1)

La película lagrimal precorneal está formada por tres capas:

1. Capa Lipídica: Es secretada por las glándulas de Meibomio y de Zeiss, es la más delgada y superficial; contiene ésteres de ácidos grasos y colesterol. Tiene como función retardar la evaporación de la película lagrimal, aumentar la tensión superficial para incrementar la estabilidad vertical de la misma, lubricar los párpados en su paso por la superficie del globo ocular.
2. Capa Acuosa: Es secretada por las glándulas lagrimales principales y accesorias, es la capa más espesa; contiene sales, enzimas, sustancias antimicrobianas y mucina disuelta. Su función es aportar oxígeno atmosférico al epitelio corneal avascular, reduce las irregularidades de la córnea, elimina sustancias de desecho.
3. Capa Mucina: Es secretada por las células Caliciformes Conjuntivales, Criptas de Henle y Glándulas de Manz. La Mucina se adhiere al glicocalix de las células epiteliales, reduce la tensión superficial epitelial favoreciendo su humidificación. (2,3)

Dentro de la inmunología de la superficie ocular encontramos a la conjuntiva humana que participa en la defensa inmune de la superficie ocular contra agresiones externas. Los linfocitos T, B y Plasmocitos dispersos en la conjuntiva y glándula lagrimal constituyen el tejido linfocitario asociado a la glándula lagrimal y conjuntiva. Los linfocitos T predominan en la conjuntiva. Las Células Dendríticas en diferentes regiones de la conjuntiva presentan antígenos para los Linfocitos T. Los linfocitos B localizados en la sustancia propia del fórnix. Los Plasmocitos detectados en glándulas lagrimales accesorias de Krause o glándula

lagrimal menor, sintetizan inmunoglobulinas, siendo la Ig A la más abundante en la lágrima, la cual tiene un papel protector de la superficie de la mucosa y modula la flora normal de la superficie ocular. La Lágrima además de Ig A contiene otras sustancias como Lisosimas, la cual es una enzima capaz de destruir la pared celular de ciertas bacterias gram positivas, la Ig G neutraliza virus, lisa bacterias y forma inmunocomplejos que fijan complemento aumentando la opsonización de la bacteria y quimiotaxis de fagocitos. La Lactoferrina, proteína fijadora de hierro, tiene propiedad bacteriostática como bactericida. (1)

En la superficie ocular existe una gran variedad de repuestas dadas por el sistema inmunológico, las cuales desencadenan la inflamación de tejidos como la conjuntiva y córnea por nombrar algunos; Según la clasificación de Gell y Coombs existen cinco reacciones de hipersensibilidad inmunológicas. (4)

- I. Tipo I (respuesta inmediata o anafiláctica) mediada por Ig E; Responsable de la mayoría de las Conjuntivitis Alérgicas.
- II. Tipo II (citotóxico) mediada por anticuerpos; El ejemplo ocular es el Penfigoide Cicatrizal o la Úlcera de Mooren.
- III. Tipo III (mediada por complejos inmunes). Es el más frecuente en la inflamación intraocular y en el Sx. de Stevens-Johnson.
- IV. Tipo IV (hipersensibilidad tardía) mediada por linfocitos T. El ejemplo es Oftalmía Simpática y Queratoconjuntivitis flictenular. (4)

OJO SECO

El informe del Subcomité del Taller Internacional sobre Ojo Seco (DEWS) en el 2007 define al ojo seco como una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar ocular, 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. (5)

El ojo seco se reconoce como un trastorno de la Unidad funcional lagrimal (LFU), un sistema integrado formado por glándulas lagrimales, la superficie corneal (córnea, conjuntiva y glándulas de Meibomio) y los párpados, así como los nervios sensoriales y motores que los conectan. Esta unidad funcional controla los principales componentes de la película lagrimal de una forma regulada y responde a las influencias ambientales, endocrinológicas y corticales. Su función general es conservar la integridad de la película lagrimal, la transparencia de la córnea y la calidad de la imagen que se proyecta en la retina. (5)

La clasificación etiopatogénica que se observó en el taller de 1995 es:

- I. Ojo seco por falta de secreción acuosa (deficiencia lagrimal)
- II. Ojo seco evaporativo (3, 5)

El ojo seco por falta de secreción acuosa se debe por una destrucción o disfunción de los acinos lagrimales, hay sequedad por una menor secreción lagrimal y un menor volumen lagrimal. Esto causa hiperosmolaridad de las células epiteliales de la superficie ocular, estimulando una cascada de eventos inflamatorios. Presenta dos subclases principales: Ojo seco asociado al síndrome de Sjögren Primario (exocrinopatía en donde las glándulas lagrimales y salivales son el blanco de un proceso autoinmune; combinado con síntomas de boca seca, presencia de anticuerpos, evidencia de reducción en la secreción salival y una biopsia de la glándula salival con puntuación focal positiva) y síndrome de Sjögren Secundario (que consiste en características del SS primario y las características de una

enfermedad conectiva autoinmune, como AR, LES, PAN, Granulomatosis de Wegener, Esclerosis sistémica, etc) (6, 7)

ENFERMEDADES SISTÉMICAS RELACIONADAS A OJO SECO. (6)

AUTOINMUNE	DERMATO LÓGICA	ENDÓCRINA METABÓLICA	GENÉTICAS	HEMATOLÓGICA
AR	ACNÉ ROSÁCEA	DM	DISAUTONOMIA FAMILIAR	ENF INJERTO VERSUS HUESPED.
ESCLERODERMIA	DERMATITIS SEBORREICA	DISFUNCIÓN DE LA TIROIDES	DISPLASIA ECTODÉRMICA	
LES	PENFIGOIDE CICATRICIAL	HIPOVITAMINOSIS A		
Sx. SJÖGREN 1º				

El ojo seco evaporativo se debe a una pérdida excesiva de agua de la superficie ocular expuesta, en presencia de una función secretora lagrimal normal. Las causas se han descrito como intrínsecas (disfunción de la glándula lagrimal, trastornos de la apertura del párpado, baja frecuencia de parpadeo) o extrínsecas (Trastornos de la superficie ocular: hipovitaminosis A, medicamentos y conservantes tópicos, uso de lentes de contacto, conjuntivitis alérgica). (8,9, 10)

De acuerdo al Subcomité del Taller Internacional sobre Ojo Seco (DEWS) se esquematiza la calificación de la gravedad del ojo seco en el Anexo 1. (5)

El suero autólogo es aquel que se administra del propio individuo, se considera una fórmula magistral y debe prepararse de acuerdo a protocolos estrictos; El suero autólogo se ha descrito como un sustituto de lágrima en el tratamiento de defectos epiteliales, ojo seco severo, úlceras corneales crónicas, hipovitaminosis A, conjuntivitis alérgicas o condiciones de la superficie ocular que retrasen la epitelización normal; (11)

Aun cuando no se conoce totalmente los mecanismos de acción del suero autólogo sobre los epitelios oculares, se sabe que contiene algunos componentes implicados en la proliferación, migración y diferenciación de las células epiteliales de la superficie ocular, tal es el caso de la proliferación de células epiteliales del limbo y la córnea; incluso estudios in vitro con células del epitelio conjuntival ha demostrado un efecto dosis-dependiente del suero autólogo sobre la expresión de mucinas. (12)

Entre los componentes del suero con mayor importancia están el Factor de Crecimiento Endotelial (EGF), Factor transformante de crecimiento Beta (TGF-B), Vitamina A, Fibronectina, Albúmina, Alfa2 macroglobulina, Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-AB), Neuropéptidos como la sustancia P y Factor de crecimiento tipo Insulina 1. Estos factores tienen efecto trófico sobre la dinámica epitelial, tal es el caso del EGF que acelera el proceso de migración de las células epiteliales y tiene efectos antiapoptóticos, está presente tanto en la secreción lagrimal basal como la refleja. (13) La concentración en suero de TGF-B implicado en los procesos de reparación epitelial y estromal, es casi tres veces a mayor que la encontrada en lágrima. La Vitamina A parece prevenir los procesos de metaplasia escamosa de los tejidos, su concentración en el suero es superior a la encontrada en la lágrima. La Albúmina ha demostrado actividad antiapoptótica. La Alfa2 macroglobulina presenta actividad anticolegenasa. La Fibronectina es sin duda uno de los factores más importantes en la migración celular y su concentración en el suero es mayor que la encontrada en la lágrima. La Sustancia P y Factor de crecimiento tipo Insulina 1 parece estar implicado en la migración y adhesión celular del epitelio corneal.

El PDGF-AB una de las cinco formas de PDGF se activa intracelularmente mientras es secretado por los gránulos alfa de las plaquetas activadas, favorece la mitosis y la cicatrización. La Ig G, Lisosima, Factores del complemento que aportan efecto bactericida y bacteriostático, por lo que sus efectos sobre la superficie ocular están determinados por sus numerosas propiedades.

El suero presenta características similares a la lágrima, como se describe en la siguiente tabla: (9,11,16)

	LAGRIMAS	SUERO
Ph	7.4	7.4
Osmolaridad	298	296
EGF (ng/ml)	0.2 - 3.0	0.5
TGF-B (ng/ml)	2 – 10	6 – 33
Vitamina A (mg/ml)	0.02	46
Lisosima (mg/ml)	1.4	6
Ig A (ug/ml)	1190	2
Fibronectina (ug/ml)	21	205

El tratamiento con suero autólogo tópico no sólo humidifica la superficie ocular, sino que también aporta factores nutricionales y de crecimiento, necesarios para mantener la viabilidad celular en los procesos de reparación epitelial, y componentes bactericidas que reducen el riesgo de contaminación e infección.

El modo de realizar el suero autólogo debe iniciar con Serología Hemática para descartar enfermedades infecciosas de transmisión parenteral, anemia o enfermedades cardiovasculares así como intervención de los servicios de Banco de Sangre y Farmacias; se debe obtener 40 - 50cc de sangre a través de venopunción y se reparte en tubos sin anticoagulante de 10ml (4 – 5 tubos) etiquetándolos con nombre, apellidos y número social, posteriormente se dejan los tubos en una rejilla en una posición vertical a 22°C durante 2hrs para que la sangre coagule; una vez coagulada la sangre se procede a su centrifugación durante 5 minutos a 1500rpm o bien durante 10 min a 3000rpm, para obtener 5cc de suero de cada frasco de 10cc de sangre. La preparación del colirio se realiza en condiciones asépticas y en una campana de flujo laminar, obtenemos 2cc de este y se introducen a un filtro milipore en un frasco estéril adaptado para uso oftalmológico. Posteriormente se añaden 8cc de suero fisiológico para conseguir una concentración final del 20%. Se establece una estabilidad de 3 meses en congelador. Una vez abierto un colirio se le da una caducidad de 7 días en nevera. Los demás frascos se deberán congelar e irán descongelando uno semanalmente.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cual será la eficacia del suero autólogo en el tratamiento de pacientes portadores de ojo seco secundario a artritis reumatoide a las 24 horas y 7 días de inicio de tratamiento comparada con el tratamiento con hipromelosa 0.5%?

IV. HIPÓTESIS

Debido al daño de la superficie corneal y el disconfort que presentan los pacientes con ojo seco, el uso de suero autólogo frente a la hipromelosa 0.5% favorecerá la recuperación en un 50% a las 24hrs y a los 7 días de iniciado el tratamiento.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

1.- Determinar la eficacia del suero autólogo o de la hipromelosa 0.5% en la mejoría de la sintomatología de los pacientes con síndrome de ojo seco secundario a artritis reumatoide.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Determinar la severidad de ojo seco en pacientes con artritis reumatoide.
2. Comparar la respuesta al tratamiento con suero autólogo versus hipromelosa 0.5%
3. Demostrar que la sensación de cuerpo extraño disminuye más con el suero autólogo en comparación con la hipromelosa.
4. Demostrar que la irritación disminuye más con el suero autólogo en comparación con la hipromelosa.
5. Demostrar que el dolor disminuye más con el suero autólogo en comparación con la hipromelosa.

VI. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. Ensayo clínico no aleatorizado abierto (estudio longitudinal, prospectivo, experimental, comparativo) en el servicio de Oftalmología HE CMN SXXI.

UNIVERSO DE TRABAJO. Se incluyeron a 81 pacientes con diagnóstico de ojo seco secundario a artritis reumatoide de la UMAE HE CMN SXXI en el período comprendido de Mayo, Junio y Julio de 2010 y que cumplieron con los criterios de inclusión señalados.

DESCRIPCIÓN Y DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable Independiente	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de Medición	Indicadores
SUERO AUTOLOGO	El suero autólogo se considera una fórmula magistral con presencia de factores de crecimiento y propiedades antimicrobianas.	Colirio obtenido a partir de la muestra de sangre del paciente procesado en el banco de sangre del CMNSXXI.	Cualitativa Nominal	Si No

Variable Independiente	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de Medición	Indicadores
HIPROMELOSA 0.5%	Metilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa es un compuesto viscoso, transparente y no irritante, usado como lubricante ocular y como vehículo oftálmico que prolonga el tiempo de contacto de las drogas en aplicación tópica y el tiempo de ruptura de la película lagrimal precorneal.	Lubricante (lágrima artificial)	Cualitativa Nominal	Si No

Variable Dependiente	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de Medición	Indicadores
SEVERIDAD DEL OJO SECO	Enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar ocular, 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.	Se considera Ojo Seco secundario cuando presenta características de una enfermedad conectiva autoinmune (AR, LES, PAN, Esclerosis sistémica, etc..) junto a una deficiencia lagrimal, y síntomas de malestar ocular, sensación de cuerpo extraño, dolor ocular, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial en la superficie ocular. Se realizara una estadificación en base a los signos más frecuentes en el ojo	Subcomité del Taller Internacional sobre Ojo Seco (DEWS) esquematización de gravedad del ojo seco. Anexo 1.	Cualitativa Ordinal

OTRAS VARIABLES:

	Definición conceptual	Definición operativa	Unidades de medida	Escala de medición
Sexo	El determinado por los cromosomas sexuales; la presencia de dos cromosomas X determina el sexo femenino y la de un cromosoma Y y otro X el sexo masculino	1. Masculino 2. Femenino	Masculino Femenino	Cualitativa nominal dicotómica
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Edad del paciente que se encuentra registrada en el expediente al momento del trasplante	0-99 años	Cuantitativa discreta
Agudeza visual	Expresión clínica referida a la capacidad del ojo de distinguir dos puntos como separados a una distancia determinada.	Expresión numérica del sentido de las formas, y corresponde al ángulo subtendido a la retina por el objeto más pequeño que pueda ser percibido. Medida por medio de la Cartilla de Snellen.	Percibe Luz (PL) Percibe movimientos de manos (PMM) Cuenta dedos (CD) Cartilla de Snellen que va en la escala de peor visión a mejor visión: 20/400, 20/200, 20/140, 20/100, 20/80, 20/60, 20/40, 20/20	Cuantitativa Discreta
Test de Schirmer	Evalúa directamente la deficiencia de la capa acuosa de la lágrima.	Es la prueba que se realiza para medir la producción y deficiencia de la lágrima.	Test de Schirmer I (Mide la secreción total de la lágrima, o sea, secreción basal sumada a la secreción refleja	Cuantitativa Continua

			<p>trigeminal conjuntivo – lagrimal)</p> <p>Test de Schirmer II (Mide la secreción refleja de la lágrima)</p> <p>Test de Schirmer con anestesia tópica (Mide la secreción basal; Secreción basal de Jones)</p>	
Tiempo de Ruptura de la Película Lagrimal	Índice de la estabilidad de la película precorneal de las lágrimas.	Determinación del intervalo de tiempo que transcurre desde el último parpadeo y la aparición del primer punto de desecación.	Segundos	Cualitativa Nominal

VII. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

a. TAMAÑO DE LA MUESTRA

En este estudio se incluyeron 81 pacientes que cumplan con los criterios de selección, y sean portadores de Síndrome de Ojo Seco secundario a Artritis Reumatoide en el periodo comprendido de Mayo, Junio y Julio del 2010.

De acuerdo a la siguiente fórmula cuando la variable de interés se expresa en proporciones:

$$N/\text{grupo} = 2 \frac{(Z \alpha + Z \beta)^2 (2\pi) (1 - \pi)}{\Delta^2}$$

N/grupo = Número de sujetos en cada grupo

$Z \alpha = 1.645$ corresponde al valor de p, dentro de la curva normal de probabilidad en solo extremo.

$Z \beta = 1.282$ representa el valor de p también dentro de la curva normal de probabilidad, el valor es de 0.10 lo cual da un poder de prueba de $1 - \beta$ o sea .90.

$\Delta = n$ corresponde a la diferencia entre π , para este estudio es de 0.25.

$\pi 1 =$ es la proporción del grupo control = .50

$\pi 2 =$ es la proporción del grupo experimental = .75

Sustituyendo en la fórmula obtenemos:

$$\begin{aligned} N/\text{grupo} &= 2 \frac{(1.645 + 1.282)^2 (.625) (1 - .625)}{.25} \\ &= \frac{2.0078677}{.0625} \end{aligned}$$

= 32.12 sujetos, se agrega un 10% de probables pérdidas, lo que da un total de 35 sujetos de estudio por grupo.

Total por los dos grupos, 70 pacientes, más 10% por probables pérdidas.

b. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con Ojo Seco secundario a Artritis Reumatoide.
- Mayores de 18 años.
- Hombres o Mujeres.
- Sin patología ocular infecciosa activa.
- Expediente clínico completo.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Que abandonen el tratamiento
- Que no deseen participar
- Pacientes foráneos

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Que no cumplan las citas de seguimiento señaladas en el estudio.

VIII. PROCEDIMIENTOS

- a) Se analizaron por medios de las hojas 4-30-6 los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoides del servicio de reumatología de la UME HE CMN SXXI.
- b) Se solicitó vía telefónica la presentación de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide para la inspección basal de la superficie ocular y sintomatología del mismo (agudeza visual, exploración de anexos, tiempo de ruptura lagrimal, prueba de Schirmer), Se realizo examen biomicroscópico con lámpara de azul de cobalto, en el aumento de 10x después de la instalación de una gota de fluoresceína en fórnix inferior para valorar la prueba de tiempo de ruptura lagrimal. Se realizo prueba de Schirmer I – II, con tiras de papel filtro Whatman número 41 de 35x 5 mm, con un pliegue de 5mm en una de sus extremidades. La agudeza visual por medio de la cartilla de Snellen. El tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína y prueba de Schirmer con y sin efecto de anestesia tópica con tetracaína.
- c) Se asignaron los pacientes en forma consecutiva para los dos tipos de tratamiento.
- d) Las mediciones de las variables anteriores se repetirán a las 24 horas, y 7 días de iniciado el tratamiento por el mismo evaluador. (médico adscrito al servicio de córnea, médico residente).

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo

1. Para el resumen de las variables cuantitativas continuas se utilizaran promedios de desviación estándar, valor mínimo y máximo.
2. Para las variables cuantitativas discretas la mediana será la medida de tendencia central y mínimo y máximo como medida de dispersión.
3. Para las variables cualitativas se utilizaran moda, frecuencia simple y porcentajes.

Análisis inferencial

1. Para valorar la respuesta al tratamiento se compararan los test de ojo seco, prueba de Schirmer I y II, y tiempo de ruptura lagrimal para ambos tratamientos por medio de U de Mann Withney, T de Wilcoxon.

X. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se apega a la Ley General de Salud de la República Mexicana en materia de investigación, a la Declaración de Helsinki conservando la seguridad y buscando todo beneficio para los pacientes. No violándose ninguno de los principios éticos de la investigación en seres humanos, los datos obtenidos se manejarán de manera confidencial.

Se solicitó consentimiento bajo información para la realización de la toma de muestra sanguínea para realizar el suero autólogo. Se solicitó consentimiento verbal para la medición de las variables del estudio. De acuerdo al artículo 17 de la ley general de salud de la republica mexicana en materia de investigación en seres humanos este estudio se considera como riesgo mínimo por lo que se anexa hoja de consentimiento informado.

XI. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

RECURSOS HUMANOS

Médicos de base adscritos al servicio, residente de tercer año de la especialidad de oftalmología (tesista). Asesor metodológico, laboratorista, banco de sangre.

RECURSOS MATERIALES

- ✓ Libreta de registro, lápiz, papel, equipo de cómputo, programa Word y Excel
- ✓ Hoja de recolección de datos (Excel)
- ✓ Tetracaína solución oftálmica
- ✓ Fluoresceína oftálmica
- ✓ Tropicamida solución oftálmica
- ✓ Ciprofloxacino solución oftálmica
- ✓ Suero autólogo solución oftálmica
- ✓ Hipromelosa 0.5% solución oftálmica

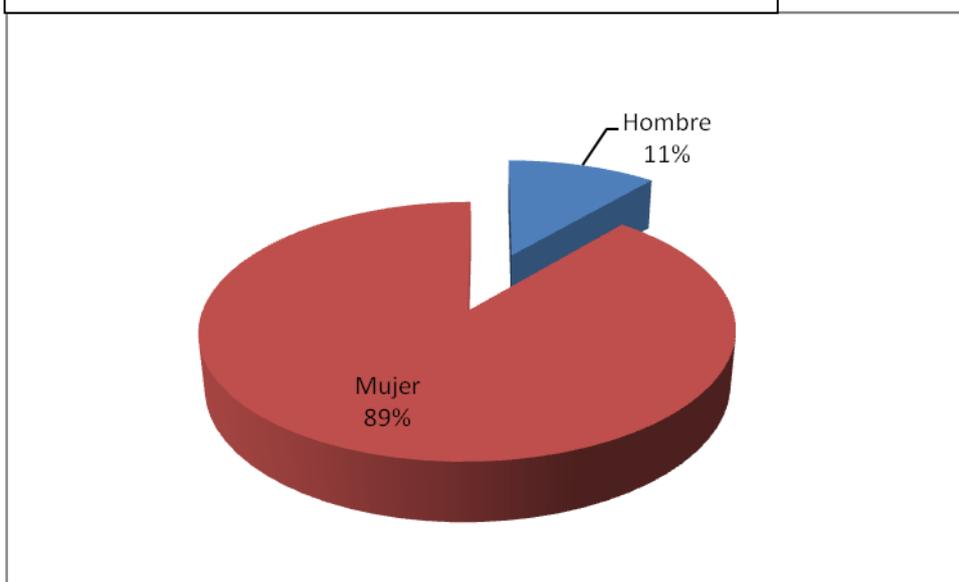
RECURSOS FINANCIEROS

No se requiere de un financiamiento especial

XII. RESULTADOS

El estudio incluyó 81 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, de los cuales 72 pacientes (88.8%) corresponden al sexo femenino y 9 (11.1%) al sexo masculino (Gráfico 1). La edad de los pacientes tratados con suero autólogo fue de 48.4 ± 11.7 y para los tratados con Hipromelosa de 62.3 ± 9.9 , al realizar el contraste con la **prueba t de Student** se observó diferencias estadísticamente significativas ($p < .05$).

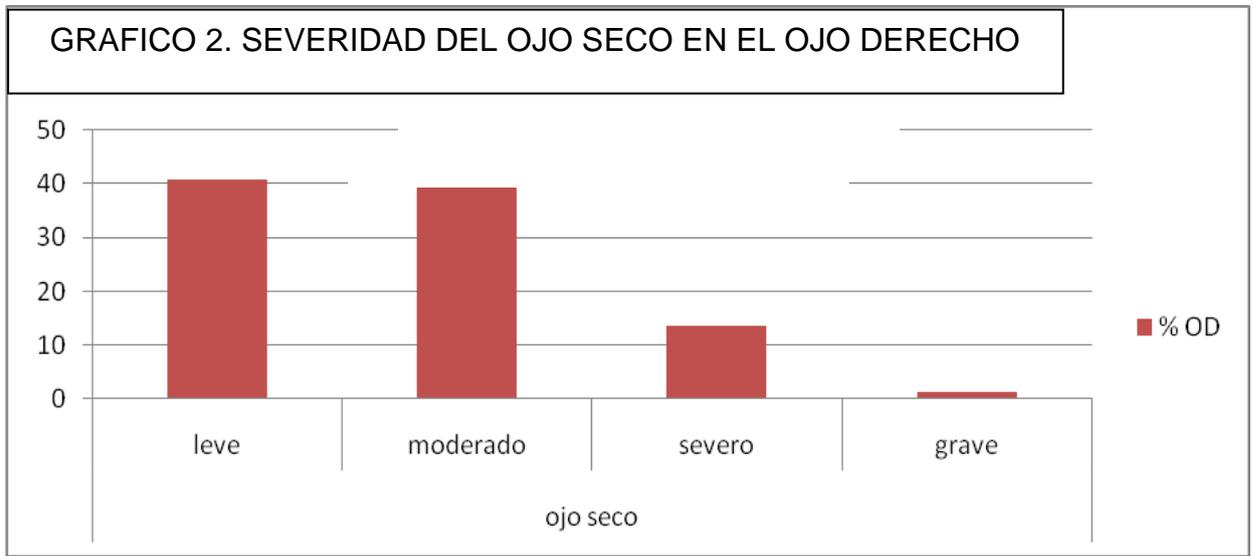
GRÁFICO 1. DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO



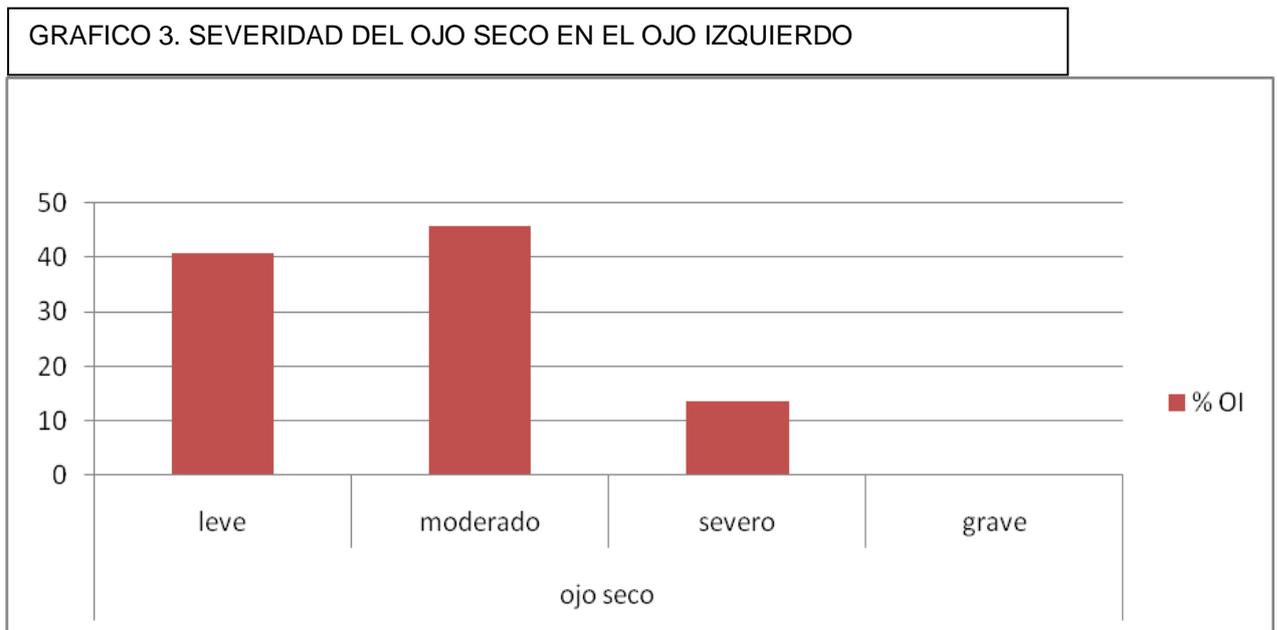
La severidad del ojo seco fue más frecuente en el grado moderado en ambos grupos como puede observarse en la tabla 1 y graficas 2 y 3.

Severidad del ojo seco	Ojo derecho (%)	Ojo izquierdo (%)
Leve	33 (40.7%)	33 (40.7%)
Moderado	36 (44.4%)	37 (45.6%)
Severo	11 (13.5%)	11 (13.5%)
Grave	1 (1.2%)	0

La distribución que se encontró para el grado de ojo seco que presentaron los pacientes con artritis reumatoide en relación al ojo afectado fue de 33 (40.7%) leve, 36 (44.4%) moderado, 11 (13.5%) severo y 1 (1.2%) grave para el ojo derecho.



La distribución que se encontró para el grado de ojo seco que presentaron los pacientes con artritis reumatoide en relación al ojo afectado fue de 33 (40.7%) leve, 37 (45.6%) moderado, 11 (13.5%) severo para el ojo izquierdo. (Grafica 3)



Se interrogó la sintomatología relevante en cada uno de los pacientes con ojo seco, la presencia de sensación de cuerpo extraño, irritación ocular y dolor ocular los cuales fueron tratados con hipromelosa al 0.05% y suero autólogo (Tablas 2 y 3, Gráficas 4,5,6).

El estado inicial de los pacientes en relación a los síntomas (sensación de cuerpo extraño, irritación ocular y dolor ocular) fue similar en ambos grupos de tratamiento ($p > .05$, U de Mann Whitney). Al realizar el mismo análisis estadístico a las 24hrs y 7 días tampoco se observaron diferencias significativas ($p > .05$ U de Mann Whitney).

Tabla 2.
EFFECTO DE LOS TRATAMIENTOS EN AMBOS OJOS

Variable	Medición en relación al tratamiento	Significancia (p>.05, Prueba U de Mann Whitney)
Cuerpo extraño	Antes	NS
	24 hrs	NS
	7 días	NS
Irritación	Antes	NS
	24 hrs	NS
	7 días	NS
Dolor	Antes	NS
	24 hrs	NS
	7 días	NS

NS= No significativa

Se observa una mejoría de la sintomatología de disconfort ocular dentro de cada grupo con respecto a su tratamiento establecido como se observa en la **prueba de Friedman ($p < .05$)**.

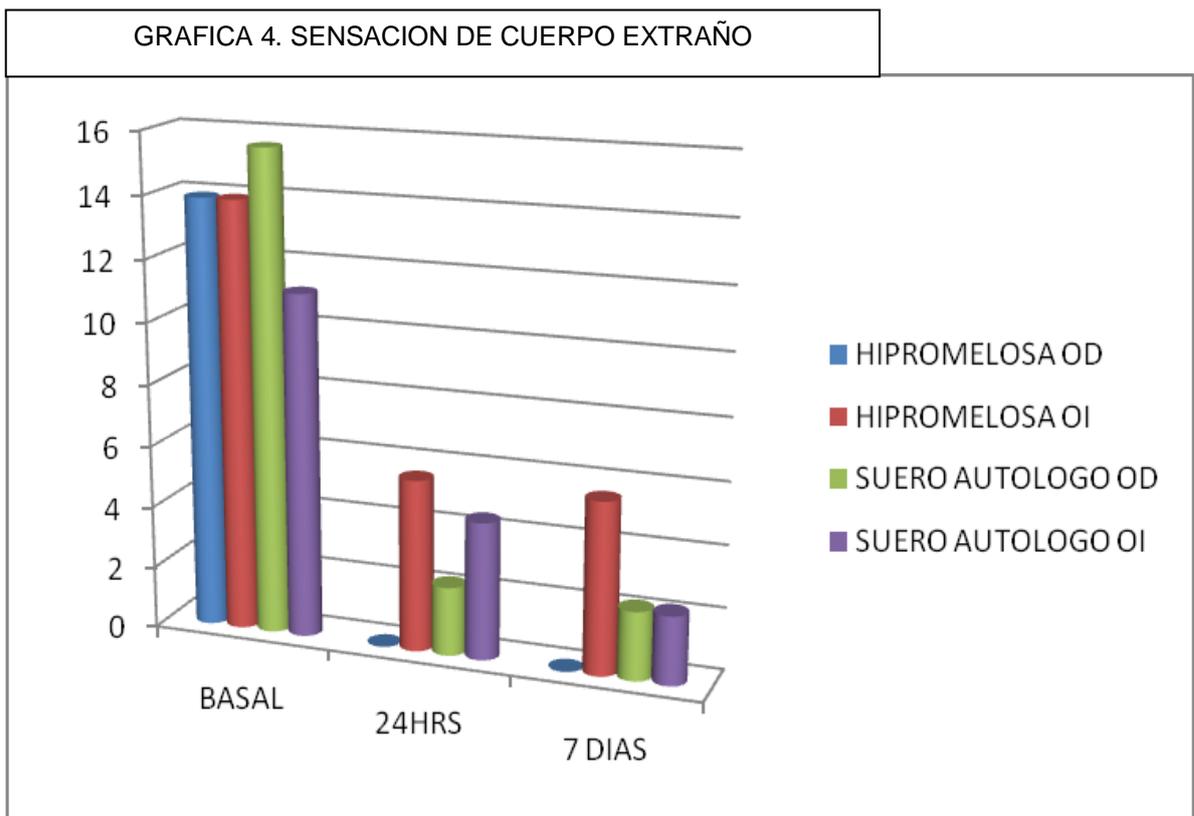
Tabla 3.
EFFECTO DEL TRATAMIENTO DENTRO DE CADA GRUPO

Variable	Prueba de Friedman
Cuerpo extraño en OD	P <.05
Cuerpo extraño en OI	P <.05
Irritación OD	P <.05
Irritación OI	P <.05
Dolor OD	P <.05
Dolor OI	P <.05

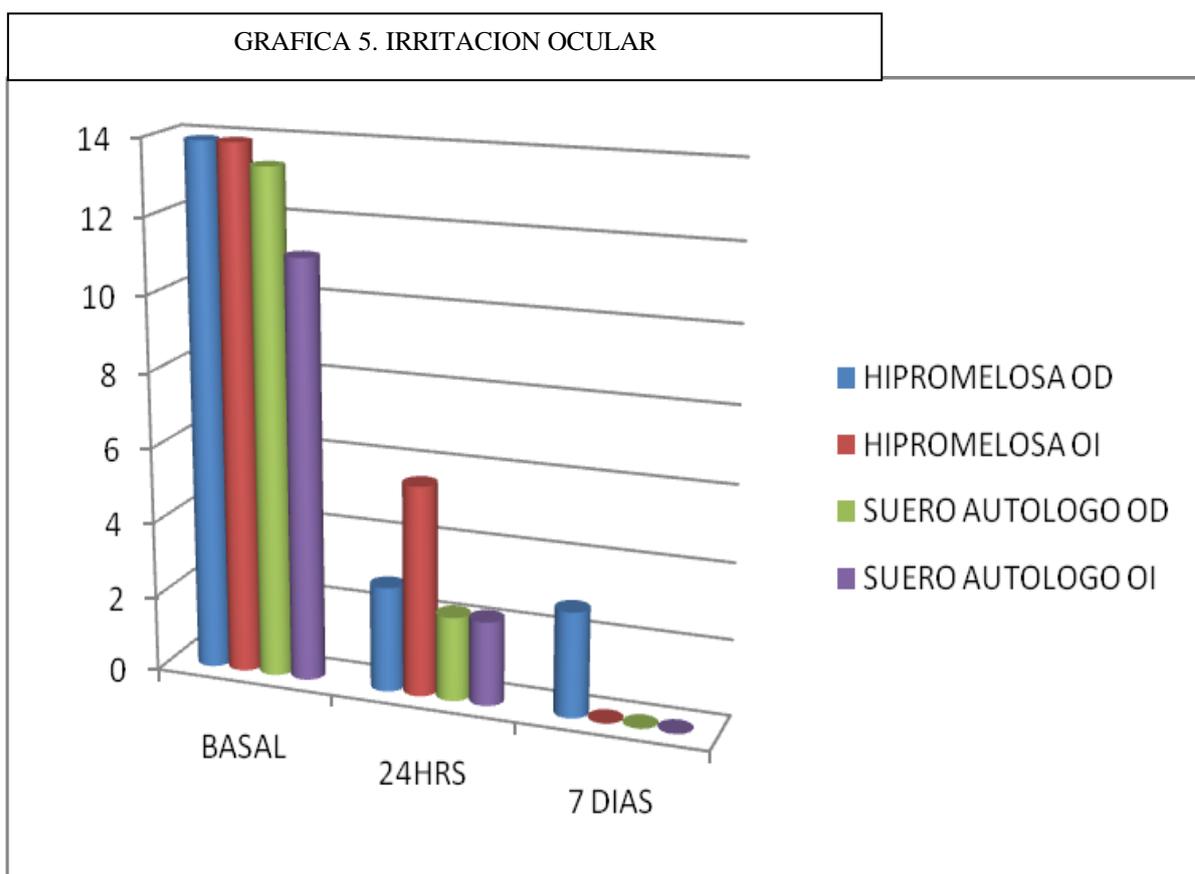
S= Significativa

Los pacientes con sensación de cuerpo extraño que recibieron tratamiento con Hipromelosa 0.5% en el ojo derecho, presentaron mejoría del 100%, 24hrs y 7 días posteriores al tratamiento. Para el ojo izquierdo la mejoría fue del 40% a las 24hrs, alcanzando 80% a los 7 días, únicamente 20% de los pacientes persistieron con síntomas (Gráfica 4).

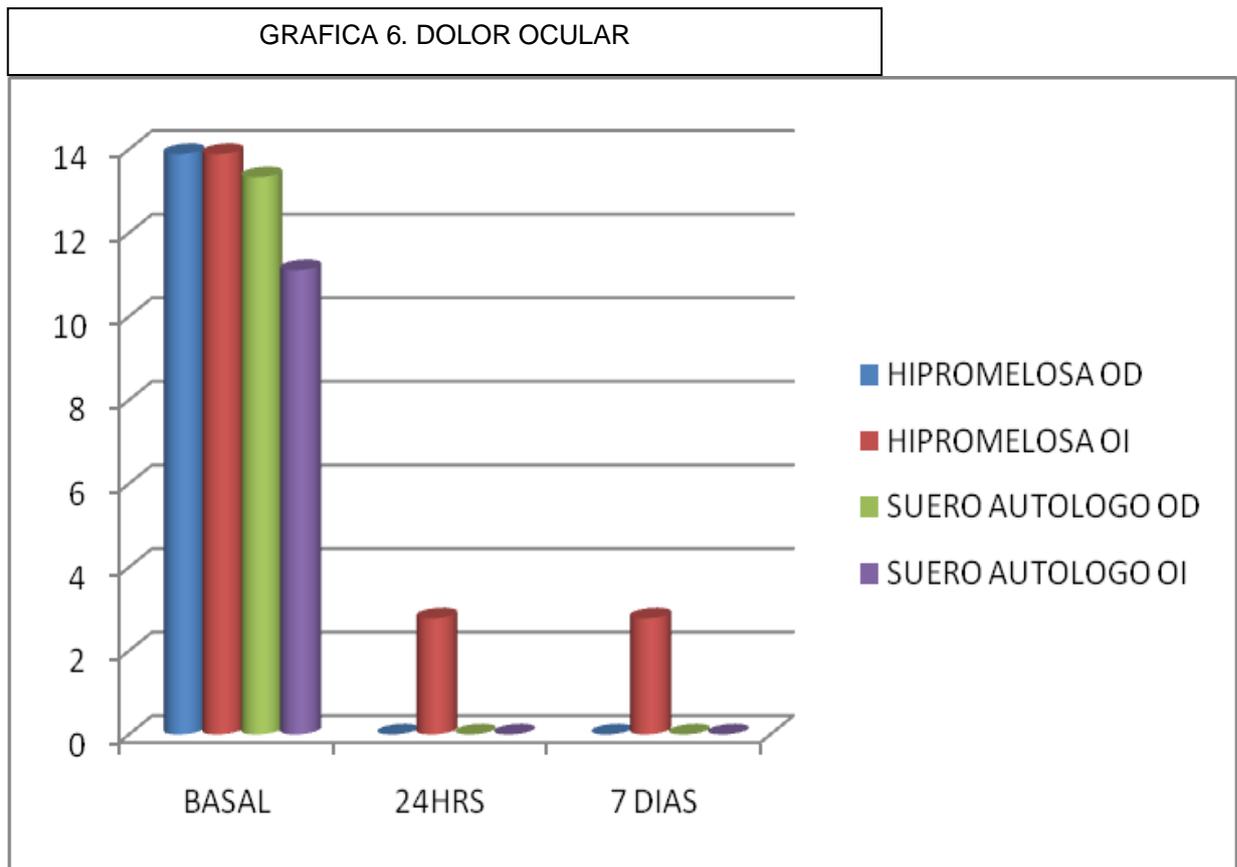
Los pacientes con sensación de cuerpo extraño tratados con Suero autólogo en el ojo derecho, presentaron mejoría del 84% a las 24hrs y 7 días posteriores al tratamiento, persistiendo la sintomatología hasta un 16%. Para el ojo izquierdo la mejoría fue del 60% a las 24hrs, alcanzando 80% a los 7 días con persistencia de los síntomas del 20% (Gráfica 4).



Los pacientes con irritación ocular en el ojo derecho que fueron tratados con Hipromelosa presentaron a las 24hrs y 7 días mejoría del 80% con persistencia de los síntomas del 20%. Para el ojo izquierdo la mejoría fue de 60% a las 24hrs evolucionando al 100% a los 7 días. Los pacientes que recibieron tratamiento con Suero autólogo en el ojo derecho presentaron mejoría del 84% a las 24hrs y del 100% a los 7 días. Para el ojo izquierdo la mejoría fue de 80% a las 24hrs y del 100% a los 7 días (Gráfica 5).



Los pacientes con dolor ocular en el ojo derecho presentaron a las 24hrs y 7 días de iniciar el tratamiento con Hipromelosa 0.05% mejoría del 100%. Para el ojo izquierdo dicha mejoría fue de 80% con persistencia de los síntomas a las 24hrs y hasta los 7 días. Los pacientes que recibieron tratamiento con Suero autólogo tanto para el ojo derecho como para el ojo izquierdo presentaron mejoría del 100% a las 24hrs y 7 días (Gráfica 6).



XIII. DISCUSIÓN

En el presente estudio se incluyeron a 81 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con ojo seco secundario en el cual fue de interés conocer el discomfort ocular que presentaron los mismos debido a su patología de base. En el análisis estadístico encontramos que el grado de agudeza visual más frecuente en ambos ojos fue de 20/80 a 20/50, observando la presencia y predominio de ojo seco en grado moderado con un tiempo de ruptura lagrimal dentro de los límites normales de 10 segundos y una prueba de Schirmer entre los rangos de moderado a normal (10 seg a >15 segundos) para ambos ojos.

Aunque la edad promedio para el grupo tratado con suero autólogo fue mayor, pareciera ser un factor menor en los parámetros de mejoría del ojo seco, pudiendo ser un factor de más peso el grado de afección.

En ambos grupos de tratamiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > .05$ **U de Man Whitney**) en las siguientes variables ojo seco, sensación de cuerpo extraño, irritación y dolor ocular. En el informe 2007 del taller internacional sobre ojo seco (DWES) se presentan recomendaciones de tratamiento por nivel de gravedad: Nivel 1 modificación ambiental, sustitutos de lágrimas artificiales. Nivel 2 se añaden antiinflamatorios, tetraciclinas, tapones puntales. Nivel 3 añadir suero autólogo, oclusión puntal permanente. Nivel 4 cirugía (de párpados, Transplante de membrana mucosa, glándula salival, membrana amniótica) (5). Es probable que dichos resultados en este estudio sea debido a que los tratamientos se administraron en los pacientes diagnosticados en todos los grados de ojo seco. Sin embargo observamos mejoría clínica dentro de los grupos a las 24hrs y a los 7 días como lo demuestra la **prueba de Friedman** para la misma sintomatología ocular.

En el ensayo clínico controlado y aleatorizado realizado por Noble y colaboradores observaron el comportamiento del suero autólogo en pacientes con ojo seco severo a 3 meses y el uso de lágrimas artificiales a 3 meses. Encontrando que los pacientes con uso de suero autólogo presentaron una mejoría significativa en los parámetros de la citología de impresión y síntomas, sin diferencia en la prueba de Rosa de Bengala, test de Schirmer, tiempo de ruptura lagrimal en comparación con aquellos que usaron lágrimas artificiales. El autor concluye que el tratamiento con suero autólogo es superior al uso convencional de lágrimas artificiales (14).

En nuestro estudio se utilizó el suero autólogo de forma comparativa con la hipromelosa 0.5% incluyendo pacientes con ojo seco leve hasta severo, por lo cual consideramos que es diferente a como lo indica el DEWS, quién menciona que el uso del suero autólogo debe ser considerado como tratamiento de Nivel 3, por lo tanto es importante estadificar el grado de ojo seco para iniciar desde las medidas ambientales, uso de lágrimas artificiales y de ser necesario emplear el suero autólogo.

XIV. CONCLUSIONES

Dentro del cuadro básico de medicamentos en nuestro Instituto contamos como sustituto de lágrimas artificiales a la hipromelosa 0.5%, la cual es de bajo costo y fácil acceso a nuestros pacientes aportando beneficio para el disconfort ocular; observando en nuestro estudio mejoría en la sintomatología y severidad del ojo seco ya que el grado más frecuente fue el moderado.

El suero autólogo se reveló en nuestro estudio como una muy buena alternativa de tratamiento para los pacientes con ojo seco debido a su similitud con la película lagrimal ya que no sólo humidifica la superficie ocular, sino que también aporta factores nutricionales y de crecimiento, necesarios para mantener la viabilidad celular en los procesos de reparación epitelial, y componentes bactericidas que reducen el riesgo de contaminación e infección. Por lo que concluimos que el tratamiento con suero autólogo es un método eficaz, seguro, de fácil preparación y económico, al tiempo de que en nuestro servicio disponemos de los elementos necesarios para su elaboración, con el único inconveniente para el paciente que consiste en frecuentes extracciones de sangre.

XV. Anexo1

MGD. Disfunción de la glándula lagrimal.

Nivel de gravedad del ojo seco	1	2	3	4
Incomodidad, gravedad y frecuencia	Leve y/o episodios ocurre bajo estrés ambiental	Episódico o crónico moderado, con o sin estrés	Frecuente o constante grave sin estrés	Severo y/o discapacitante y constante
Síntomas visuales	Ninguno o fatiga episódica leve	Episódico molesto y/o limitante	Molesto crónico y/o constante, limitante	Constante y/o posiblemente discapacitante
Inyección conjuntival	Ninguno o leve	Ninguno o leve	+ / -	+ / ++
Tinción conjuntival	Ninguno o leve	Variable	Moderado a marcado	Marcado
Tinción corneal (severidad/ubicación)	Ninguno o leve	Variable	Central marcado	Erosiones punteadas severas
Signos corneales/lagrimales	Ninguno o leve	Desechos leves, disminución menisco	Queratitis filamentosa, agregación de moco, aumento desechos en las lagrimas	Queratitis filamentosa, agregación de moco, aumento desechos en las lagrimas, ulceración
Párpados/Glándulas de Meibomio	MGD variablemente presente	MGD variablemente presente	Frecuente	Triquiasis, simblefarón, queratinización
Tiempo ruptura lagrimal (segs)	Variable	<_ 10	<_ 5	Inmediato
Puntuación de Schirmer (mm/5min)	Variable	<_ 10	<_ 5	<_ 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE OFTALMOLOGIA CMN SXXI

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACION DE SUERO AUTOLOGO EN PACIENTES

PORTADORES DE ARTRITIS REUMATOIDE

Nombre del paciente _____ Edad _____

No de afiliación _____

El estudio se apegará a la Ley General de Salud de la República Mexicana en materia de investigación y, a la Declaración de Helsinki conservando la seguridad y buscando todo beneficio para los pacientes. No violándose ninguno de los principios éticos de la investigación en seres humanos, los datos obtenidos se manejarán de manera confidencial.

Entendiendo que el ojo seco es una patología frecuente en pacientes portadores de artritis reumatoide generando un gran discomfort en la sintomatología ocular; la finalidad de este estudio es conocer la efectividad terapéutica y la mejoría de los síntomas con los tratamientos establecidos.

Después de haber leído el presente documento y haber recibido las aclaraciones necesarias, **AUTORIZO** de manera voluntaria participar en dicho estudio y permito al personal médico del hospital de Oftalmología la obtención de una muestra sanguínea para realización de suero autólogo.

RIESGOS: Estoy enterado (a) de la garantía y seguridad del procedimiento y que los riesgos potenciales son derivados del tipo de enfermedad que padezco.

NO FIRME A MENOS QUE LEA Y ENTIENDA POR COMPLETO ESTE DOCUMENTO.

Nombre y firma

Nombre y firma del testigo

Fecha

Hora

DECLARACION MÉDICA. He explicado el contenido de este documento al paciente y he respondido todas las preguntas al grado máximo de mi conocimiento.

Nombre y firma del médico

Fecha

Hora



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
 CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hoja de recolección de datos
 Severidad del Ojo Seco

Nombre _____ N. Afiliación _____

Edad _____ Sexo _____

AR tiempo de evolución _____

Ojo Seco tiempo de evolución _____

1. Con que frecuencia presenta síntomas de molestia ocular tales como fatiga, sensación de arenilla o cuerpo extraño?

Ninguno Escaso Presente Constante

2. A presentado alguna vez dolor ocular desde que tiene diagnóstico de ojo seco?

Ninguno Escaso Presente Constante

3. Agudeza visual, TRL y T. Schirmer que presenta en la 1ª consulta?

Fecha: _____ AV. _____ OD. _____ OI. _____

TRL. _____ OD. _____ OI. _____

T.Sch. _____ OD. _____ OI. _____

Tinción conjuntival	Ninguno o leve	Variable	Moderado a marcado	Marcado
Tinción corneal severidad/ubicación	Ninguno o leve	Variable	Central marcado	Erosiones punteadas severas
Signos corneales o Lagrimales	Ninguno o leve	Desechos leves, disminución menisco	Queratitis filamentosa, agregación de moco aumento desechos en las lagrimas	Queratitis filamentosa, agregación de moco, aumento desechos en las lagrimas, ulceración
Párpados de Glándulas Meibomio	MGD variablemente presente	MGD variablemente presente	Frecuente	Triquiasis simblefarón, queratinización
Tiempo ruptura lagrimal (seg)	Variable	<_ 10	<_ 5	Inmediato
Puntuación de Schirmer (mm/5min)	Variable	<_ 10	<_ 5	<_ 2

MGD. Disfunción de la glándula lagrimal.

Nivel de gravedad del ojo seco



LEVE



MODERADO



SEVERO



GRAVE

EVALUO: _____

XVI. BIBLIOGRAFÍAS

1. Pereira J, Ruiz M. Superficie Ocular (córnea.limbo.conjuntiva.película lagrimal). *Cultura Médica*, 2007: 3,
2. García V. (2003) Elaboración, utilización y evaluación de un colirio con suero autólogo en las lesiones corneales. *Servicios de Farmacia* 2003, No. 1 (Vol. 27),21-25
3. Kanski JJ. *Oftalmología clínica*. España: elsevier; 2004 p 57-60
4. Gaytán-Melicoff J, Baca-Lozada O, Velasco-Ramos R. Comparación entre suero autólogo, clorhidrato de olopatadina y fumarato de ketotifeno, en el manejo de la conjuntivitis alérgica. *Revista Mexicana Oftalmología* 2005; No 79 (1): 25-31
5. La definición y clasificación de la enfermedad de ojo seco: informe del Subcomité para Definición y Clasificación del Taller Internacional sobre Ojo Seco (2007). *The ocular surface* 2007; N° 2 (5): 75-92
6. Galvez J, Lou M, Andreu E. Ojo seco: diagnóstico y tratamiento. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 1998. No. 5 (22): 117 - 122
7. Kassan S, Haralampos M, MoutsopoulosMD. Clinical Manifestations and Early Diagnosis of Sjögren Syndrome. *Arch Intern Med*. 2004; Vol. 164: 1275-1284.
8. Lasky R. Dry eyes: etiology and management. *Current Opinion in Ophthalmology* 2008; 19:287-291.
9. Savini G, Kojima T, Espana E. The challenge of dry eye diagnosis. *Clinical Ophthalmology* 2008; 2 (1): 31 – 55
10. Lemp M. Management of Dry Eye Disease. *The American Journal of Managed Care* 2008; No. 3 (14): 88-101
11. López J, García I, Rivas L. Aplicaciones del suero autólogo en oftalmología; *Arch. Soc. Esp. Oftalmol*. 2007; 82: 9-20
12. Takashi K, Akihiro H. Autologous Serum Eye Drops for the Treatment of Dry Eye Diseases. *Cornea* 2008; No. 8 (27): 25-30.
13. Solórzano M, Perneas A, Zabala AI. Aplicaciones del suero autólogo en la consulta del servicio de oftalmología en el Hospital Donostia. *Revista electrónica cuatrimestral de enfermería* 2008. No 13:1-10
14. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31: 579-583

15. Akyol-Salman I. Effects of Autologous Serum Eye Drops Corneal Wound Healing After Superficial Keratectomy in Rabbits. *Cornea* 2006; No. 10 (25): 1178-1181
16. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1467-1474
17. Sirota M, Schaub M, Batzoglou S. Autoimmune Disease Classification by Inverse Association with SNP Alleles. *PLoS Genetics* 2009; No. 12 (5): 1-11
18. García M, Quesada M. Artritis Reumatoide Fisiopatología y Tratamiento. Centro Nacional de Información de Medicamentos. Marzo 2004: 1-73
19. Lagnado R, King A, Donald F. A protocol for low contamination risk of autologous serum drops in the management of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88: 464-465
20. Bradley J, Simoni J, Bradley R, McCartney D, Brown S. Time- and Temperature- Dependent Stability of Growth Factor Peptides in Human Autologous Serum Eye Drops. *Cornea* 2009; No.2 (28): 200-205
21. Salas-Cervantes M, Vázquez-Maya L. Aplicación de suero autólogo en patología de la superficie ocular. *Rev Med Hosp General de México* 2008; No. 2 (71): 71-76
22. Herrero R, Molina I. Suero autólogo en el tratamiento del síndrome de Ojo Seco. Aspectos tecnológicos. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008; 83: 521 – 524
23. Bosch J, Martín J, Sierra J. Suero autólogo en patología ocular por Hipovitaminosis. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2007; 83: 45-48
24. Quinto G, Campos M, Behrens A. Soro autólogo para doenças da superficie ocular. *Arq Bras Oftalmol*. 2008; 71 (6): 47-54