

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



TITULO: CONCENTRACION DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN OJO SECO  
ACUODEFICIENTE : ENSAYO CLINICO CONTROLADO ALEATORIZADO DOBLE  
CIEGO

TESIS QUE PRESENTA

DRA. MANUELA ALEJANDRA FLORES PERAZA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGIA

ASESOR DE TESIS:  
DRA. IRMA HUERTA ALBAÑIL  
DR. JOAQUÍN VERDUZCO PONCE DE LEÓN



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.



**DRA. DIANA GIMENEZ DÍAZ**  
JEFE DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAF HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



**DR. MANUEL ENRIQUE ESCANIO CORTÉS**  
PROFESOR TITULAR CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA  
UMAF HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



**DRA. IRMA HUERTA ALBAÑIL**  
ASESOR CLÍNICO  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE Córnea  
UMAF HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



MÉXICO  
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

Dirección de Prestaciones Médicas  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

IMSS

"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA 21/07/2015

**DRA. IRMA HUERTA ALBAÑIL**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**CONCENTRACIÓN DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA OJO SECO ACUODEFICIENTE:  
ENSAYO CLINICO CONTROLADO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-155

ATENTAMENTE

**DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS  
SEG. BIENESTAR Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**GRACIAS....**

---

*A todos los que siempre han cuidado y guiado mis sueños.*

---

**CONTENIDO**

<b>RESUMEN</b> .....	7
<b>REQUISITO UNIVERSARIO</b> .....	8
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	9
<b>Ojo SECO</b> .....	9
<i>Epidemiología</i> .....	9
<i>Fisiopatología</i> .....	9
<i>Clasificación Fisiopatológica</i> .....	10
<i>Clasificación de Severidad</i> .....	12
<b>PLASMA RICO EN PLAQUETAS Y PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO</b> .....	15
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	18
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	18
<b>HIPÓTESIS</b> .....	18
<b>OBJETIVOS</b> .....	19
<b>MATERIAL Y MÉTODOS:</b> .....	19
<b>DISEÑO</b> .....	19
<b>VARIABLES DE ESTUDIO</b> .....	19
<b>SELECCIÓN DE LA MUESTRA</b> .....	20
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN:</b> .....	21
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:</b> .....	21
<b>CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:</b> .....	21
<b>PROCEDIMIENTO DE LA MUESTRA</b> .....	21
<b>MUESTREO</b> .....	21
<b>VALORACIÓN INICIAL</b> .....	21
<b>FORMACIÓN DE GRUPOS Y ALEATORIZACIÓN</b> .....	21
<b>PREPARACIÓN DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS (PRP)</b> .....	22
<b>SEGUIMIENTO</b> .....	22
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	23
<b>RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:</b> .....	24
<b>ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD:</b> .....	24
<b>RESULTADOS</b> .....	25
<b>ANEXOS</b> .....	32
<b>REFERENCIAS IBLIOGRÁFICAS</b> .....	35

---

## RESUMEN

---

### CONCENTRACIÓN DE PLASMA FRESCO RICO EN PLAQUETAS

---

#### Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado Doble Ciego

**Antecedentes:** El uso de hemoderivados con fines terapéuticos se ha venido popularizando en una gran variedad de áreas médicas y quirúrgicas. A partir del año 2000 se ha promovido el interés en el uso de estas sustancias para diversas patologías oculares. Recientemente se ha indicado para el tratamiento de defectos epiteliales persistentes y ojo seco, que anteriormente sólo se restringían al uso de lágrimas artificiales, antiinflamatorios y mejoras de las condiciones ambientales. El plasma rico en plaquetas (PRP) autólogo contiene una alta concentración de plaquetas y, consecuentemente, una alta concentración de factores de crecimiento epitelial, endotelial y vascular, así como del derivado de plaquetas y transformante beta. Hasta el momento, no se ha establecido la concentración más efectiva para la preparación de PRP, que nos permita obtener una gran mejoría clínica con la menor incidencia de efectos secundarios.

**Objetivo:** Comparar la efectividad de las diversas concentraciones de PRP para el tratamiento del síndrome de ojo seco acuodeficiente.

**Material y Método:** Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego. Se estudiaron 56 ojos, distribuidos en tres grupos. Cada grupo se someterá a tratamiento con distinta concentración de PRP (25%, 50 % y 75%). Todos los casos recibieron una valoración oftalmológica completa y se hicieron mediciones de las variables en la visita inicial y 4 semanas después de la aplicación del PRP. Las variables medidas son agudeza visual no corregida (AVNC), porcentaje de desepitelización, puntuación OSDI (Ocular Surface Disease Index). Este protocolo respetará los principios de Helsinki.

**Recursos e Infraestructura:** El estudio se realizó en las instalaciones del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Para la evaluación de los pacientes se utilizaron los equipos médicos e instrumentos que forman parte de la infraestructura de la consulta de Córnea. Los materiales necesarios para la medición de variables y para la preparación de los hemoderivados fueron provistos por el Instituto Mexicano del Seguro Social. Los recursos humanos somos los propios investigadores, encargados de la evaluación clínica y preparación de PRP.

**Tiempo a Desarrollarse:** La fase intervencional del estudio iniciará posterior a su aprobación por el comité local de investigación en salud. El reclutamiento de pacientes se realizará en 4 semanas y, dado que el seguimiento es de 4 semanas, se pretende concluir la fase de medición en el 2º mes. Posteriormente realizamos el análisis estadístico durante el 3º mes y buscaremos la publicación de nuestro resultado en el 5º mes. Duración de nuestro estudio 3 meses.

**Resultados:** En nuestro trabajo de investigación se incluyeron 28 pacientes, se estudiaron 20 mujeres y 8 hombres; por lo tanto se incluyeron 56 ojos. La edad media de los pacientes estudiados fue de 64.43 años, con un rango de 45 años a 81 años. Se realizaron tres grupos de estudio: el grupo A que recibió colirio con 50% de PRP, grupo B recibió colirio con 25 % de PRP y el grupo C con 75 % de PRP. En el grupo A se estudiaron un total de 20 ojos, en el grupo B se estudiaron un total de 18 ojos y en el C se estudiaron un total de 18 ojos. En el grupo A se encontró una agudeza visual (AV) basal con una media de 0.59 la cual se incrementó a 0.655, con una p significativa de 0.0001, el % de desepitelización disminuyó un 15.94%. En el grupo B se encontró una agudeza visual (AV) basal con una media de 0.68 la cual se incrementó a 0.75, con una p no significativa de 0.07, el % de desepitelización disminuyó un 0.49%. En el grupo C se encontró una agudeza visual (AV) basal con una media de 0.75 la cual se incrementó a 0.84, con una p significativa de 0.0005, el % de desepitelización disminuyó un 6.80%. A pesar de que la mejoría de la agudeza visual es estadísticamente significativa en los tres grupos, la mejoría en el porcentaje de desepitelización es mayor en el grupo A.

**Conclusiones:** Se observó que aunque en los tres grupos se encontró mejoría clínica esta era más significativa en el grupo de 50% de PRP en el cual el porcentaje de desepitelización y la puntuación OSDI disminuyeron en mayor proporción. En nuestro estudio buscamos proporcionar al paciente un tratamiento seguro, efectivo y a la vez que pueda ser proporcionado por las instituciones públicas en nuestro país, debido a la facilidad de la preparación y facilidad para conseguir los elementos para su preparación el especialista en oftalmología debería realizarlo y proporcionarlo a sus pacientes que presenten criterios de uso

**Palabras Clave:** Ojo Seco. Sjögren. Síndrome de Disfunción Lagrimal. Plasma Rico en Plaquetas.

**REQUISITO UNIVERSITARIO**

1. Datos del alumno	1. Datos del alumno
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera No. De cuenta	Flores Peraza Manuela Alejandra 5521069712 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Grado de especialización 513214075
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor
Apellido paterno Apellido materno Nombre	Huerta Albañil Irma
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título  Subtítulo No. Páginas Año Número de registro	Concentración de plasma rico en plaquetas en ojo seco acuodeficiente: ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego   37 2015 R-2015-3601-155

## MARCO TEÓRICO

---

### Ojo Seco

Síndrome de disfunción lagrimal se define como una enfermedad multifactorial de la superficie ocular que se manifiesta con síntomas de molestia<sup>1-3</sup>, alteraciones visuales<sup>4-6</sup> e inestabilidad de la película lagrimal<sup>7-9</sup> con posible daño anatómico de la superficie ocular.

Esta patología se relaciona con una hiperosmolaridad de la película lagrimal<sup>10-13</sup> e inflamación de grado variable en la superficie ocular.

El ojo seco se presenta por una alteración de la unidad funcional lagrimal, la cual está conformada por glándulas lagrimales, superficie ocular (córnea y conjuntiva), párpados y nervios sensitivos y motores relacionados.<sup>14</sup> Esta unidad controla la mayor parte de los componentes de la película lagrimal y responde a estímulos ambientales, endocrinológicos y corticales. Su función principal es preservar la integridad de la película lagrimal, la transparencia de la córnea y la calidad de la imagen que se proyecta a la retina.<sup>14-17</sup>

En un ojo normal, es indispensable la presencia de una película lagrimal estable; cuando ésta se ve comprometida, la superficie ocular se inflama y con el tiempo se cronifica, disminuyendo la sensibilidad de la superficie ocular y alterando la estabilidad de la película lagrimal.<sup>18</sup>

En fases iniciales, se presenta una secreción lagrimal refleja, lo que altera la composición normal de la lágrima; en fases avanzadas la inflamación altera las glándulas a nivel histológico, ocasionando disminución en la secreción y desencadenando ojo seco.

#### *Epidemiología*

El síndrome de ojo seco es considerado un problema de salud pública y se estima que afecta 14-33% de la población mundial. De acuerdo al reporte DEWS del 2007 la prevalencia del ojo seco varía entre 5 y 30 % en la población mayor de 50 años, se estima que cerca de 3.2 millones de mujeres y 1.7 millones de hombres de 50 años y más padecen ojo seco.<sup>19</sup>

La prevalencia del ojo seco aumenta con la edad, Burcin encuentra aumento de la prevalencia en pacientes que se han sometido a cirugía refractiva, usuario de lentes de contacto, aquellos expuestos a factores ocupacionales, con enfermedades sistémicas asociadas (autoinmunidad, diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, etc). Millones de personas más presentan síndrome de ojo seco leve que solo se hace más evidente en algunos meses del año.<sup>19</sup>

#### *Fisiopatología*

Existen varios mecanismos en la patogenia del ojo seco que pueden iniciar, amplificar y modificar el carácter de la enfermedad a través del tiempo, estos son el aumento de la osmolaridad de la película lagrimal y la inestabilidad de la misma.<sup>18</sup>

La hiperosmolaridad de la lágrima es el mecanismo principal que causa inflamación de la superficie ocular y sus síntomas. Surge como resultado de la evaporación del agua contenida en la lágrima, especialmente en situaciones de poco flujo, que condicionan una evaporación excesiva. La hiperosmolaridad estimula una cascada de eventos inflamatorios en las células epiteliales superficiales, condicionando la generación y liberación de citosinas inflamatorias (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , FNT- $\alpha$ ) y mucopolisacáridos.<sup>36</sup>

En los estadios iniciales, se considera que el daño a la superficie ocular es causado por estrés osmótico, inflamatorio o mecánico, lo que condiciona una estimulación refleja de las glándulas lagrimales. Se piensa que la actividad del reflejo trigeminal es la responsable de este reflejo de secreción acuosa, que inicialmente es capaz de compensar la hiperosmolaridad de la lágrima;<sup>18</sup> sin embargo, la cronicidad del desequilibrio determina una disfunción glandular lagrimal que se manifiesta como insuficiencia del reflejo secretor. Los reportes sugieren que la sensibilidad corneal no va a la par de la gravedad de la enfermedad, por lo que en periodos iniciales existe un reflejo aumentado, en tanto que en casos crónicos hay una disminución de la sensibilidad y del reflejo mismo. Esto podría ser resultado de los efectos inflamatorios en las terminales nerviosas del plexo nervioso sub-basal.<sup>37-38</sup>

Se propone que la inestabilidad de la película lagrimal puede ser el evento inicial del síndrome de disfunción lagrimal y que puede o no condicionar la hiperosmolaridad de la lágrima. La mayoría de los estudios apoyan que la inestabilidad podría predisponer a complicaciones en el ojo seco en respuesta a estrés de la superficie ocular.<sup>18</sup>

### *Clasificación Fisiopatológica*

Aunque no se contemplan en la definición del síndrome de ojo seco, se puede distinguir una clasificación fisiopatológica entre el ojo seco ocasionado por deficiencia acuosa y ojo seco ocasionado por evaporación de la película lagrimal. Sin embargo, una misma persona presenta normalmente los dos tipos de ojo seco simultáneamente, sin que sean excluyentes entre sí. Estos tipos principales de ojo seco fueron descritos desde 1995 y siguen siendo vigentes.<sup>18</sup>

#### Ojo Seco por Deficiencia Acuosa de la Lágrima

El ojo seco por deficiencia acuosa de la lágrima (OSDAL) implica que la etiología obedece a una falla de la secreción lagrimal, generalmente debido a la disfunción o destrucción de los acinos glandulares lagrimales; la sequedad resulta de la disminución del volumen de secreción de agua. Esto causa hiperosmolaridad de la lágrima ya la tasa de evaporación de agua es normal, pero de la reserva está disminuida.<sup>27</sup>

La hiperosmolaridad de la película lagrimal causa hiperosmolaridad de las células epiteliales de la superficie ocular y estimula una cascada de eventos inflamatorios que involucran cinasas MAP y señales NFκB así como la generación de citosinas inflamatorias (IL-1α, IL-1β, FNTα) y metaloproteinas (MMP-9).<sup>27</sup>

El OSDAL tiene dos subclases mayores, según esté asociado o no con síndrome de Sjögren.

El síndrome de Sjögren es una exocrinopatía en la que principalmente las glándulas lagrimales y salivales son blanco de un proceso de inflamación autoinmune, aunque otros órganos pueden estar afectados. El proceso inflamatorio se evidencia por la infiltración de los acinos por células T activadas que atacan a las células acinares y ductales, causando la muerte de las mismas y, consecuentemente, hiposecreción de lágrimas y saliva. Este proceso está mediado por la expresión de autoantígenos en la superficie de las células epiteliales y a la retención en el tejido de células CD4 y CD8 específicas.<sup>28</sup>

La hiposecreción se amplifica por un bloqueo neurosensorial potencialmente reversible debido a los efectos locales de las citosinas inflamatorias liberadas o a la presencia de anticuerpos circulantes dirigidos contra receptores muscarínicos en las glándulas.<sup>29-31</sup>

Existen dos formas de síndrome de Sjögren: SS primario que consiste en ADDE en combinación con síntomas de boca seca en presencia de evidencia de autoanticuerpos, evidencia de secreción salival disminuida y score positivo en la biopsia de glándula salival menor. El SS secundario consiste en las características del primario aunado a una enfermedad autoinmune del tejido conectivo como artritis reumatoide que es la más común o lupus eritematoso, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, esclerosis sistémica, esclerosis biliar primaria o enfermedad mixta del tejido conectivo.

La sequedad ocular en el SSDE es debido a la hiposecreción lagrimal y a los cambios inflamatorios característicos que la acompañan junto con la presencia de mediadores inflamatorios de la lágrima y la conjuntiva. La frecuencia de disfunción de lágrimas de meibomio en pacientes con SS es mayor que en la población general por lo que un defecto en el componente lipídico de la película lagrimal contribuye al ojo seco por exceso de evaporación.<sup>18</sup>

- a. Ojo seco no síndrome de Sjögren (NSSDE). Es una forma de ADDE debido a disfunción lagrimal donde se han excluido características autoinmunes. El más común es el ojo seco relacionado con la edad. Existen diversas formas de NSSDE. (Anexo 1)

## **2. Ojo seco evaporativo**

Es debido a una pérdida excesiva de agua desde la superficie ocular expuesta en presencia de una función secretoria normal. Sus causas se han descrito como intrínsecas donde hay una enfermedad afectando las estructuras de los párpados o su movilidad o extrínsecas donde el daño a la superficie ocular es debido a la exposición externa.

### a. Causas intrínsecas

1. Disfunción de las glándulas de meibomio: la DGM o blefaritis posterior se debe a la obstrucción de las glándulas de meibomio y es la causa más común de ojo seco evaporativo.<sup>32-34</sup> Se asocia con múltiples padecimientos como rosácea, dermatitis seborreica y dermatitis atópica, y menos comúnmente con el tratamiento del acné vulgar con isotretinoína que lleva a la atrofia reversible de las glándulas, pérdida de la densidad acinar, disminución del volumen y aumento de la viscosidad de la secreción. La DGM puede ser

primaria o secundaria, simple o cicatrizal. En la simple los orificios de la glándula permanecen localizados en la piel del párpado, anteriores a la unión mucocutánea. En la cicatrizal los orificios ductales se desplazan posteriormente en el párpado y la mucosa tarsal por lo que son incapaces de liberar la secreción oleosa a la superficie de la película lagimal.

El resultado en caso de que la disfunción sea suficientemente extensa asociada con la deficiencia de la capa lipídica de la película es un aumento en la evaporación con predisposición a infecciones por las modificaciones del microambiente lipídico.<sup>18</sup>

2. Desórdenes de la apertura palpebral, congruencia o dinámica de los párpado: un aumento en la superficie expuesta a la evaporación puede ocurrir en casos de craneosinostosis, proptosis endocrina o de otro origen y miopía alta. El exoftalmos endócrino y específicamente el aumento en la apertura de hendidura palpebral está asociado con sequedad ocular e hiperosmolaridad de la lágrima. La sequedad ocular resulta por la exposición o por el pobre reestablecimiento de la película lagimal.<sup>18</sup>
  3. Baja tasa de parpadeo: esto puede ocurrir como un fenómeno fisiológico durante la realización de ciertas tareas de concentración por ejemplo trabajando en terminales de video y microscopio o debidos a un desorden extrapiramidal como la enfermedad de Parkinson donde la disminución de parpadeo es debido a una disminución en la reserva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y es proporcional a la severidad de la enfermedad.
- b. Causas extrínsecas
1. Desórdenes de la superficie ocular: pueden llevar a una superficie con lubricación inadecuada, ruptura prematura de la película lagimal, hiperosmolaridad de la lágrima y ojo seco. Las causas incluyen deficiencia de vitamina A y los efectos crónicos de la aplicación tópica de anestésicos y conservadores. En el caso de la deficiencia de la vitamina A puede llevar a un ojo seco por dos mecanismos distintos ya que es esencial para el desarrollo de las células Goblet en las membranas mucosas y para la expresión de glucocalix.<sup>35</sup> También esta deficiencia puede causar daño acinar y posteriormente agregar ojo seco por deficiencia acuosa. Muchos componentes de las fórmulas de gotas oculares pueden inducir una respuesta tóxica a partir de la superficie ocular, de estos los que causan más daño son los conservadores cloruro de benzalconio que causa daño a las células del epitelio y queratitis punteada. La anestesia tópica causa sequedad de dos maneras ya que reduce la secreción lagimal por disminución de la vía sensitiva a la glándula lagimal y reduce también la tasa de parpadeo.<sup>18</sup>
  2. Uso de lentes de contacto
  3. Enfermedad de la superficie ocular: se presenta por resultado en inestabilidad de la película lagimal y se agrega pérdida de células Goblet.
  4. Conjuntivitis alérgica: el mecanismo general que lleva a esta enfermedad es la exposición a un antígeno que provoca la de granulación de IgE de los mastocitos con liberación de citosinas inflamatorias, los linfocitos Th2 son activados en la superficie primero de la conjuntiva y después en el epitelio corneal con los subsecuentes cambios en la submucosa. Ocurre la muerte de las células epiteliales afectando la conjuntiva y epitelio corneal. Los daños de la superficie y la liberación refleja de la glándula lagimal normal. Las irregularidades en la superficie corneal y en la conjuntiva pueden derivar en inestabilidad de la película lagimal por lo tanto al componente de sequedad de la enfermedad alérgica ocular. En los casos crónicos puede haber disfunción de las glándulas de meibomio que exacerba el problema interfiriendo con la formación de la capa lipídica de la película.

Recientemente se han aplicado dos esquemas de clasificación, a saber de la "triple clasificación"<sup>20-21</sup> y el reporte del panel Delphi.<sup>22</sup> La triple clasificación presenta tres esquemas por separado, uno basado en la etiopatogenia, otro basado en la disfunción de glándulas y tejidos blandos y un último basado en la severidad de la enfermedad. Por su parte, el panel Delphi propuso un cambio en el nombre de enfermedad del ojo seco a síndrome de disfunción lagimal.<sup>16</sup>

Triple clasificación del ojo seco

1. Etiopatogenia	2. Glándulas afectadas	3. Gravedad
1. Etario 2. Hormonal 3. Farmacológico 4. Inmunopático 5. Hiponutricional 6. Disgenético 7. Adenítico 8. Traumático 9. Neurológico 10. Tantálico	Acuodeficiencia Lipo-deficiencia Mucin-deficiencia Epiteliopatía No-ocular deficiencias exocrinas	Grado 1 ó leve Grado 2 ó medio Grado 3 ó grave

▪ **Clínica**

Las bases para los síntomas en el ojo seco no se conocen del todo pero pueden considerar desde su etiología, mecanismo y respuesta al tratamiento. La presentación de los síntomas implica la activación de terminales nerviosas sensitivas y nociocaptivas de la superficie ocular.<sup>39</sup> Los síntomas típicos de ojo seco incluyen ardor, escozor y fotofobia además los pacientes con enfermedad crónica mal controlada se pueden quejar de visión borrosa, disminución de la capacidad de producción lagrimal e intolerancia a los lentes de contacto. Como resultado de estos síntomas el ojo seco tiene un impacto considerable en la función visual, las actividades cotidianas, el funcionamiento social y físico, la productividad en el trabajo y la calidad de vida.

*Clasificación de Severidad*

En este apartado se subdivide el síndrome en grados de severidad conforme a distintos criterios, subjetivos y objetivos, modificados a partir de las clasificaciones previas.

El grado 1 de severidad se caracteriza por molestias leves o episódicas que principalmente ocurren bajo condiciones de estrés ambiental, fatiga visual ausente o episódica leve, inyección conjuntival ausente, tinción corneal y conjuntival ausente, secreción o filamentos ausentes, disfunción glándulas de Meibomio variable, y BUT (tiempo de ruptura lagrimal) y test de Schirmer variable.

El grado 2 de severidad se caracteriza por molestias episódicas o crónicas moderadas, fatiga visual moderada, inyección conjuntival ausente o leve, tinción corneal y conjuntival variable, secreción o filamentos variable, disfunción glándulas de Meibomio variable, BUT (tiempo de ruptura lagrimal) menor o igual a 10 seg y test de Schirmer menor o igual a 10 mm.

El grado 3 de severidad se caracteriza por molestias frecuentes o crónicas moderadas-graves, fatiga visual grave y limitante, inyección conjuntival variable, tinción corneal y conjuntival moderada-grave, secreción moderada-grave o queratitis filamentosa, disfunción glándulas de Meibomio frecuente, BUT (tiempo de ruptura lagrimal) menor o igual a 5 seg y test de Schirmer menor o igual a 5 mm.

El grado 4 de severidad se caracteriza por molestias constantes discapacitantes, fatiga visual grave y discapacitante, inyección conjuntival (0-3+): 2-3+, tinción corneal y conjuntival grave, queratitis filamentosa +/- ulceraciones, triquiasis, queratinización, BUT (tiempo de ruptura lagrimal) menor o igual a 2 seg y test de Schirmer menor o igual a 2 mm.<sup>22</sup>

Nivel de gravedad del ojo seco	1	2	3	4*
Incomodidad, gravedad y frecuencia	Leve y/o episódico; 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 a leve	Ninguno a leve	+/-	+ / ++
Tinción conjuntival	Ninguno a leve	Variable	Moderado a marcado	Marcado
Tinción corneal (severidad/ubicación)	Ninguno a leve	Variable	Central marcado	Erosiones punteadas severas
Signos corneales/lagrimal	Ninguno a leve	Desechos leves, ↓ menisco	Queratitis filamentosa, agregación de moco, ↑ desechos en las lágrimas	Queratitis filamentosa, agregación de moco, ↑ desechos en las lágrimas, ulceración
Párpado/Glándulas de meibomio	MGD variablemente presente	MGD variablemente presente	Frecuente	Triquiasis, queratinización, simblefaron
TFBUT (seg)	Variable	≤10	≤5	Inmediato
Puntuación de Schirmer (mm/5 min)	Variable	≤10	≤5	≤2

### ▪ Auxiliares diagnósticos

Algunos de los recientes avances en los estudios diagnósticos pueden ayudar a explicar el mecanismo del ojo seco. Uchiyama et al.<sup>40</sup> establecieron la relación entre el grado y la localización de la superficie ocular de la tinción y el grado de deficiencia acuosa de la lágrima. Si es nasal o temporal únicamente se correlaciona con ojo seco leve, cuando la tinción es en ambas áreas implica ojo seco moderado y cuando la tinción es en ambas áreas con involucro corneal representa ojo seco severo. El verde de lisamina parece ser un método diagnóstico en desuso mientras que el test de aclaramiento de fluoresceína juega un papel más importante siendo útil también en pacientes con conjuntivochalasis y epifora.<sup>41</sup>

Serin et al. han discutido acerca del test diagnóstico de Schirmer determinando que los pacientes con ojos cerrados hay más rentabilidad del test ya que el margen palpebral y la estimulación de las pestañas puede alterar la tasa de lagrimeo. El volumen de lágrima se encuentra en el menisco lagrimal. Un método consistente y reproducible para detectar la deficiencia de volumen podría ayudar a aclarar qué tipo de ojo seco representa el paciente, se han evaluado la Tearscope, el espectroscopio infrarrojo y de fluorescencia y el HTR II siendo necesarios estudios más amplios I respecto.<sup>42</sup>

La evaluación de los signos y síntomas del paciente combinado con los resultados de varios test pueden llevar al diagnóstico de ojo seco. Algunos de los estudios diagnósticos más comúnmente usados para la evaluación del ojo seco incluyen tinción con fluoresceína, tiempo de ruptura de la película lagrimal, test de Schirmer, tinción con rosa de bengala, topografía corneal, citología de impresión y test de aclaramiento de fluoresceína. Estudios más recientes han identificado marcadores más específicos para diagnosticar y graduar la severidad del ojo seco incluyendo la osmolaridad lagrimal, la producción de inhibidores de metaloproteinasas y neuromediadores oculares.<sup>19</sup>

Se ha encontrado que la osmolaridad lagrimal es como medida única la mejor para determinar sensibilidad y especificidad por encima del tiempo de ruptura de película lagrimal, la tinción corneal. La tinción conjuntival, test de Schirmer y la graduación de las glándulas de meibomio.<sup>19</sup>

### ▪ Escala de severidad

Las herramientas clínicas más usadas para graduar la severidad del ojo seco son por sintomatología ( cuestionarios como el índice de enfermedad de la superficie ocular OSDI por sus siglas en inglés o el cuestionario McMonnies de ojo seco), el tiempo de ruptura de la película lagrimal, los test de fluoresceína o verde de lisamina en cornea y conjuntiva, la puntuación de la secreción meibomiana y el test de Schirmer.<sup>43</sup> La mayoría de estas mediciones son específicas para cada subtipo de enfermedad además de que son pobres en especificidad y dependen del explorador lo que lleva a errores analíticos. A diferencia del conjunto de test utilizados para ojo seco la osmolaridad parece ser el indicador global de la enfermedad independientemente de su etiología.<sup>18</sup>

A partir de la comparación de diversos test diagnósticos para la queratoconjuntivitis sicca ya sea solos o en combinación con la determinación de la osmolaridad se ha determinado que esta puede llegar a ser aceptada como el estándar de oro para esta enfermedad ya que es el único signo que representa una correlación significativa entre pacientes normales y con enfermedad leve/moderada y en categorías severas.

A decir de diversos autores la osmolaridad de la película lagrimal debido a su objetividad, naturaleza cuantitativa e independencia del operador es individualmente la mejor medición clínica para determinar la severidad de la enfermedad.<sup>44</sup>

El subcomité considero de gran utilidad clínica adoptar una clasificación de la enfermedad en base a su severidad.<sup>8</sup> ( ver anexo 2)

El test de OSDI ( por sus siglas en ingles Ocular surface disease index) es un teste sencillo para establecer una gravedad y clasificación del ojo seco según su sintomatología.

Consiste en doce preguntas sobre sintomatología, a las cuales se les da un puntaje establecido en tres casillas denominadas A,B y C cuya suma obtenemos D, esta suma se multiplica por 25 y se divide entre el numero de preguntas contestadas. ( Ver anexo 3) .

Si la puntuación obtenida es de 13 se considera un ojo normal, si es de 13-22 ojo seco leve-moderado, DE 23-50 moderado-grave. El índice posee muy buena sensibilidad y especificidad para distinguir entre individuos normales y aquellos con síndrome de ojo seco. Además es un instrumento válido y confiable para la determinación de severidad del ojo seco y su impacto en la calidad visual.<sup>54</sup>

---

- Tratamiento

El ojo seco es una de las patologías oculares más comunes, sin embargo a pesar de nuestro conocimiento de la fisiopatología y opciones terapéuticas, el tratamiento del ojo seco continua siendo insatisfactorio debido a 3 razones esenciales: primero, la etiología multifactorial del ojo seco; segundo, la falta de relación entre los síntomas reportados por el paciente y los parámetros clínicos observados; y tercero, la variabilidad comercial de lágrimas artificiales es ideal en términos de composición, duración y efecto.<sup>2,5</sup>

La clasificación etiológica para el ojo seco generalmente no es útil en el establecimiento de un plan terapéutico. El comité internacional desarrollo algoritmos para el tratamiento de acuerdo a la clasificación de la gravedad y a la presencia de enfermedad del margen palpebral. El tratamiento se basara en la severidad de los síntomas como malestar o incomodidad, síntomas visuales, tinción de la cornea y conjuntiva disfunción de la glándulas palpebrales, tiempo de ruptura lagrimal y resultado de Schirmer.<sup>45</sup>

- Sustitutos de lágrimas. Una amplia variedad de sustitutos de lágrimas está disponible en el mercado, estos productos difieren en la composición de electrolitos, osmolaridad, viscosidad, la presencia de preservativos y los solutos compatibles. Los solutos libres de preservativos son el paso inicial en el manejo médico del ojo seco, la meta al usar los sustitutos de lágrimas es aumentar la humedad en la superficie ocular y mejorar la lubricación. En los casos leves de ojo seco en los cuales no hay signos de daño de la conjuntiva o la córnea se puede obtener un tratamiento exitoso con lágrimas artificiales aplicadas hasta cuatro veces al día; en casos moderados donde la exploración revela daño leve a la córnea se requiere tratamiento más frecuente.<sup>45</sup>

Las preparaciones de acción corta hechas a base de carboxi-metilcelulosa o alcohol polivinílico mientras más larga su duración de acción más contienen gel de carbómero o parafina. Una fórmula de hidroxipropil metilcelulosa al 0.5% libre de conservador demostró ser efectiva para mejorar los síntomas en los pacientes con ojo seco en síndrome de Sjögren y no Sjögren así como mejoría en las puntuaciones de la tinción corneal y conjuntival y en el tiempo de ruptura. De cualquier forma el uso de lágrimas artificiales tiene algunas limitaciones ya que las lágrimas naturales tienen una composición compleja de agua, sales, Hidrocarburos, proteínas y lípidos que las lágrimas artificiales no pueden sustituir, exactamente. Existen fórmulas que contienen ingredientes adicionales para aumentar el tiempo de contacto con la superficie ocular y superar este problema. Algunos otros aditivos usados en la preparación de lágrimas artificiales son buffers que se emplean para mantener el pH lo más cerca posible al de las vías lagrimales (7.4). Además las formulaciones hipotónicas con electrolitos se han desarrollado con el fundamento de la importancia de la osmolaridad lagrimal.<sup>45</sup>

Conforme el ojo seco progresa el uso de lágrimas artificiales no provee el mismo alivio de la sintomatología como las lágrimas naturales.

- Suero autólogo. Las gotas oftálmicas de suero autólogo que se producen a partir del suero del paciente también son comúnmente usadas dependiendo de la severidad de la sequedad y la presencia de complicaciones oculares asociadas. Son muchos los componentes del suero que se piensa tienen algún efecto trófico sobre los epitelios de la superficie ocular al actuar sobre la dinámica epitelial modelando la proliferación de células epiteliales del limbo y cornea, incluso, en varios estudios in vitro con células epiteliales conjuntivales, los componentes del suero que tienen mayor importancia son EGF, TGF- $\beta$ , vitamina A, fibronectina, albumina, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, neuropeptidos como la sustancia P y el factor de crecimiento tipo insulina 1.

Los efectos del suero autólogo sobre la superficie ocular van a venir determinados por sus numerosas, propiedades. En este sentido, el suero presenta unas características muy similares a las de la lágrima en cuanto a Ph y osmolaridad. Al igual que esta, contiene abundantes factores de crecimiento y bactericidas que hacen que el tratamiento con suero autologo tópico mantenga la viabilidad celular en los procesos de reparación epitelial, y componentes bactericidas que reducen el riesgo de contaminación e infección.<sup>51</sup>

- Preservación de lágrimas. La oclusión de los puntos o canaliculos lagrimales es una terapia no farmacológica muy común para el ojo seco. se ha postulado que este sistema mejora la calidad y cantidad del componente acuoso de la película lagrimal ayudando con los síntomas del ojo seco. La decisión de bloquear el sistema de drenaje debe ser tomado con sumo cuidado por los potenciales efectos indeseables de los tapones. Retardar

el recambio de lágrima puede resultar en un aumento en la concentración de citosinas proinflamatorias causado desensibilización de la superficie corneal y promoviendo la inflamación, además es posible que aumente la toxicidad de otros medicamentos oculares que el paciente pudiera estar usando.<sup>45</sup>

- Ciclosporina A. La ciclosporina A (CsA) tiene una estructura inusual que le confiere una solubilidad acuosa muy baja lo que causa una absorción incompleta y variable dependiendo de su formulación oral o tópica. Existen numerosos reportes que apoyan su acción inmunosupresora local y su efectividad en el manejo de rechazo del trasplante corneal, uveítis autoinmune y síndrome de ojo seco. actúa como un inhibidor como un inhibidor selectivo de IL-2 liberado durante la activación de las células T. su mecanismo de acción se basa en su efecto en la inflamación subconjuntival y de la glándula lagrimal que resulta en un aumento en la producción de la lágrima y de la densidad de células Goblet en un número significativo en el síndrome de ojo seco- moderado a severo.
- Esteroides tópicos. El objetivo es tratar el componente inflamatorio del ojo seco de una manera no- específico, la terapia puede considerarse en pulsos de corta duración debido al riesgo de complicaciones con el uso crónico.
- Tetraciclinas tópicos. Se han convertido en el tratamiento de elección cuando la blefaritis es la causa subyacente, especialmente en pacientes con rosácea. La evidencia clínica sugiere que estos agentes trabajan por mecanismos antiinflamatorios más que antibióticos. Un abordaje común es la administración de dosis bajas de doxiciclina ya que esto representa menos efectos sistémicos. La azitromicina tópica ha demostrado ofrecer mejoría en la función palpebral y en la blefaritis en pacientes con ojo seco.<sup>19</sup>
- Antiinflamatorios no esteroides. Han sido utilizados fuera de sus indicaciones para el tratamiento del ojo seco, existen dos estudios clínicos con el uso de diclofenaco y ketorolaco tópicos que proveen de evidencia acerca de la eficacia de los AINES.
- Pilocarpina oral. Ha demostrado aumentar la producción y el flujo lagrimal lo que mejora la sintomatología en pacientes con síndrome de Sjögren.
- Vitamina A .Se ha reportado que una emulsión de 0.01% de tretinoína mejora significativamente el tiempo de ruptura lagrimal.
- Anticuerpos anti-factor de crecimiento endotelial. Edurmus et. Al.<sup>47</sup> evaluaron el uso de bevacizumab subconjuntival para la neovascularización corneal en pacientes con queratoconjuntivitis sicca severa y queratitis filamentosa encontrando que en el primero desapareció la neovascularización corneal y en el segundo se desvaneció, siendo la aplicación bien tolerada y sin efectos adversos.

## Plasma rico en plaquetas y plasma rico en factores de crecimiento

Las plaquetas son pequeñas células sanguíneas discoides, su conteo varía entre 1.5y 3.0x10<sup>5</sup>/ml y su tiempo de vida media es aproximadamente 7 días, son formadas a partir de los megacariocitos y sintetizados en la medula ósea en fragmentos de citoplasma después de lo cual son liberadas a la circulación. Dentro de las plaquetas encontramos estructuras que contienen glucógeno, lisosomas y dos tipos de granulos que se conocen como granulos densos los que contienen ADP,ATP, serotonina y calcio y los granulos alfa que contienen factores coagulantes, factores de crecimiento y otras proteínas.

En el 2000, un profundo entendimiento de las plaquetas como principal fuente de factores de crecimiento en el plasma, promovió el interés en la elaboración de suero rico en plaquetas. En estudios in vitro, demostraron que el factor de crecimiento endotelial corneal es mayormente estimulado por suero rico en plaquetas que el suero autólogo. Los derivados sanguíneos, que incluyen plaquetas son más ricos en factores de crecimiento, que son liberados de las plaquetas durante el proceso de preparación del plasma.<sup>11</sup>

Los reportes iniciales de la eficacia del suero autólogo para tratamiento del ojo seco promovieron el interés de buscar un sustituto lagrimal ideal.<sup>12</sup> Las siguientes investigaciones no solo corroboraron la eficacia del suero autólogo para el tratamiento de una variedad de patologías de la superficie ocular, también estimularon la nueva aplicación de derivados sanguíneos en oftalmología<sup>15,22</sup>. En recientes años el progreso ha sido en la composición de factores derivados de las plaquetas, esto es plasma rico en factores de crecimiento (PRGF).<sup>23</sup> Este producto es usado exitosamente en una variedad de áreas médicas, como son maxilofacial, cirugía, traumatología, entre otros. Más recientemente, su aplicación en oftalmología para el tratamiento de defectos epiteliales persistentes así como ojo seco ha sido reportado.<sup>24,25</sup>

Es importante remarcar que en muchos casos, el tratamiento con plasma rico en factores de crecimiento no solo disminuye los síntomas y reduce la metaplasia escamosa, sino que también disminuye el uso de medicamentos como los corticoides tópicos y ciclosporina. Esto es porque de forma indirecta reduce la inflamación y las osmolaridad de la

película lagrimal y diluye factores proinflamatorios presentes en la superficie ocular, también contiene inhibidores de inflamación como la IL1 (receptor y antagonista de las metaloproteinasas)<sup>27</sup> y otros importantes factores de crecimiento que participan en la reepitelización de la córnea, como el factor de crecimiento epitelial y muchos otros que se encuentran en diferentes concentraciones en el preparado ( anexo 4).

En la literatura, se ha demostrado que el PRP tiene un gran concentrado de factores de crecimiento y factores de reparación. Factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento endotelial, factor de crecimiento fibroblástico(FGF), factor de crecimiento similar a la insulina -1( IGF-1) y factor de crecimiento endotelial.<sup>38</sup> ( Anexo 5)

Otros componentes son citoquinas, quimoquinas y proteínas como PF-4 Y CD40L, se ha demostrado que estas sustancias esta sustancias tienen una mayor concentración que en el suero autologo. La aplicación de PRP en la superficie corneal acelera y mejora la epitelización corneal.<sup>46,48</sup>

El plasma rico en plaquetas autologo contiene de 5-6 veces mayor concentración de factores de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento

**Table 4.** Synopsis of growth factors present in PRP.

Growth Factor	Source	Function
Transforming Growth Factor-beta, TGF-β	Platelets, extracellular matrix of bone, cartilage matrix, activated TH <sub>1</sub> cells and natural killer cells, macrophages/monocytes and neutrophils	Stimulates undifferentiated mesenchymal cell proliferation; regulates endothelial, fibroblastic and osteoblastic mitogenesis; regulates collagen synthesis and collagenase secretion; regulates mitogenic effects of other growth factors; stimulates endothelial chemotaxis and angiogenesis; inhibits macrophage and lymphocyte proliferation
Basic Fibroblast Growth Factor, bFGF	Platelets, macrophages, mesenchymal cells, chondrocytes, osteoblasts	Promotes growth and differentiation of chondrocytes and osteoblasts; mitogenetic for mesenchymal cells, chondrocytes and osteoblasts
Platelet Derived Growth Factor, PDGFa-b	Platelets, osteoblasts, endothelial cells, macrophages, monocytes, smooth muscle cells	Mitogenetic for mesenchymal cells and osteoblasts; stimulates chemotaxis and mitogenesis in fibroblast/glial/smooth muscle cells; regulates collagenase secretion and collagen synthesis; stimulates macrophage and neutrophil chemotaxis
Epidermal Growth Factor, EGF	Platelets, macrophages, monocytes	Stimulates endothelial chemotaxis/angiogenesis; regulates collagenase secretion; stimulates epithelial/mesenchymal mitogenesis
Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF	Platelets, endothelial cells	Increases angiogenesis and vessel permeability, stimulates mitogenesis for endothelial cells
Connective Tissue Growth Factor, CTGF	Platelets through endocytosis from extracellular environment in bone marrow	Promotes angiogenesis, cartilage regeneration, fibrosis and platelet adhesion

transformante beta, factor de crecimiento endotelial vascular , factor de crecimiento epitelial, y 8 veces más concentración de plaquetas comparado con la sangre, se ha reportado su uso en úlceras corneales , síndrome de superficie ocular después de laser in situ queratomilesius y ojo seco sintomático.<sup>50</sup>

Hemoterapia con suero autologo y suero de cordón umbilical ,con un alto contenido de factores de crecimiento, han sido utilizados en el tratamiento de patologías de superficie ocular, incluyendo síndrome de ojo seco asociado a Sjogren , defectos epiteliales persistentes, queratoconjuntivitis límbica superior, erosiones corneales recurrentes y queratitis neurotrófica.<sup>37,38</sup>

- Preparación de plasma rico en plaquetas

El plasma rico en plaquetas es un extracto natural que es obtenido de la propia sangre del paciente. El proceso de preparación involucra 2-3 frascos de concentración de plaquetas por centrifugación de la sangre del paciente, obteniéndose un líquido, que puede ser usado de forma tópica. Se obtienen 50 ml de sangre por punción venosa y se recolectan en tubos estériles con 0.5 ml de 3.8 % de citrato de sodio.

Las muestras son centrifugadas a 460 g por 8 minutos a temperatura ambiente. La activación de plaquetas y fibrina se induce por la adición de cloruro de calcio en una concentración de 22.8 mM y a los coágulos se les permitió retraerse por 2 hrs a 37 grados centígrados. Este suero es rico en factores de crecimiento. Este suero es diluido 1:1 con cloruro de sodio 0.9% , así 2.5 ml de la solución se convierte en 5 ml de gotas oftálmicas estériles. estos procedimientos se realizan en condiciones estériles, en una campana de flujo laminar. Antes de iniciar el tratamiento, se les enseña a los pacientes a mantener las botellas de gotas a -20 grados C hasta que lo requiera, la botella en uso debe permanecer a 4 grados C y descongelarse 5 días antes de su uso. <sup>44</sup>

Inicialmente se recomienda una gota cada 2 hrs (durante el día) los primeros tres días posteriormente el régimen se personaliza dependiendo de la función y la evaluación clínica de cada epitelopatía. Existen dos potenciales efectos adversos con el uso de PRGF la infección (principalmente debido a la manipulación del producto por el paciente) y la neovascularización.<sup>52</sup>

Los tubos necesarios para el transporte de sangre antes de cetrifugarla para la preparación de PRP son de tapón morado, se utilizan para realizar hemograma, hemoglobina glucosilada, y cuantificación de fármacos, contiene ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

El EDTA y sus derivados tienen la valiosa propiedad química de combinarse con iones metálicos polivalentes en solución para formar complejos coordinados cíclicos de anillo (no iónicos), solubles en agua y virtualmente no disociables. A estos complejos se les conoce como quelatos.

La fuerte afinidad por los cationes calcio que caracteriza al EDTA da por resultado una disminución de la concentración de calcio en suero.

La activación o secreción plaquetaria es un proceso en el cual se liberan los gránulos plaquetarios que contienen sustancias necesarias para la agregación plaquetaria y factores de crecimiento, este proceso requiere  $Ca^{++}$  y ADP, al ser secuestrado el calcio por el EDTA el proceso de degranulación se detiene hasta que agregamos cloruro de calcio para obtener los factores de crecimiento plaquetario en el momento deseado.

---

## JUSTIFICACIÓN

---

El síndrome de ojo seco es un padecimiento con una alta prevalencia y su tasa de incidencia está aumentando en la población mexicana, probablemente debido al aumento de la expectativa de vida y de los factores ambientales que lo ocasionan.

Es por ello que existe un interés creciente en ofrecer diferentes opciones terapéuticas para los casos refractarios a tratamiento convencional, entre estas opciones los derivados sanguíneos han ganado popularidad por el hecho de que ofrecen nutrientes y factores de crecimiento indispensables para la adecuada migración de las células epiteliales y para el reestablecimiento de la superficie ocular.

Existen diversos estudios que demuestran la utilidad clínica del uso de hemoderivados; inclusive hay estudios que demuestran la superioridad del PRP sobre el suero autólogo. Sin embargo, no existe un consenso sobre la forma de preparación de los mismos, en específico sobre la concentración adecuada a la que deben prepararse para lograr la máxima efectividad con el menor índice de complicaciones.

Nuestro estudio pretende determinar la concentración más efectiva del PRP para el tratamiento del ojo seco acuodeficiente tipo Sjögren, determinada por la efectividad en los procesos de reparación epitelial de la córnea.

---

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

Es posible que la preparación de PRP en diferentes concentraciones condicione diferente eficacia clínica cuando se utiliza durante cuatro semanas como tratamiento de pacientes con síndrome de ojo seco acuodeficiente. Si es así ¿Cuál es la concentración más efectiva de PRP para el tratamiento de estos pacientes?

Factible: Se puede realizar la investigación, ya que no implica gastos agregados al presupuesto hospitalario.

Interesante: Es importante definir la mejor concentración para poder ofrecer un mejor tratamiento.

Novedosa: No ha sido estudiada la concentración más eficaz de PRP.

Ética: La respuesta a la pregunta de investigación no implica ningún daño para el paciente.

Relevante: La pregunta es relevante porque permitirá un ajuste en la técnica de preparación de PRP en los diferentes centros que lo utilizan como tratamiento.

---

## HIPÓTESIS

---

Hipótesis Clínica:

En pacientes con diagnóstico de ojo seco acuodeficiente, el tratamiento con colirio tópico de PRP tendrá mayor efectividad en la medida en que la concentración sea mayor.

Hipótesis Estadísticas:

Ho<sub>1</sub>: El grado de mejoría de los parámetros clínicos y sintomatológicos de los pacientes con síndrome de ojo seco tratados con PRP al 50% es el mismo (promedio 21%) que el de los tratados con PRP al 75%.

Ha<sub>1</sub>: El grado de mejoría de los parámetros clínicos y sintomatológicos de los pacientes con síndrome de ojo seco tratado con PRP a concentración de 75% es significativamente mayor (mejoría > 50%) que el de los pacientes tratados con PRP a concentración de 50% (mejoría del 21%).

Ho<sub>2</sub>: El grado de mejoría de los parámetros clínicos y sintomatológicos de los pacientes con síndrome de ojo seco tratados con PRP al 50% es el mismo (promedio 21%) que el de los tratados con PRP al 25%.

Ha<sub>2</sub>: El grado de mejoría de los parámetros clínicos y sintomatológicos de los pacientes con síndrome de ojo seco tratado con PRP a concentración de 50% es significativamente mayor (mejoría del 21%) que el de los pacientes tratados con PRP a concentración de 25% (mejoría del 15%).

## OBJETIVOS

---

Objetivo General:

- Comparar la eficacia de las diversas concentraciones de PRP para el tratamiento del ojo seco acuodeficiente.

Objetivos Específicos del Estudio:

- Comparar el promedio de mejoría del porcentaje de desepitelización corneal entre los grupos tratados con diferentes concentraciones de PRP.
- Comparar el promedio de mejoría de la agudeza visual no corregida (AVNC) entre los grupos tratados con diferentes concentraciones de PRP.
- Comparar el promedio de mejoría de la agudeza visual mejor corregida (AVMC) entre los grupos tratados con diferentes concentraciones de PRP.
- Comparar el promedio de mejoría en el puntaje OSDI entre los grupos tratados con diferentes concentraciones de PRP.

---

## MATERIAL Y MÉTODOS:

---

### DISEÑO

Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado Doble Ciego.

Características del Estudio:

- Intervención: Experimental.
- Número de Mediciones: Longitudinal (2).
- Dirección de la Investigación: Prospectivo.
- Recolección de Información: Prolectivo.
- Muestreo: Probabilístico Sistemático (Primer Paciente Sjögren del Día en Reumatología).
- Asignación de Maniobra: Aleatorizado por Bloques Balanceados.
- Población: Homodémico.
- Tipo de Comparación: Paralelo.
- Enmascaramiento: Doble Ciego.

### VARIABLES DE ESTUDIO

Variable Dependiente: Porcentaje de Desepitelización.

Variables Dependientes Secundarias: Puntaje OSDI, Agudeza Visual No Corregida y Mejor Corregida.

Variable Independiente: Concentración de PRP al 25%, 50% y 75%.

A continuación se presenta una tabla de descripción de variables de estudio.

Siglas	Variable	Unidad	Escala	Definición Conceptual	Definición Operacional
Edad	Edad	18 a 99 Años	Númerica Discreta	Tiempo contado en años que ha vivido una persona a partir de su nacimiento.	Se preguntará directamente a los pacientes cuántos años tiene.
Sexo	Sexo	Hombre / Mujer	Categoría Nominal	Características Biológicas que Definen a un organismo como macho o hembra.	Se preguntará directamente a los pacientes el sexo al que pertenecen.
AVNC	Agudeza Visual No Corregida	Deicmal / Porcentual 0.05-1 / 5%-100%	Númerica Continua	Mínimo tamaño de letras en la cartilla de Snellen que el paciente es capaz de distinguir SIN la ayuda de gafas o lentes de contacto.	Mínimo tamaño de letras que el paciente puede ver en la tarjeta de Snellen conforme se le vayan señalando éstas en la consulta.
AVMC	Agudeza Visual Mejor Corregida	Deicmal / Porcentual 0.05-1 / 5%-100%	Númerica Continua	Mínimo tamaño de letras en la cartilla de Snellen que el paciente es capaz de distinguir CON la ayuda de una refracción subjetiva.	Mínimo tamaño de letras que es capaz de distinguir el paciente después de haberle calculado una refracción con foróptero.
%D	Porcentaje de Desepitelización	0 – 100%	Númerica Continua	Cantidad de la córnea que tiene ausencia del recubrimiento epitelial.	Relación numérica entre el área teñida con fluoresceína y el área total mediante un análisis de imagen asistido por ordenador.
OSDI	Índice de Enfermedad de Superficie Ocular	0 - 50	Númerica Continua	Escala que sirve para establecer una clasificación del ojo seco según su sintomatología.	Es el promedio del poder mayor y el poder menor de la córnea. Se calcula aritméticamente.
Haze	Infección	Variable Cualitativa	Sí / No	Opacidad subepitelial corneal por depósito de materiales.	Visualización de opacidades por depósito en el epitelio de la córnea en pacientes operados.
Infiltrado	Queratitis No Infecciosa	Variable Cualitativa	Sí / No	Opacidad estromal corneal por migración de células de la inflamación.	Opacidad blanquecina translúcida a nivel estromal por respuesta inflamatoria.
Neovasos	Neo vascularización	Variable Cualitativa	Sí / No	Presencia de vasos sanguíneos de neoformación por inflamación.	Identificación de vasos sanguíneos que no se encontraban previos al implante de anillos.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

El estudio tiene un muestreo probabilístico sistemático en el que se pretende demostrar la diferencia de medias entre dos porcentajes de desepitelización entre los grupos estudiados; para este cálculo, se calculará la diferencia entre el porcentaje de desepitelización antes y después de la aplicación de PRP.

Se trata de un ensayo clínico individual no pareado con una hipótesis de una cola que busca comparar proporciones y se pretende que el estudio tenga un nivel de confiabilidad ( $Z\alpha$ ) del 95% y un poder ( $Z1-\beta$ ) de 80%, para lo que se toma una constante (K) de 7.9.

Se calcula el tamaño de la muestra mediante la fórmula:  $n = [ ( p_1q_1 + p_2q_2 ) ( K ) ] / ( p_1 - p_2 )^2$ .

Según la literatura revisada, el porcentaje de mejoría reportado es de 21% (14-28%) para la concentración de PRP al 50%; en tanto que nuestro estudio pretende obtener un porcentaje de mejoría de 50% para los pacientes con concentración de 75%, por lo que los valores se sustituyen como sigue:

$$n = [ ( (0.21)(0.79) + (0.5)(0.5) ) (7.9) ] / ( 0.21 - 0.5 )^2$$

$$n = [ ( 0.1659 + 0.25 ) (7.9) ] / ( -0.29 )^2$$

$$n = 3.28561 / 0.0841$$

$$n = 39.06$$

Por lo tanto, se incluirán 39 ojos por grupo de estudio.

Dado que tenemos 3 grupos de pacientes, requerimos una muestra de 117 ojos, a lo que se agregará un 20% por las pérdidas que puedan surgir durante la investigación. Teniendo un total de 140 ojos en estudio. Dado que cada paciente tiene dos ojos, se requieren 70 pacientes para el estudio, contemplando 2 grupos de 23 pacientes y 1 de 24.

## SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se seleccionaron pacientes de la ciudad de México, captados a partir del servicio de reumatología, en coordinación con el servicio de córnea y superficie ocular en la división de oftalmología, ambos del hospital de especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI. La selección de pacientes se basó en el cumplimiento de los criterios de inclusión y de exclusión.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Edad mínima de 18 años y máxima de 90 años, Diagnóstico Histopatológico de Síndrome de Sjögren, Presencia de desepitelización corneal medible, agudeza visual no corregida igual o mayor a 20/400 (0.05%), Con signos clínicos y sintomatología de Ojo Seco.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes con incapacidad para responder al interrogatorio (seniles o con capacidades mentales deficientes); pacientes con otras etiologías de ojo seco (ojo seco evaporativo, ojo seco por falta de adhesión de la película); con diagnóstico de enfermedades sistémicas con afectación ocular que pueda ser causa de desepitelización corneal (enfermedades por depósito o por alteración de colágeno, cualquier tipo de vasculitis, Beçet, Sarcoidosis); de la misma manera, fueron excluidas las pacientes embarazadas.

También fueron excluidos los ojos con desepitelización corneal por otras causas (Traumática, Síndrome de Erosión Epitelial Recurrente, Distrofias Corneales); inflamación corneal de cualquier etiología (Queratitis Infecciosas, Tóxica, Actínica y Química); turbidez vítrea de cualquier causa (vitreítis, hemorragia vítrea, hialosis asteroide o sínquis centelleante); retinopatía o maculopatía de cualquier tipo (retinopatía diabética de moderada en adelante); neuropatía de cualquier tipo (glaucomatosa, neurítica o atrófica); personas con episodios comprobados de inflamación intraocular (Tyndall, depósitos retroqueráticos de pigmento, depósitos de pigmento en cristaloides anterior, sinquias posteriores, sinequias anteriores periféricas); pacientes con patologías que impidan la fijación de la mirada (estrabismo).

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Pacientes que presentaron alteraciones sistémicas que ameriten manejo prioritario que les impida el seguimiento en el estudio.

## PROCEDIMIENTO DE LA MUESTRA

### MUESTREO

El protocolo se llevo a cabo mediante un muestreo aleatorio sistemático, para lo cual se solicito al servicio de reumatología que enviara a los 2 primeros paciente con diagnóstico de síndrome de Sjögren que fuera consultado cada día de consulta de lunes a viernes.

Se les indico a los 10 pacientes de la semana acudir el día jueves a las 12:00hrs al consultorio C de córnea en el piso 1 de la división de oftalmología con el Dr. Verduzco, para la realización de la valoración inicial.

### VALORACIÓN INICIAL

Las personas seleccionadas para el estudio recibieron un examen oftalmológico completo, incluida una historia clínica oftalmológica, exploración de la agudeza visual, refracción subjetiva, biomicroscopía, examen de fondo de ojo por oftalmoscopia indirecta, test de Schirmer, medición del menisco lagrimal, tiempo de ruptura lagrimal, fotografía para análisis del porcentaje de desepitelización y test de OSDI.

La agudeza visual fue tomada con cartilla de Snellen a 3 metros de distancia del paciente, inicialmente sin ningún lente corrector y posteriormente corregida con el valor obtenido de la autorrefractometría; el resultado fue expresado tanto en sistema 20/20 como en sistema decimal (1.0).

La biomicroscopía fue realizada con lámpara de hendidura examinando metodológicamente las pestañas, bordes palpebrales, conjuntiva tarsal, fondos de saco, conjuntiva bulbar, película lagrimal, córnea, cámara anterior, humor acuoso, iris, pupila con exploración de reflejos y cristalino. Ya que el objetivo de la exploración biomicroscópica es identificar pacientes sin alteraciones oculares que puedan sesgar el estudio, solamente se reportaron los datos anormales en la exploración.

El examen de fondo de ojo se llevó a cabo por oftalmoscopia indirecta en lámpara de hendidura mediante lente de tres espejos tipo Goldman. Se valoró la claridad de medios, las características del nervio óptico, el patrón vascular, la zona macular y la retina periférica. Ya que el objetivo de la exploración del fondo de ojo es identificar pacientes sin alteraciones vitreoretinianas que puedan sesgar el estudio, solamente se reportarán los datos anormales en la exploración.

Se practicó test de Schirmer a los pacientes, consistente en colocar una tira de papel filtro de 5mm de ancho con 5cm de largo, durante 5 minutos. Posteriormente se midió la longitud de impresión acuosa en el papel filtro a partir del borde del párpado. La medición fue en milímetros.

También en milímetros fue medido el menisco lagrimal directamente sobre la lámpara de hendidura. El test de tiempo de ruptura lagrimal se realiza colocando fluoresceína en el fondo de saco, previa instilación de anestésico tópico. Se pidió al paciente que parpadeara y se contó el tiempo en segundos con un reloj de mano; se reportó el tiempo que tarde en aparecer una isla de desecación a partir del parpadeo.

El porcentaje de desepitelización fue medido mediante un análisis de imagen mediado por ordenador, para lo que se utilizó el programa IMAGEJ Versión 6.0. En este programa se puede calcular el área en pixeles para la superficie de la córnea y para las zonas teñidas con fluoresceína. Se cuidó una adecuada tinción de todos los pacientes, se les colocó blefaróstatos de alambre y se tomó una fotografía en lámpara de hendidura con luz filtrada con azul cobalto.

#### *FORMACIÓN DE GRUPOS Y ALEATORIZACIÓN*

Formamos 3 grupos de pacientes para realizar el ensayo. El grupo A fue tratado con PRP a concentración de 25% 4 veces al día por 4 semanas. El grupo B fue tratado con PRP a concentración de 50% 4 veces al día por 4 semanas. El grupo C tratado con PRP a concentración de 75% 4 veces al día por 4 semanas.

Se asignó a los pacientes a uno de dos grupos utilizando una técnica de aleatorización por bloques balanceados a través del programa disponible en la página [www.randomizer.org](http://www.randomizer.org)

Según el programa, se obtuvieron 10 bloques de 7 casos (dado que cada paciente tiene 2 ojos) con la siguiente secuencia de aleatorización:

- |            |            |             |
|------------|------------|-------------|
| 1. AACAABB | 5. BBCCBC  | 9. CBCCCB   |
| 2. CBCABAC | 6. BABCABA | 10. ABACAAA |
| 3. ABBACAB | 7. BCBCAAC |             |
| 4. CCBCCBB | 8. BAABCAA |             |

Resultaron 23 pacientes asignados al grupo A, 23 pacientes al grupo B y 24 pacientes al grupo C.

#### *PREPARACIÓN DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS (PRP)*

Realizaremos punción venosa obteniendo 20 ml de sangre, que se transportaran en 4 tubos morados proporcionadas por laboratorio. Las muestras serán centrifugadas a 2500 rpm durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se separa porción plaquetaria y se activan con la adición de cloruro de calcio en una concentración de 22.8 mM. El plasma obtenido se diluye con cloranfenicol al 25,50 y 75 %. Se almacenara en frascos de cloranfenicol los cuales se congelaran para posterior descongelación para iniciar su aplicación. Se prefiere la dilución con cloranfenicol que con solución salina ya que al ser el plasma rico en plaquetas un preparado sin conservadores el antibiótico provee protección contra infecciones secundarias al uso de este colirio. Se aplicara una gota de colirio cada 5 horas durante 4 semanas.<sup>25</sup>

## SEGUIMIENTO

Realizamos una valoración de seguimiento a la semana 4 de tratamiento, para medición de porcentaje de desepitelización, agudeza visual no corregida, fotografía para medición del porcentaje de desepitelización y test de OSDI.

## ASPECTOS ÉTICOS

---

Este protocolo fue sometido a su aprobación por el comité nacional de investigación científica y sus comisiones científica, de ética y bioseguridad; todos ellos, instituciones de la coordinación de investigación en salud del instituto mexicano del seguro social.

**Marco Legal:** Este protocolo respeta las disposiciones enunciadas en la declaración de Helsinki y en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, por lo que se solicitará que todos los participantes del estudio proporcionen su consentimiento informado (disponible en el siguiente apartado).

El protocolo no califica para subordinarse a otras normas oficiales mexicanas específicas, ya que no utiliza compuestos radioactivos, compuestos químicos marcados, animales de laboratorio, partículas o materiales susceptibles de transmitir enfermedades infecciosas, ingeniería genética, tejidos de trasplantes, terapia celular, ni sustancias químicas reactivas o tóxicas.

**Riesgo de la Investigación:** Dado que este protocolo incluye un procedimiento invasivo, esta investigación se clasifica con un riesgo tipo II (riesgo mayor que el mínimo). Pero sólo será realizada en pacientes adultos, sin estado de gravedad.

**Contribuciones y Beneficios:** El principal beneficio para el paciente es la mejoría de los síntomas y el confort secundarios a ojo seco acuodeficiente. Aunque estos resultados han sido documentados por diversos investigadores a nivel mundial, no se puede asegurar que los pacientes vayan a tener los mismos resultados que otras series.

**Confidencialidad:** Todos los pacientes que ingresen al estudio serán tratados con apego estricto de confidencialidad, quedando prohibida la divulgación de sus datos personales y médicos. Las hojas de recolección de datos serán mantenidas en resguardo en el consultorio de córnea y únicamente serán utilizadas por los investigadores y únicamente con los propósitos de la investigación en curso. Los datos obtenidos para la investigación serán anotados únicamente en la hoja de recolección de datos; en el expediente clínico del paciente sólo se anotarán los datos clínicos relevantes de la exploración. En los casos en los que se obtengan fotografías como evidencia científica, éstas únicamente mostrarán el ojo en estudio o una parte de él, sin mostrar rostros o datos de las personas. Los reportes de la investigación no llevarán ningún dato personal de los participantes.

**Selección de Participantes:** Antes de invitar a cada paciente a participar en el proyecto, se le explicó ampliamente su patología y las posibilidades terapéuticas con que se cuenta al momento, así como la posibilidad de participación en la investigación y los riesgos y potenciales beneficios que pueden derivar de ello. Si el paciente decidía no ser seleccionado para el protocolo se le planteaban las opciones terapéuticas con que cuenta el seguro social, dándole siempre la libertad de elección. Sólo podían ser seleccionados para este estudio los derechohabientes activos del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se seleccionaron a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y que exenten los criterios de exclusión o eliminación. Todos los pacientes que cumplieron con dichos criterios tenían opción a participar en el estudio, sin hacer distinción de los sujetos de estudio por motivos raciales, socioeconómicos, religiosos, políticos o conductuales.

**Proceso para la Obtención de Consentimiento Informado:** Una vez seleccionado el paciente, se le invitó a participar en el estudio explicándole a profundidad la naturaleza de su enfermedad. También se le explicó el estudio en sí, cómo se llevarían a cabo y qué es lo que se buscaba investigar con el mismo. También se le explicó su total derecho a la elección de participar o no en la investigación y su derecho de retirarse de la investigación, sin generar represalias, en caso de que así lo decidiera. Una vez realizadas las explicaciones, los pacientes se dirigían a la oficina de trabajo social, que era el responsable de solicitar al paciente que firme su hoja de consentimiento informado, para evitar influencias indebidas de los investigadores o desviaciones. Este proceso se llevó a cabo en la oficina de trabajo social de la planta baja del edificio de oftalmología, donde se contaba con los formatos correspondientes.

**Manejo de Riesgos Potenciales:** A continuación se enlistan los riesgos potenciales de la intervención con plasma rico en plaquetas en las diferentes concentraciones.

- **Queratitis Infecciosa:** En caso de presentar queratitis infecciosa, se tomará una muestra para tinción de gram y búsqueda de bacterias y hongos, así como cultivo de un hisopado de la superficie corneal con tanto para bacterias como para hongos. Después de la toma de dichos estudios se iniciará tratamiento en base a la sospecha clínica de la lesión y, cuando se obtenga el resultado de las tinciones o cultivos, se procederá a adecuar el tratamiento específico si fuera necesario.
- **Vascularización:** En caso de que se presente, se iniciará terapia antiinflamatoria intensiva que se mantendrá por 3 meses y, si persiste la vascularización, se hará uso de la obliteración de vasos sanguíneos mediante terapia fotodinámica con verteporfirina.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:**

---

**Recursos Humanos:** En el centro médico nacional siglo XXI, la evaluación, preparación de PRP y seguimiento de casos estuvo a cargo de los investigadores del estudio, con la colaboración del personal de laboratorio del hospital que colaboraron en algunos pasos de la preparación de PRP. Para la captación de pacientes, nos apoyamos en los médicos reumatólogos del hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutierrez”, quienes identificaron de primera mano a los pacientes (según los criterios) y los referían al servicio de córnea del centro médico nacional siglo XXI para evaluación.

**Recursos Físicos:** Se utilizó el consultorio C (departamento de córnea), para la valoración inicial de los pacientes y el seguimiento de los casos. La preparación de PRP se realizó en laboratorio central de hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutierrez” en su parte inicial y parte final en hospital de oftalmología del centro médico nacional siglo XXI.

**Recursos Materiales:** Se utilizaron para la valoración inicial del paciente una cartilla de Snellen, una lámpara de hendidura, un foróptero, un autorrefractómetro, un oftalmoscopio indirecto de Skeppens, inmobiliario de consultorio e instrumento de recolección de datos. Todos estos instrumentos fueron provistos por la división de oftalmología, pues ya forman parte del servicio de córnea del hospital.

Para la preparación de PRP se utilizó equipos de venopunción, tubos morados estériles de laboratorio, centrifugadora, cloruro de calcio, cloruro de sodio 0.9% frascos contenedores para colirios.

**Recursos Financieros:** Debido a que los materiales necesarios para la elaboración de PRP fueron otorgados por nuestro hospital no fue necesario obtener patrocinio o fideicomiso para la realización de nuestro estudio.

**Deslinde Financiero:** Ninguno de los autores tiene intereses económicos relacionados con la realización de este protocolo.

## **ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD:**

---

No pertinente en este protocolo.

## RESULTADOS

En nuestro trabajo de investigación (aleatorizado doble ciego) se incluyeron 28 pacientes, se estudiaron 20 mujeres y 8 hombres; por lo tanto se incluyeron 56 ojos. Se realizaron tres grupos de estudio: el grupo A que recibió colirio con 50% de PRP, grupo B recibió colirio con 25 % de PRP y el grupo C con 75 % de PRP.

La edad media de los pacientes estudiados fue de 64.43 años, con un rango de 45 años a 81 años.

Estos pacientes tuvieron una media de tiempo de confirmación histopatológica del Síndrome de Sjögren de 18.75 años con un rango de 3 a 43 años.

### Características clínicas iniciales

De los ojos estudiados 28 (50%) presentaban hiperemia como característica inicial, la media del TRL fue de 5.375 segundos con un rango de 3-7 segundos, presentaron una media de prueba de Schirmer de 5.41 mm con un rango de 4 a 8 mm.

La media de la medición del menisco lagrimal fue de 0.34 mm con un rango de 0.1 a 0.6 mm , 7 (12.5%) de los ojos estudiados presentaron filamentos.

La agudeza visual inicial media fue de 0.67 (20/30), con un rango de 0.3 a 1(20/60 a 20/20).

El porcentaje de desepitelización corneal inicial presento una media de 38.1 % con un rango de de 12 a 56 %.

Se realizó el test de OSDI en la evaluación inicial encontrado una media de 26.83 puntos con un rango de 10 a 44 puntos.

12 ojos(21%) presentaron Haze y solo en un ojo (1.7%) encontramos infiltrados.

Tabla 1. Características clínicas iniciales

<b>Características generales</b>	<b>Media</b>	<b>Valor mínimo</b>	<b>Valor máximo</b>
<b>Edad</b>	64.43	45	81
<b>Evolución Sjögren</b>	18.75	3	43
<b>TRL</b>	5.375	3	7
<b>Schirmer</b>	5.41	4	8
<b>Menisco</b>	0.34	0.1	0.6
<b>AV</b>	0.67	0.3	1
<b>% desepitelización</b>	38.1	12	56
<b>OSDI</b>	26.83	10	44

Se realizaron tres grupos de estudio: el grupo A que recibió colirio con 50% de PRP, grupo B recibió colirio con 25 % de PRP y el grupo C con 75 % de PRP.

En el grupo A se estudiaron un total de 20 ojos de los cuales 14 (60%) eran de pacientes femeninos y 6 (30%) de masculinos y presentaban una edad media de 60.2 con un rango de 45 a 81 años. El tiempo de evolución de diagnóstico de Sjögren en este grupo tuvo una media de 12.6 años con un rango de 3 a 25 años. En estos pacientes se encontró una media de desepitelización inicial de 42%.

En el grupo B se estudiaron un total de 18 ojos de los cuales 14 (78%) eran de pacientes femeninos y 4 (22%) de masculinos y presentaban una edad media de 60.1 con un rango de 57 a 81 años. El tiempo de evolución de diagnóstico

de Sjögren en este grupo tuvo una media de 21.66 años con un rango de 10 a 43 años. En estos pacientes se encontró una media de desepitelización inicial de 34.55%.

En el grupo C se estudiaron un total de 18 ojos de los cuales 12 (57%) eran de pacientes femeninos y 6 (33%) de masculinos y presentaban una edad media de 60.6 con un rango de 58 a 83 años. El tiempo de evolución de diagnóstico de Sjögren en este grupo tuvo una media de 22.66 años con un rango de 12 a 41 años. En estos pacientes se encontró una media de desepitelización inicial de 37.32%.

Tabla 2. Características generales por grupos

	<b>A(50% PRP)</b>	<b>B(25% PRP)</b>	<b>C (75% PRP)</b>
<i>Numero de ojos</i>	20	18	18
<i>Femeninos</i>	14 (60%)	14(78%)	12(57%)
<i>Masculinos</i>	6(30%)	4(22%)	6(33%)
<i>Edad (media y rango)</i>	60.2(45-81)	60.1(57-81)	60.6(58-83)
<i>Evolución (media y rango)</i>	12.6 (3-25)	21.66(10-43)	22.66(12-41)
<i>% desepitelización</i>	42%	34.55%	37.32

En el grupo A en el que se dio tratamiento con colirios de 50% de PRP, encontramos que 10 ojos(50%) presentaban hiperemia después del tratamiento solo 6 ojos(30%) la presentaban, 4 ojos(20%) presentaron mejoría. El TRL inicial tuvo una media de 5.6 segundos después de las 4 semanas de tratamiento se encontró un TRL de 6.35 segundos, teniendo una mejoría de 0.75 segundos. Se realizó test de Schirmer previo al tratamiento encontrando una media inicial de 4.9 y posterior a tratamiento de 5.9 mm presentando una mejoría de 1 mm. Se midió el menisco lagrimal con una media de 0.328 de forma inicial y 0.46 postratamiento presentando una mejoría de 0.132. Solo 4 ojos (20%) presentaban filamentos de forma inicial y 2 ojos (10%) posterior al tratamiento el 10 % presento mejoría. Presentaban una agudeza visual media de 0.59 y posterior a tratamiento encontramos una agudeza visual media de 0.655 presentando una ligera mejoría de 0.065. Realizamos la medición de porcentaje de desepitelización epitelial de forma objetiva encontrando una media de 42% de inicio y una media de 26.06% posterior al tratamiento presentando una mejoría de 15.94%.En el OSDI encontramos de forma inicial un puntaje media de 30.05 posterior a tratamiento presentaron una media de 24.55 con una mejoría de 5.5 puntos.

Tabla 3. Variables medidas grupo A

	<b>inicial</b>	<b>Final</b>	<b>Mejoría</b>
<b>Hiperemia (número-%)</b>	10(50%)	6(30%)	4(20%)
<b>TRL (")</b>	5.6	6.35	0.75
<b>Schirmer (mm)</b>	4.9	5.9	1
<b>Menisco (mm)</b>	0.328	0.46	0.132
<b>Filamentos</b>	4(20%)	2(10%)	2(10%)
<b>AV</b>	0.59	0.655	0.065
<b>%D</b>	42	26.06	15.94
<b>OSDI</b>	30.05	24.55	5.6

En el grupo B en el que se dio tratamiento con colirios de 25% de PRP, encontramos que 9 ojos (50%) presentaban hiperemia después del tratamiento solo 5 ojos (27%) la presentaban, 4 ojos (23%) presentaron mejoría. El TRL inicial tuvo una media de 5.5 segundos después de las 4 semanas de tratamiento se encontró un TRL de 5.83 segundos, teniendo un mejoría de 0.33 segundos. Se realizó test de Schirmer previo al tratamiento encontrando una media inicial de 5.56 y posterior a tratamiento de 5.94 mm presentando una mejoría de 0.38 mm. Se midió el menisco lagrimal con una media de 0.34 de forma inicial y 0.40 postratamiento presentando una mejoría de 0.06. Solo 1 ojo (0.05%) presentaban filamentos de forma inicial y 1 ojo (0.05%) posterior al tratamiento ningún ojo presento mejoría. Presentaban una agudeza visual media de 0.68 y posterior a tratamiento encontramos una agudeza visual media de 0.75 presentando una ligera mejoría de 0.07. Realizamos la medición de porcentaje de desepitelización epitelial de forma objetiva encontrando una media de 34.55% de inicio y una media de 34.06% posterior al tratamiento presentando una mejoría de 0.49%. En el OSDI encontramos de forma inicial un puntaje media de 24.47 posterior a tratamiento presentaron una media de 27.11 por lo que observamos que no solo no presento mejoría sino que empeoro el cuadro.

Tabla 4. Variables medidas grupo B

	<b>Inicial</b>	<b>Final</b>	<b>Mejoría</b>
<i>Hiperemia (número-%)</i>	9(50%)	5(27%)	4(23%)
<i>TRL (")</i>	5.5	5.83	0.33
<i>Schirmer (mm)</i>	5.56	5.94	0
<i>Menisco (mm)</i>	0.34	0.40	0.06
<i>Filamentos</i>	1(0.05%)	1(0.05%)	0
<i>AV</i>	0.68	0.75	0.07
<i>%D</i>	34.55	34.06	0.49
<i>OSDI</i>	24.77	27.11	-2.34

En el grupo C en el que se dio tratamiento con colirios de 75% de PRP, encontramos que 9 ojos(50%) presentaban hiperemia después del tratamiento solo 4 ojos(22%) la presentaban, 5 ojos(28%) presentaron mejoría. El TRL inicial tuvo una media de 5 segundos después de las 4 semanas de tratamiento se encontró un TRL de 5.78 segundos, teniendo un mejoría de 0.78 segundos. Se realizó test de Schirmer previo al tratamiento encontrando una media inicial de 5.83 y posterior a tratamiento de 6.38 mm presentando una mejoría de 0.55 mm. Se midió el menisco lagrimal con una media de 0.36 de forma inicial y 0.46 postratamiento presentando una mejoría de 0.1mm. Solo 2 ojos (11%) presentaban filamentos de forma inicial y 1 ojo (5.5%) posterior al tratamiento el 5.5 % presento mejoría. Presentaban una agudeza visual media de 0.75 y posterior a tratamiento encontramos una agudeza visual media de 0.84 presentando una ligera mejoría de 0.09. Realizamos la medición de porcentaje de desepitelización epitelial de forma objetiva encontrando una media de 37.33% de inicio y una media de 30.52% posterior al tratamiento presentando una mejoría de 6.80%. En el OSDI encontramos de forma inicial un puntaje media de 25.33 posterior a tratamiento presentaron una media de 21.44 con una mejoría de 3.89 puntos.

Tabla 5. Variables medidas grupo C

	<b>Inicial</b>	<b>Final</b>	<b>Mejoría</b>
<b>Hiperemia (número-%)</b>	9(50%)	4(22%)	5(28%)
<b>TRL (")</b>	5	5.78	0.78
<b>Schirmer (mm)</b>	5.83	6.38	0.55
<b>Menisco (mm)</b>	0.36	0.46	0.1
<b>Filamentos</b>	2(11%)	1(5.5%)	1(5.5%)
<b>AV</b>	0.75	0.84	0.09
<b>%D</b>	37.33	30.52	6.89
<b>OSDI</b>	25.33	21.44	3.89

Comparación entre grupos**A/B**

Se comparó la mejoría que presentó el grupo A que recibió colirios al 50% de PRP contra el grupo B que recibió colirios al 25 % de PRP encontrando mejorías significativas en el grupo A tal como se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 6. Comparación de mejorías por grupo (A/B)

	<b>A (50%)</b>	<b>B (25%)</b>
<i>Hiperemia</i>	4 (20%)	4(23%)
<i>TRL</i>	0.75 segundos	0.33
<i>Schirmer</i>	1	0.38
<i>Menisco</i>	0.132	0.06
<i>Filamentos</i>	2(10%)	0
<i>AV</i>	0.065	0.07
<i>%</i>	15.94	0.49
<i>Desepitelización</i>		
<i>OSDI</i>	5.5	2.34

Se observa una mejoría mayor en la mayoría de las variables del grupo A, con mayor mejoría en el porcentaje de desepitelización en los pacientes que utilizaron el colirio a una concentración de 50% de PRP con una diferencia de 15.50%, otro parámetro que se vio ampliamente favorecido en el grupo A fue el test de OSDI con respecto al grupo B ya que en el primero se vio una mejoría mayor de 3 puntos.

**A/C**

Se comparó la mejoría que presentó el grupo A que recibió colirios al 50% de PRP contra el grupo C que recibió colirios al 75 % de PRP encontrando mejorías significativas en el grupo A tal como se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 7. Comparación de mejorías por grupo (A/C)

	<b>A(50%)</b>	<b>C(75%)</b>
<b>Hiperemia</b>	4 (20%)	5(28%)
<b>TRL</b>	0.75 segundos	0.78
<b>Schirmer</b>	1	0.55
<b>Menisco</b>	0.132	0.1
<b>Filamentos</b>	2(10%)	1(5.5%)
<b>AV</b>	0.065	0.09
<b>%</b>	15.94	6.804
<b>Desepitelización</b>		
<b>OSDI</b>	5.5	3.89

Se observa una mejoría mayor en la mayoría de las variables del grupo A, con mayor mejoría en el porcentaje de desepitelización en los pacientes que utilizaron el colirio a una concentración de 50% de PRP con una diferencia de 9.13%.

En el grupo C se presentó un paciente como complicación infección bacteriana tratada con ciprofloxacino 1 gota c/4 hrs con resolución sin contratiempos, no se presentaron casos de endoftalmitis.

## B/C

Se comparó la mejoría que presentó el grupo B que recibió colirios al 25% de PRP contra el grupo C que recibió colirios al 75 % de PRP encontrando mejorías significativas en el grupo C tal como se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 8. Comparación de mejorías por grupo (B/C)

	<b>B(25%)</b>	<b>C(75%)</b>
<i>Hiperemia</i>	4(23%)	5(28%)
<i>TRL</i>	0.33	0.78
<i>Schirmer</i>	0.38	0.55
<i>Menisco</i>	0.06	0.1
<i>Filamentos</i>	0	1(5.5%)
<i>AV</i>	0.07	0.09
<i>%</i>	0.49	6.804
<i>Desepitelización</i>		
<i>OSDI</i>	2.34	3.89

Se observa una mejoría mayor en la mayoría de las variables del grupo c, con mayor mejoría en el porcentaje de desepitelización en los pacientes que utilizaron el colirio a una concentración de 75% de PRP con una diferencia de 6.314%, otro parámetro que se vio favorecido aunque no de la medida esperada en el grupo C fue el test de OSDI con respecto al grupo B ya que en el primero se vio una mejoría mayor de 1.50 puntos.

---

## DISCUSION

---

En numerosos estudios se explica el beneficio del uso de PRP en la reparación de la superficie ocular, el mecanismo no está del todo claro pero el factor de crecimiento endotelial tanto en la película lagrimal como en el plasma rico en plaquetas (PRP) se ha relacionado con la reparación y regeneración epitelial por sus propiedades antiapoptóticas.

Los pacientes con ojo seco presentan diversas complicaciones como tinción corneal, queratitis filamentosa y ulceración debida a deficiencia parcial o total de la lágrima. Estos pacientes se benefician con el uso intensivo de lubricantes tópico, oclusión de los puntos lagrimales y goles. Sin embargo, a pesar de la terapia máxima muchos pacientes continúan con síntomas y además resulta muy costoso.

Los resultados favorables con el uso de este hemoderivado se han descrito por numerosos autores, sin embargo los datos respecto a la estabilidad de los derivados sanguíneos son limitados, los niveles de factor de crecimiento endotelial, crecimiento fibroblástico y vitamina A permanecen estables a 4 grados centígrados por lo menos un mes y a -20 por lo menos 3 meses.

En pacientes con ojo seco los productos farmacéuticos son usados para sustituir la deficiencia de la película lagrimal, en la mayoría de estos pacientes son suficientes para aliviar los síntomas y prevenir la progresión de la enfermedad en la superficie ocular. Sin embargo, en los pacientes con deficiencia absoluta de la lágrima los sustitutos no son efectivos ya que a pesar de aplicarlos frecuentemente los defectos epiteliales puede persistir y progresar incluso a la perforación corneal. Es por esto que los sustitutos fisiológicos de lágrimas como el suero autólogo y el plasma rico en plaquetas se reserva para aquellos con deficiencia severa. Los productos farmacéuticos proveen lubricación mas no nutrición ya que la lagrimal tiene una composición muy compleja, mientras que los productos hemoderivados proveen esta nutrición al adicionar factores de crecimiento a la película lagrimal.

A pesar de que se ha descrito la utilidad de los hemoderivados en enfermedades como síndrome de ojo seco, defectos epiteliales persistentes, queratitis filamentosa no se ha establecido la dilución más efectiva de estos productos así como tampoco el tiempo y velocidad de centrifugación adecuada.

Basados en esta evidencia, nuestro estudio realizó una comparación de diferentes diluciones al 25, 50 y 75 % en los tres grupos se demostró un efecto benéfico, sin embargo se encontró mejores resultados con la concentración de 50 y 75 %, sin embargo aunque clínicamente tuvieron mejoría similar los pacientes del grupo de dilución de 50% tuvieron mayor mejoría en la escala subjetiva OSDI.

Se necesita ampliar el tiempo de captura de pacientes para ampliar la muestra y obtener mejores resultados, así como continuar el seguimiento y vigilancia para corroborar que las complicaciones con el uso de estos hemoderivados no tiene significancia.

---

## CONCLUSIONES

---

El síndrome de ojo seco es considerado un problema de salud pública y se estima que afecta 14-33% de la población mundial. De acuerdo al reporte DEWS del 2007 la prevalencia del ojo seco varía entre 5 y 30 % en la población mayor de 50 años, se estima que cerca de 3.2 millones de mujeres y 1.7 millones de hombres de 50 años y más padecen ojo seco.

La prevalencia del ojo seco aumenta con la edad, Burcin encuentra aumento de la prevalencia en pacientes que se han sometido a cirugía refractiva, usuario de lentes de contacto, aquellos expuestos a factores ocupacionales, con enfermedades sistémicas asociadas (autoinmunidad, diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, etc). Por lo que millones de personas más presentan síndrome de ojo seco leve que solo se hace más evidente en algunos meses del año con todas las implicaciones que este conlleva en la calidad de vida de los pacientes ; requiriendo de esta manera la búsqueda y aplicación de terapéuticas para la curación o mejoría.

En el presente estudio, tras la aplicación de colirios con PRP en diferente dilución 25,50 y 75 %, se realizó una comparación en la mejoría presentado por nuestros pacientes a través del porcentaje de desepitelización y sintomatología evaluado a través de test de OSDI, se observó que aunque en los tres grupos se encontró mejoría esta era más significativa en el grupo de 50% de PRP en el cual el porcentaje de desepitelización y la puntuación OSDI disminuyeron en mayor proporción.

En nuestro estudio buscamos proporcionar al paciente un tratamiento seguro, efectivo y a la vez que pueda ser proporcionado por las instituciones públicas en nuestro país, debido a la facilidad de la preparación y facilidad para conseguir los elementos para su preparación el especialista en oftalmología debería realizarlo y proporcionarlo a sus pacientes que presenten criterios de uso o aquellos en los que se utilizan excesiva cantidad de productos, para aumentar el apego al tratamiento y disminuir los costos de productos farmacéuticos.



## Anexo 2. Consentimiento informado



Instituto Mexicano del Seguro Social

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"

División de Oftalmología Investigación

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN SOBRE CONCENTRACION DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS

Se le está invitando a participar en nuestra investigación. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender en qué consiste y cómo podría influir en su enfermedad. Siéntase con libertad para preguntar sobre cualquier duda que tenga sobre su enfermedad y sobre la investigación. Una vez que haya leído, que no tenga dudas y si está de acuerdo en participar, firme esta hoja de consentimiento.

NOMBRE DEL ESTUDIO: concentración de plasma rico en plaquetas

LUGAR Y FECHA: Ciudad de México, Distrito Federal a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2015.

NÚMERO DE REGISTRO: \_ R-2015-3601-155.

**JUSTIFICACIÓN:** Debido a la intensidad de la sintomatología producida por el ojo seco el paciente tiende a polimedicarse lo cual resulta de gran costo, por lo que con nuestro estudio buscamos que se generalice el uso de PRP que fácilmente se puede preparar en los hospitales así como identificar la concentración más efectiva para disminuir la sintomatología y evidenciarse el progreso en menos tiempo.

**PROCEDIMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN:** Se realizara una historia clínica donde se le cuestionara sobre sus enfermedades, síntomas y medicamentos que utiliza cotidianamente. Se realizara una revisión oftalmológica completa. En uno de los procedimientos se instila fluoresceína (colorante para revisar cornea y película lagrimal ) en sus ojos con previa colocación de anestesia tópica.

Se realizara venopunción para la obtención de muestras sanguíneas para realizar detección de enfermedades transmisibles( VIH o hepatitis) y otra para la realización de los colirios.

Se formaran 3 grupos, cada uno recibirá colirios de diferente concentración de plasma rico en plaquetas (25,50,75%).

**POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS:** Posible ardor leve a la instilación de anestesia tópica y fluoresceína que disminuye en segundos.

Venopunción- complicación común es el hematoma e infección en sitio de punción.

Uso de colirios PRP- aumento de los síntomas o formación de vasos sanguíneos en la córnea, así como infecciones de superficie ocular.

Si usted presenta anomalías o molestias, preséntese en el área de urgencias de este hospital, que está disponible las 24hrs del día los 365 días del año. El teléfono del hospital es 55 5627 6900 ext. 21789.

**POSIBLES BENEFICIOS:** mejoría de los síntomas y progreso de la enfermedad con un compuesto completamente natural y autólogo, que puede suplir a los medicamentos artificiales necesarios para disminuir el disconfort que provoca el ojo seco con cero costo.

**INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS:** Tenga en cuenta de que trataremos de explicarle en todo momento la evolución de su enfermedad y mejoría clínica; siéntase con entera libertad de preguntar sus dudas en cualquier momento del estudio.

**PARTICIPACIÓN O RETIRO:** Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, sin ninguna represalia. No recibirá pago por su participación en la investigación. Tampoco tendrá que pagar nada por su participación, ya que los recursos necesarios para la preparación de PRP serán proporcionados por el hospital de oftalmología y laboratorio de hospital de especialidades.

**PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD:** La información obtenida en este estudio será mantenida con respeto estricto de su privacidad y mantendremos la confidencialidad de sus datos personales y de los datos que resulten de su caso particular en la investigación. Estos datos serán resguardados únicamente en el consultorio de córnea y sólo tendrán acceso a ellos los investigadores. Si se genera material con fotografías o imágenes, serán utilizados de forma que no pueda identificarse la persona y no contendrán datos personales.

**INDICACIONES Y CUIDADOS:** Se aplicara una gota 4 veces al día durante 4 semanas, se les otorgara dos frascos uno para iniciar la aplicación del colirio debe mantenerse la puerta inferior del refrigerador, y otro mantenerse congelado hasta el momento que se termine el primero, para descongelarlo solamente será necesario colocarlo en la parte inferior del refrigerador.

En caso de presentar reacción secundaria al colirio ( ardor, dolor intenso, infección ) será necesario que se comunique con los investigadores para revisión y valorar su seguimiento en el estudio.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio, podrá llamar al teléfono 55 5627 6900 ext. 21789, con:

Investigador Responsable: Dra. Irma Huerta Albañil

Investigador Asociado: Dra. Alejandra Flores R3 oftalmología

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

Yo: \_\_\_\_\_, en mi carácter de sujeto de estudio, manifiesto haber sido informado de todos y cada uno de los puntos relevantes de la investigación y al estampar mi firma ACEPTO POR MI LIBRE VOLUNTAD participar en el protocolo de estudio en todos los términos citados para los efectos legales correspondientes.

_____ Nombre y firma del Paciente	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma

## Anexo 2. Test de OSDI

¿Ha experimentado alguna de las siguientes alteraciones durante la última semana?

	Frecuencia				
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento
1. Sensibilidad a la luz	4	3	2	1	0
2. Sensación de arena en los ojos	4	3	2	1	0
3. Dolor de ojos	4	3	2	1	0
4. Visión borrosa	4	3	2	1	0
5. Mala visión	4	3	2	1	0

Subtotal de celdas contestadas

¿Ha tenido problemas en los ojos que le han limitado o impedido realizar alguna de las siguientes acciones durante la última semana?

	Frecuencia					
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	No sé
6. Leer	4	3	2	1	0	N/S
7. Conducir de noche	4	3	2	1	0	N/S
8. Trabajar con un ordenador o utilizar un cajero automático	4	3	2	1	0	N/S
9. Ver la televisión	4	3	2	1	0	N/S

Subtotal de celdas contestadas

¿Ha sentido incomodidad en los ojos en alguna de las siguientes situaciones durante la última semana?

	Frecuencia					
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	No sé
10. Viento	4	3	2	1	0	N/S
11. Lugares con baja humedad (muy secos)	4	3	2	1	0	N/S11.
12. Zonas con aire acondicionado	4	3	2	1	0	N/S

Subtotal de celdas contestadas

Puntuación total de las preguntas 1 a 12

### Fórmula

$$\text{Puntuación OSDI} = \frac{\text{Dx25}}{\text{Nº de preguntas contestadas}}$$

- Hasta 13 normal
- De 12-22 leve/moderado
- 23-50 grave

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Begley CG. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol vis Sci.* 2003;44(2): 4753-61
2. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty five year review. *Cornea.* 2000;19(1):644-649.
3. Vitale S. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patient with Sjogren's syndrome-related dry eye. *Health qual outcomes* 2004; 2(1):44-52
4. Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992; 76(1):157-8
5. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty five year review. *Cornea.* 2000;19(1):644-649.
6. Goto E. Impaired functional visual acuity of dry eye patient. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(1):181-6.
7. Holly F, Lemp MA. Formation and rupture of the tear film. *Exp Eye Res* 1973; 15(1):515-25
8. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45(2): S221-6
9. Goto T et al. A new method for tear film stability using videokeratography. *Am J Ophthalmol Soc* 2003; 135(1):607-12
10. Farris RI, Stuchell RN. Tear osmolarity variation in the dry eye. *Trans Am Ophthalmol soc* 1986;84(1):250-68.
11. Harwig D, Harloff S, Liu L. Epithelial tropic capacity of growth factor preparation produced from platelet concentrates on corneal epithelial cells: a potential agent for the treatment of ocular surface defects. *Transfusion.* 2004;44(1):1724-1731.
12. Fox RI, Chan R, Michelson J B. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* 1984;27(1):459-461.
13. Tomlinson A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;47(1):4309-15
14. Stern ME. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998; 19(1): 644-9
15. Tsubota K, Goto E, Fujita H. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(1):390-395.
16. Beuerman RW. The lacrimal functional unit, in Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME (eds). *Dry eye and ocular surface disorders.* New York, Marcel Dekker, 2004
17. Stern ME. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004; 78(1):409-6
18. The ocular surface ISSN: 1542-01248 (no authors listed). The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye Workshop 2007;5(2): 75-92
19. Richard G. Fiscella. PharmD. *Understanding Dry Eye Disease: a managed care perspective.* Published online: April 14, 2012.
20. Murube J, Benitez del Castillo JM. The Madrid triple classification system. *Arc Soc Esp Ophthalmol* 2003;78(1):587-93.
21. Murube J. The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur J Ophthalmol* 2005;15(1): 660-7
22. Kojima T, Ishida R, Dogru M. The effect of autologous serum eye drops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol.* 2005;13(1):242-246.
23. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14(1):529-535.
24. Rocha G, Acera A, Durán J A. Laser in situ keratomileusis flap necrosis after trigeminal nerve palsy. *Arch Ophthalmol* 2007;125(1): 1423-1425.
25. López-Plandolit, Morales M C, Freire V. Plasma rich in growth factors (PRGF) as a therapeutic agent for severe persistent corneal epithelial defects. *Cornea* 2010;29(1):843-848.

26. Alio JL, Abad M, Artola A. Use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology* 2007;114(1): 1286–1293.
27. Anitua E, Andíal, Ardanza B. Autologous platelets as a source of protein for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004;91(1): 4–15.
28. Hayasi Y, Arakari R. The role of caspase cascade on the development of primary Sjogren's syndrome. *J med invest* 2003, 50(1): 32-8
29. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006;82(1): 885-98 (Epub 2005 NOV 23)
30. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg*.2004;114 (1):1502–1508.
31. Dawson L. Antimuscarinic antibodies in Sjogren's syndrome. Where are we, and where are we going? *Arthritis Rheum* 2005;52(1): 2984-95
32. Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003; 22(1):107-26
33. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Cornea* 2004;2(1): 149-64
34. Bron AJ, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004; 78 (1):347-60
35. Hori Y. Differential regulation of membrane-associated mucins in the human ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 ; 45(1): 114-22
36. Li DQ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(1): 114-22
37. Tsubota K, Goto E, Fujita. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83(1): 390–395
38. Poon A C, Geerling G, Dart JK. Autologous serum eye drops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001;85(1): 1188–1197
39. Belmonte C, Tervo T. Pain in and around the eye, in McMahon S, Koltzenburg M (eds). *Wall and Mulszack's Textbook of Pain*. 5th edition. London, Elsevier Science 2005
40. Uchiyama E, Aronowicz JD. Pattern of vital staining and its correlation with aqueous tear deficiency and meibomian gland dropout. *Eye Contact Lens* 2007; 33(1): 177-179
41. Erdogan-Poyraz C. Delayed tear clearance in patients with conjunctivochalasis I associated with punctal occlusion. *Cornea* 2007 ;26(1): 290-293
42. Lasky R. Dry eyes : etiology and management. *Current Opinion in Ophthalmology* 2008;19(1): 287-291
43. Korb DR. Survey of preferred test for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 2000; 19(4);483-486
44. Anitua E, Andíal, Ardanza B. Autologous platelets as a source of protein for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004;91(1): 4–15.
45. Stefano B, Yie Chen B. Ocular surface immunity: homeostatic mechanism and their disruption in dry eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2012 May ; 31(3); 271-285
46. Erdurmus M, Totan Y. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(1): 459-461
47. Alio JL, Colecha JR, Pastor S. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res* 2007;39(1): 124–129.
48. Lopez-García J, García-Lozano I. Use of autologous serum in ophthalmic practice. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;82(1): 9-20
49. Alio JL, Abad M, Artola A. Use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology* 2007;114(1): 1286–1293.

