



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---

---

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ, I.A.P.  
DEPARTAMENTO DE CÓRNEA

**PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO  
(PRFC) COMPARADO CON SUERO AUTÓLOGO  
PARA TRATAMIENTO DE OJO SECO**

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO OFTALMÓLOGO

PRESENTA

**DRA. EDNA LUCÍA VALDEZ PAYÁN**

ASESOR DE TESIS:

DR. OSCAR FERNÁNDEZ VIZCAYA  
DRA. REGINA VELASCO RAMOS  
DR. OSCAR BACA LOZADA  
DR. ALEJANDRO BABAYÁN SOSA  
DRA. CRISTINA PACHECO DEL VALLE  
DRA. ELISA ALEGRÍA GÓMEZ  
M. EN C. ATZIN ROBLES CONTRERAS



**HOSPITAL  
de la LUZ**

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ, IAP

CD. MÉXICO, D. F.

JUNIO 2014



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.

---

**DR. OSCAR FERNÁNDEZ VIZCAYA**

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CÓRNEA FUNDACION HOSPITAL  
“NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ” I.A.P.**

---

**DR. ALEJANDRO BABAYÁN SOSA**

**JEFE DE ENSEÑANZA  
FUNDACIÓN HOSPITAL “NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ” I.A.P.**

---

**DR. JAIME LOZANO ALCÁZAR**

**PROFESOR TITULAR UNAM  
FUNDACIÓN HOSPITAL “NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ” I.A.P.**

## **AGRADECIMIENTOS:**

**A mis padres, Rosendo y Lucrecia, por su apoyo incondicional, por los valores y principios que me han inculcado, y por haberme dado la oportunidad de recibir la mejor educación a lo largo de mi vida.**

**A mi esposo, Hugo, por toda esa paciencia y motivación en las tardes interminables de estudio y trabajo.**

**Les agradezco a mis maestros y asesores, por su guía y enseñanza en estos 3 años inolvidables, y sobre todo por su confianza, apoyo y dedicación.**

**Y sobre todo, le agradezco a Dios por darme fortaleza en los momentos de debilidad, y por permitirme vivir esta vida con tantos regalos y oportunidades.**

## ÍNDICE

<b>Resumen</b>	<b>5</b>
<b>Introducción</b>	<b>7</b>
<b>Pregunta de Investigación</b>	<b>8</b>
<b>Planteamiento del Problema</b>	<b>8</b>
<b>Justificación</b>	<b>9</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>9</b>
<b>Objetivos</b>	<b>9</b>
<b>Material y métodos</b>	<b>10</b>
<b>Variables</b>	<b>12</b>
<b>Consideraciones éticas</b>	<b>14</b>
<b>Factibilidad</b>	<b>14</b>
<b>Recursos</b>	<b>14</b>
<b>Metodología Operacional</b>	<b>15</b>
<b>Cronograma de Actividades</b>	<b>16</b>
<b>Resultados</b>	<b>17</b>
<b>Análisis Estadístico</b>	<b>22</b>
<b>Discusión</b>	<b>22</b>
<b>Anexo</b>	<b>24</b>
<b>Referencias</b>	<b>25</b>

## RESUMEN

*Objetivo:* Determinar si existe diferencia entre el suero autólogo (SA) y plasma rico en factores de crecimiento (PRFC) como tratamiento para ojo seco.

*Métodos:* Se comparó la eficacia clínica entre PRFC y SA en pacientes con ojo seco diagnosticado que no respondieron previamente a tratamiento estándar, mediante sintomatología por medio del cuestionario OSDI, valoración objetiva por biomicroscopia (tiempo de ruptura de película lagrimal, menisco lagrimal) y prueba de Schirmer.

*Resultados:* En la prueba de Schirmer se registró un mayor aumento en el nivel de Schirmer de 2.606 veces ( $p < 0.05$ ) en los pacientes tratados con SA ( $9.643 \pm 4.601$  mm) comparado con el PRFC ( $3.700 \pm 2.263$  mm). Al valorar la disminución del grado de gravedad, existió una diferencia clínicamente significativa a favor del PRFC ( $1.600 \pm 0.82$  grados) con disminución de 1.33 veces ( $p < 0.05$ ) comparado con SA ( $2.143 \pm 0.69$  grados) y de 1.52 veces comparado con lubricante ( $2.444 \pm 0.68$  grados) ( $p < 0.05$ ). El resto de las variables estudiadas no demostró una diferencia entre los grupos.

*Conclusiones:* Nosotros concluimos que aunque en los 3 grupos analizados hubo mejoría clínica y sintomatológica, sólo el PRFC demostró ser superior en cuanto a disminución del grado de severidad del ojo seco, por lo que se puede considerar una alternativa de tratamiento en pacientes seleccionados

**Palabras Clave:** Plasma rico en factores de crecimiento, suero autólogo, ojo seco

*Purpose:* To determine if a difference exists between autologous serum (AS) and plasma rich in growth factors (PRGF) as a treatment for dry eye.

*Methods:* A comparison was made of the clinical efficacy between Autologous PRGF and autologous serum in patients who had dry eye diagnosed and who not responded previously to other standard treatments, in terms of symptoms by OSDI questionnaire, and objective evaluation by slit lamp (tear film rupture, tear meniscus height) and Schirmer Test.

*Results:* In the Schirmer test a greater increase in the level of Schirmer of 2,606 times ( $p < 0.05$ ) in patients treated with AS ( $9.643 \pm 4.601$  mm) compared to the PRGF ( $3.700 \pm 2.263$  mm) was recorded. In assessing the decrease in the degree of severity, there was a clinically significant difference in favor of PRGF ( $1.600 \pm 0.82$  degrees) with decreased 1.33 times  $p < 0.05$  compared with AS ( $2.143 \pm 0.69$  degrees) and 1.52 times compared with lubricant ( $2.444 \pm 0.68$  degrees)  $p < 0.05$ . The rest of the variables studied showed no difference between groups.

*Conclusions:* We conclude that although the 3 groups showed clinical and symptomatic improvement, only PRGF proved to be superior in terms of decreased severity degree of dry eye, so it can be considered an alternative treatment in selected patients.

**Keywords:** Platelet rich in growth factors, autologous serum, dry eye.

## INTRODUCCIÓN

Se ha calculado que aproximadamente 3.23 millones de mujeres y 1.68 millones de hombres, para un total de 4.91 millones de personas en Estados Unidos de 50 años o más, padecen de ojo seco (1).

El Taller sobre Ojo Seco (DEWS) en el 2007 definió al ojo seco como una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal acompañada por un incremento en la osmolaridad de la película lagrimal ocular e inflamación de la superficie ocular (2).

Llama la atención dentro de la fisiopatología del ojo seco el componente inflamatorio e inestabilidad de la película lagrimal, dónde los componentes del suero autólogo esenciales para la cicatrización epitelial como la vitamina A, Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), Factor de Crecimiento Transformante (TGF) y fibronectina (3), pueden mejorar el padecimiento al reducir la progresión de metaplasia escamosa, acelerar la proliferación epitelial por sus propiedades antiapoptóticas, controlar la proliferación epitelial, mantener las células en un estado indiferenciado, estimular la migración de células epiteliales y fibroblastos (4).

Los reportes iniciales de eficacia del suero autólogo para tratamiento de ojo seco promueven el interés para la búsqueda del sustituto lagrimal ideal, y estimula la aplicación de derivados sanguíneos en la oftalmología. Recientemente, se han utilizado los factores derivados de las plaquetas para realizar un nuevo hemoderivado llamado plasma rico en factores de crecimiento (PRFC) (5,6).

El PRFC contiene 300-350 plaquetas/ $\mu$ L o más, no contiene leucocitos ni utiliza trombina bovina para coagular (6), este plasma obtenido de la propia sangre del paciente, después de su activación con cloruro de calcio ( $\text{CaCl}_2$ ), permite la formación *in situ* de fibrina biodegradable y libera una gran cantidad de proteínas biológicamente activas que promueven procesos biológicos incluyendo reclutamiento de células, crecimiento y diferenciación, algunas de estas proteínas son secretadas por los gránulos de las plaquetas e incluye el EFG, Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF), y factor de crecimiento nervioso, que son necesarios para promover la



reparación de heridas y mantener la superficie ocular (7). De acuerdo a la técnica de obtención, la fracción con mayor concentrado plaquetario (también conocido como fracción 3), debe de ser utilizada para promover la regeneración del tejido, ya que contiene la porción más alta de proteínas (8) (9).

Actualmente existen diversos estudios que avalan un buen resultado clínico con el uso de los diferentes derivados sanguíneos para el tratamiento de padecimientos corneales, ya sea el Plasma Rico en Plaquetas (PRP), PRFC o el SA (5) (6). Sin embargo no existen ensayos clínicos que comparen la eficacia de cada uno de estos en el tratamiento de ojo seco.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe diferencia entre el PRFC y el SA en el tratamiento de ojo seco?

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Dentro de los diferentes ensayos clínicos realizados con derivados sanguíneos, todos coinciden en que se necesitan muestras de población más grandes para confirmar los hallazgos, determinar la duración del tratamiento ideal y clarificar los mecanismos en estos tratamientos novedosos (6). El mecanismo de acción del PRFC es muy parecido al suero autólogo, con la diferencia de que existe una mayor concentración de factores de crecimiento y plaquetas en el primero, que puede contribuir la estimulación de las células madre con una recuperación más rápida que los otros derivados sanguíneos, sin embargo se necesitan guías clínicas específicas para el protocolo de tratamiento, y no existen estudios comparativos clínicos hasta el momento que ayuden a establecerlas (11). La diferencia clínica y del mecanismo de acción de ambos derivados sanguíneos no está descrita con exactitud, y teóricamente la diferencia es que en el PRFC existe activación plaquetaria y en el suero autólogo no, por estos motivos se requieren de ensayos clínicos controlados para conocer más de esta situación. (5)

## **JUSTIFICACIÓN**

La mayoría de los pacientes con ojo seco severo no responden al tratamiento médico conservador, motivo por el cual deben de desarrollarse nuevas modalidades de tratamiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los distintos tratamientos pueden ser económicamente devastadores para el paciente, por lo que el tratamiento con derivados sanguíneos ha tenido un gran auge debido a que la sangre proviene del mismo paciente y reduce costos. Es importante mencionar que con este ensayo clínico se logrará conocer un poco más sobre que parte del suero autólogo es la que mejor funciona y cuál es la mejor manera para su preparación, si hay necesidad de factores activadores o no. Se espera que con este ensayo clínico se logre delimitar si existe diferencia entre los derivados sanguíneos o bien con las lágrimas artificiales para el tratamiento de ojo seco, y así evitar o bien promover las diferentes formas de preparación de los mismos o su prescripción.

## **HIPÓTESIS VERDADERA**

Existe diferencia entre el PRFC y el SA en el tratamiento de ojo seco.

## **HIPÓTESIS NULA**

No existe diferencia entre el PRGF y el SA en el tratamiento de ojo seco.

## **OBJETIVOS GENERALES**

- Determinar si existe diferencia entre el suero autólogo y el PRFC para el tratamiento de ojo seco.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Complementar la diferencia mediante evaluación macroscópica, prueba de Schirmer y cuestionario de sintomatología. ( Ocular Surface Disease Index OSDI).

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Tipo de Estudio*

Ensayo clínico controlado

### *Diseño de Estudio*

Experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo

### *Población de Estudio*

Pacientes con diagnóstico de ojo seco que acudan al Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz.

### **Tipo de muestreo**

Muestreo no probabilístico intencional.

### **Técnica de muestreo**

1. Se enlistaron pacientes con diagnóstico de ojo seco moderado o severo que acudieron a cualquier servicio del Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz.

### **Criterios de selección**

#### a) **Criterios de inclusión**

- Paciente con diagnóstico de ojo seco (grado 3 o 4) con tratamiento médico y/o quirúrgico previo que no haya mejorado con el mismo.
- Paciente con las características anteriores que desee participar en el estudio de investigación con consentimiento informado firmado.

b) **Criterios de no inclusión**

- Paciente que no desee participar en el estudio de investigación.
- Datos de infección corneal activa.
- Adelgazamiento corneal con riesgo de perforación o lisis estromal.
- Alergia a los componentes de la fórmula.
- Paciente con enfermedad autoinmune de base en período de actividad o sin control médico.
- Tratamiento oftalmológico tópico necesario diferente a lágrimas artificiales.

c) **Criterios de eliminación**

- Paciente que desee no participar más en el estudio de investigación.
- Evidencia clínica de infección.
- Desarrollo de adelgazamiento corneal con riesgo de perforación, lisis estromal o neovascularización corneal.
- Paciente que no acuda regularmente a sus citas de seguimiento establecidas por el protocolo.

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO

### VARIABLE DEPENDIENTE

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de variable	Indicador
<b>OJO SECO</b>	Enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal acompañada por un incremento en la osmolaridad de la película lagrimal ocular e inflamación de la superficie ocular.	1.Cualitativa	2. Dicotómica	1. Presencia de ojo seco. 2. Ausencia de ojo seco.

### VARIABLE INDEPENDIENTE

Variable	Definición	Tipo de Variable	Escala de variable	Indicador
<b>Hemoderivado tópico</b>	Tejido derivado de la sangre con preparación para su instilación tópica ocular.	1. Cualitativa	2. Nominal	1. PRFC 2. Suero autólogo

## COVARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de variable	Indicador
<b>Edad</b>	Grado de maduración expresado cronológicamente en relación con un patrón obtenido en una población normal del mismo sexo.	Cuantitativa	Continua	Número de años cumplidos
<b>Género</b>	Es el conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.	Cualitativa	Dicotómica	1.- Masculino 2.- Femenino
<b>Tiempo de ruptura de película lagrimal</b>	Tiempo de ruptura de película lagrimal con fluoresceína.	Cuantitativa	Continua	1. Número Segundos
<b>Altura del menisco lagrimal</b>	Altura en milímetros del menisco lagrimal.	Cuantitativa	Discreta	1. Número de milímetros.
<b>Prueba de Schirmer</b>	Prueba que permite medir la secreción de lágrima tras 5 minutos sin anestesia tópica.	Cuantitativa	Continua	1. Número en milímetros
<b>Puntuación cuestionario OSDI</b>	Cuestionario estructurado validado para valoración de sintomatología y gravedad de ojo seco.	Cuantitativa	Discreta	1. Puntaje
<b>Nivel de gravedad</b>	Nivel de gravedad, basado en el esquema básico del Informe del panel Delphi.	Cuantitativa	Continua	1. Nivel de gravedad (1 al 4)

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El trabajo de investigación presentado anteriormente, cumple con las consideraciones en investigaciones en humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1975, cuya misión es la de proteger la salud de la población. Basándonos en su apartado número C: PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA. Según esta declaración “El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico.” ESTE PROTOCOLO FUE SOMETIDO AL COMITÉ DE ÉTICA DEL FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ.

## FACTIBILIDAD

Se consideró factible este protocolo de investigación ya que el tratamiento fue extraído del mismo paciente, sin implicación de gastos para el mismo, además de que el Centro de Investigación Biomédica (CIB) del hospital cuenta con el material y recursos necesarios para la preparación y conservación de los diferentes hemoderivados, y el hospital con los recursos para el seguimiento clínico del paciente.

## RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

**Recursos Humanos** Dra. Edna Lucía Valdez Payán. Residente de Segundo Año de Oftalmología de FHNSL. Dr. Oscar Fernández Vizcaya. Jefe del Departamento de Córnea de FHNSL.

M. en C. Atzin Robles Contreras. Investigadora en el CIB de FHNSL.

**Recursos Físicos.** Instalaciones de consultorios y laboratorio científico del FHNSL, material e insumos del laboratorio científico del FHNSL.

**Recursos Financieros.** La preparación y conservación de los hemoderivados tópicos no representa un gasto para el paciente ya que el hospital cuenta con los recursos necesarios para proveérselos.

## METODOLOGÍA OPERACIONAL

1. Se seleccionaron a los pacientes que acudieron al Hospital con diagnóstico de ojo seco que cumplieron con los criterios de inclusión.
2. Se les entregó un consentimiento informado el cual firmaron. (Anexo 1)
3. Se aleatorizó para dividir a los pacientes en 3 grupos dependiendo del tipo de tratamiento.
  - a. Grupo 1: Lubricantes
  - b. Grupo 2: Suero autólogo + Lubricantes
  - c. Grupo 3: Plasma rico en factores de crecimiento + Lubricantes
4. Para la preparación del suero autólogo se obtuvieron 40 ml de sangre por medio de punción venosa, con tubos de extracción de vacío con gelosa y sin anticoagulante, posteriormente se dejaron los tubos en una rejilla en posición vertical a 22°C por 2 horas para permitir que la sangre se coagule. Después la sangre fue centrifugada para separar el suero del resto de los elementos formes, a 3500 rpm durante 5 minutos. El suero se separó y se diluyó al 20% con solución salina (7)(8).
5. Para la obtención del PRFC se realizó una venopunción periférica, obteniéndose un volumen de sangre entre 20 y 60 ml. Esta fue recogida en tubos estériles con citrato sódico (3.8%) como anticoagulante. Las muestras se centrifugaron a 460 g por 8 minutos a temperatura ambiente. Se recuperó la fracción 3 del plasma y se activaron las plaquetas con 22.8 mM de cloruro cálcico en una dilución 2:1. Después de la formación del coagulo durante 15-45 min a 37 °C y la liberación de factores de crecimiento, se centrifugó a 460 g por 8 minutos se retiró el coagulo, se recuperó la porción sobrenadante, y se diluyó al 20% con solución salina. Este PRFC diluido se transfirió a frascos de 10 ml estériles, bajo condiciones estériles y campana de flujo laminar. (5,11)
6. La dosis de los hemoderivados fue de cada 4 horas, y la de lubricantes dependiendo de las necesidades de cada paciente.
7. Todos los pacientes llevaron seguimiento a la semana y al mes del inicio del tratamiento, donde se les realizó examen de biomicroscopia (tiempo de ruptura de película lagrimal, menisco lagrimal), prueba de Schirmer y cuestionario OSDI.



## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

INICIO      TERMINACIÓN

<b>Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRFC) comparado con suero autólogo para el tratamiento de ojo seco.</b>	Año	Mes	Día	Año	Mes	Día
	2013	04	01	2014	02	28
Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz						

ACTIVIDAD	2013-2014											
	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
	N	R	A	B	A	U	U	G	E	C	O	I
	E	B	R	R	Y	N	L	O	P	T	V	C
Inicio de anteproyecto				1								
1a. Revisión				10								
Corrección final						20						
Entrega al Comité Local de investigación						22						
Conseguir recursos						X						
Capacitación a personal capacitado						X						
Inicio real de estudio							01					
Recolección de datos							X	X	X	X	X	X
Captura de datos							X	X	X	X	X	X
Análisis de datos							X	X	X			
Resultados preliminares											25	
Conclusiones y recomendaciones												
Informe final				28								

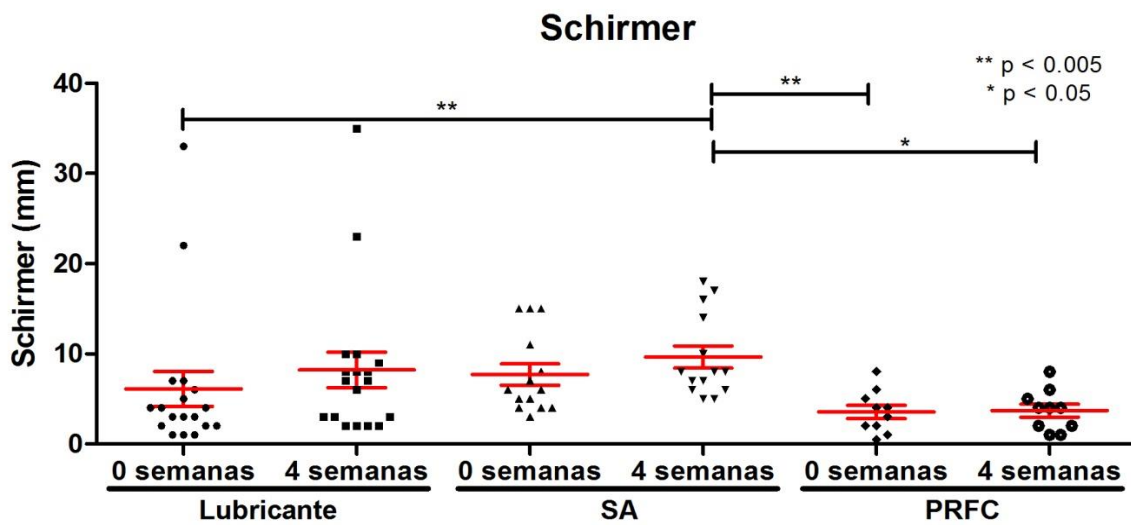
## RESULTADOS

**Pacientes.** Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y longitudinal que incluyó 21 pacientes con diagnóstico de ojo seco moderado/severo en el Hospital de la Luz entre Julio de 2013 a Febrero de 2014, de cualquier edad y género. (**Tabla 1**)

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN**

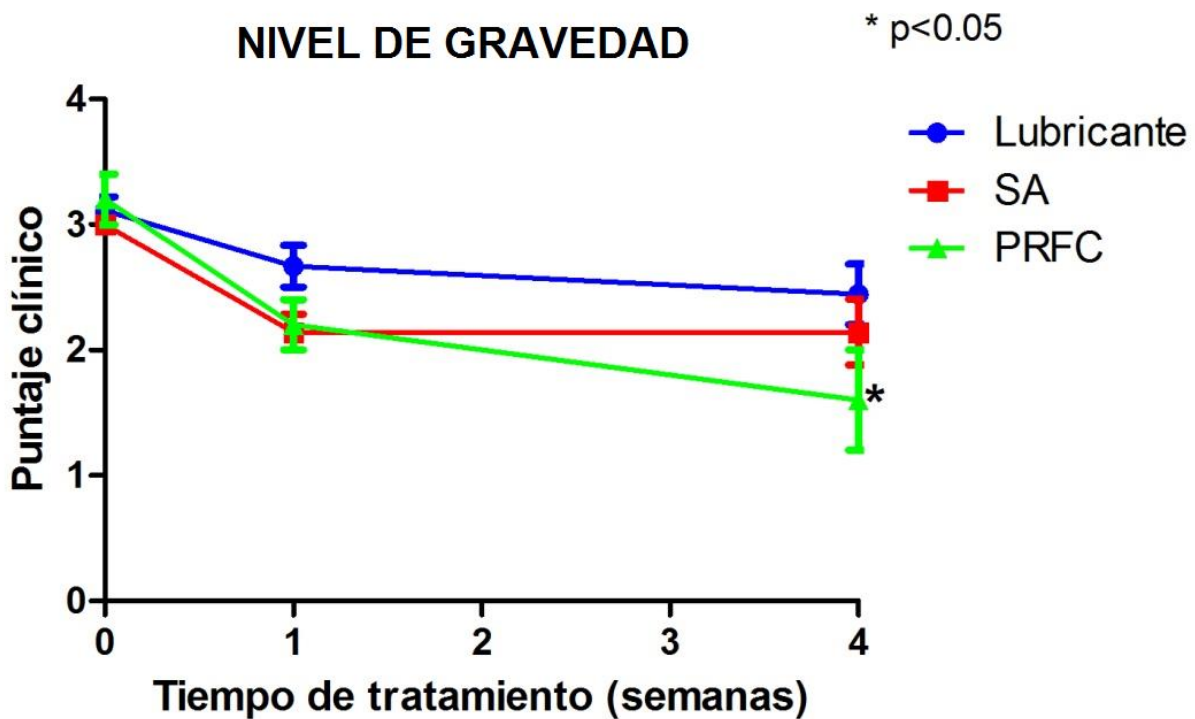
		<b>GRUPO A LUBRICANTE (n=9)</b>	<b>GRUPO B AS LUBRICANTE (n=7)</b>	<b>GRUPO C PRFC LUBRICANTE (n=5)</b>	<b>p</b>
<b>GÉNERO</b>	<b>FEMENINO</b>	77.77% (n=7)	85.71% (n=6)	80% (n=4)	
	<b>MASCULINO</b>	22.22%(n=2)	14.28%(n=1)	20% (n=1)	
<b>TIPO DE OJO SECO</b>	<b>DEFICIENCIA ACUOSA</b>	88.88% (n= 8)	71.42% (n=5)	60% (n= 3)	
	<b>ETIOLOGÍA MIXTA</b>	11.11% (n=1)	28.58% (n=2)	40% (n=2)	
<b>EDAD (años)</b>		46.55±14.49	54.66±12.49	47±12.83	0.3581
<b>TRPL (segundos)</b>	<b>&lt;1 seg</b>	88.88%(n=8)	57.14%(n=4)	100% (n=5)	0.0871
	<b>1 – 5 seg</b>	11.11%(n=1)	42.86%(n=3)		
<b>MENISCO (mm)</b>	<b>≤ 0.2 mm</b>	100% (n=9)	100% (n=7)	100% (n=5)	0.2082
<b>SCHIRMER (mm)</b>		6.11±8.22	7.71±4.42	3.55±2.33	0.2688
<b>ESCALA DE GRAVEDAD (DEWS)</b>	<b>3</b>	88.88%(n=8)	100%(n=7)	80% (n=4)	0.5374
	<b>4</b>	11.11%(n=1)		20% (n=1)	
<b>OSDI (puntos)</b>		59.22±28.74	63.81±28.55	60.79±23.92	0.9542

En la prueba de Schirmer, existió una diferencia clínicamente significativa, con un mayor aumento en el nivel de Schirmer de 2.606 veces ( $p < 0.05$ ) en los pacientes tratados con SA ( $9.643 \pm 4.601$  mm) comparado con el PRFC ( $3.700 \pm 2.263$  mm) a las 4 semanas. (**Gráfica 1**)



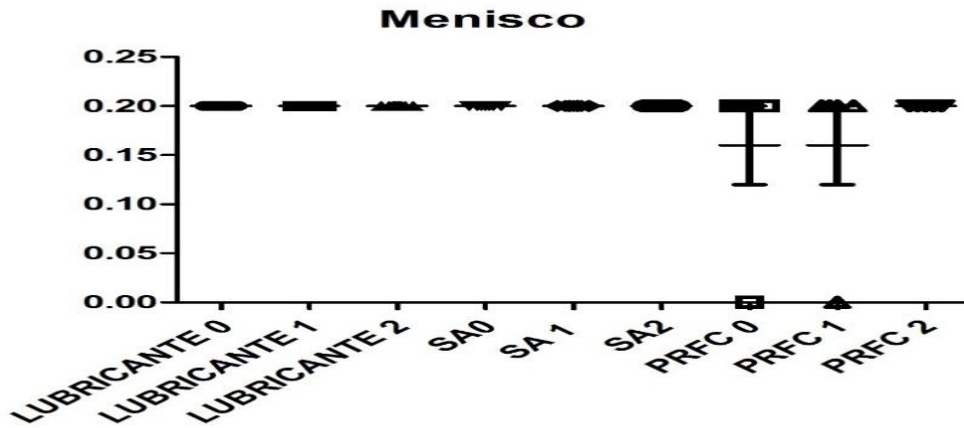
**Gráfica 1.** Patrón de la prueba de Schirmer antes y después del tratamiento. Gráfica de cajas y bigotes que muestra media  $\pm$ SD.

Al valorar la disminución del grado de gravedad a las 4 semanas, existió una diferencia clínicamente significativa a favor del PRFC ( $1.600 \pm 0.82$  grados) con disminución de 1.33 veces  $p(<0.05)$  comparado con SA ( $2.143 \pm 0.69$  grados) y de 1.52 veces comparado con lubricante ( $2.444 \pm 0.68$  grados)  $p(<0.05)$ . (**Gráfica 2**)

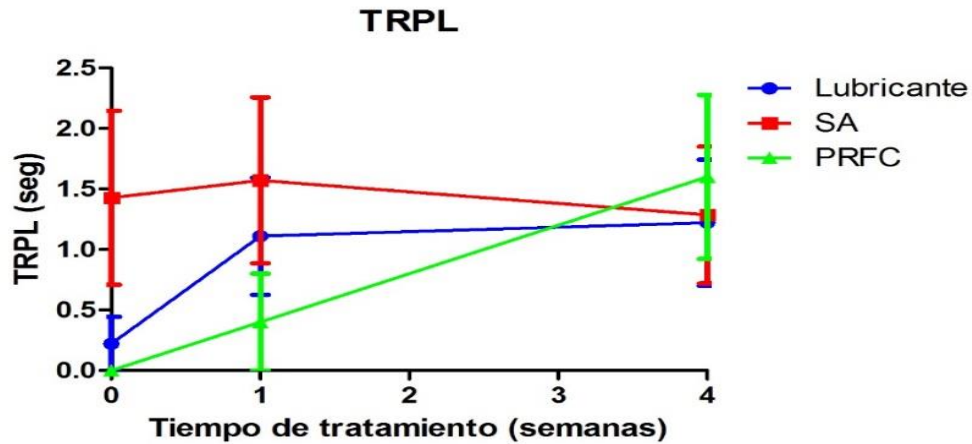


**Gráfica 2.** Patrón de nivel de gravedad en los diferentes grupos detectado por el esquema incluido en el reporte de Panel de Delphi (DEWS 2007). La gráfica en la línea de tiempo muestra promedio  $\pm$ SD.

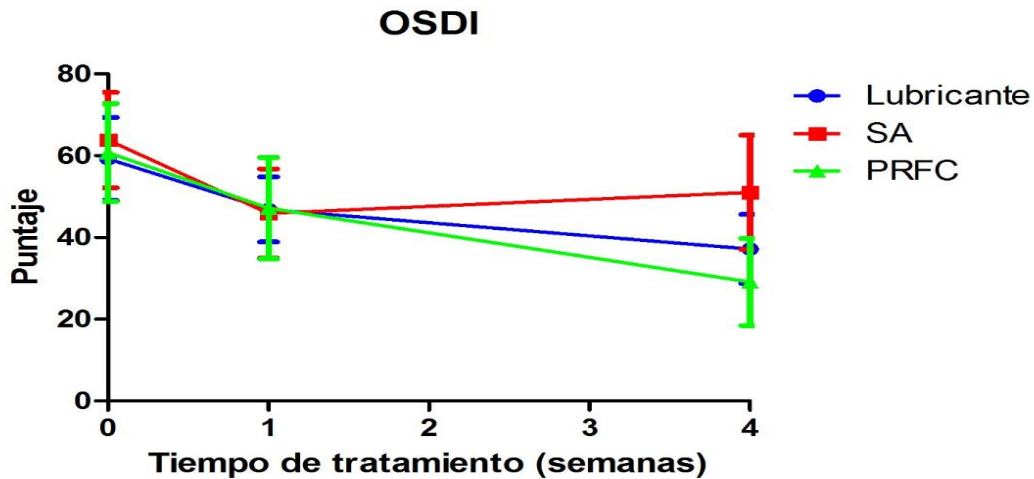
Dentro de la valoración clínica que incluía menisco lagrimal, tiempo de ruptura de película lagrimal, y sintomatología no se encontró diferencia clínicamente significativa entre los diferentes grupos. (Gráfica 3,4,5,6)



**Gráfica 3.** Promedio  $\pm$  SD en mm de la altura del menisco lagrimal antes del tratamiento y a la semana 1 y 4 de tratamiento, sin diferencia clínicamente significativa entre los grupos.



**Gráfica 4.** Gráfica a través del tiempo de tratamiento del TRPL, muestra promedio  $\pm$ SD, sin diferencia clínicamente significativa, sin embargo muestra tendencia de mayor mejoría con el PRFC.



**Gráfica 5.** Puntuación OSDI (Ocular Surface Disease Index) en la línea de tiempo, muestra promedio  $\pm$ SD, sin diferencia clínicamente significativa entre los grupos.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva para el análisis demográfico, presentando los resultados en porcentaje y frecuencias. Las características a evaluar serán: sexo, edad, tipo de ojo seco, TRPL, menisco, Schirmer, escala de gravedad y puntaje en OSDI.

La distribución de los datos se midió por una prueba de Kolmogorov-Smirnov. La distribución de datos continuos se analizó por una prueba de Kruskal-Wallis o por la prueba de Mann-Whitney para comparaciones de múltiples o pareadas, respectivamente.

## DISCUSIÓN

Nosotros investigamos el efecto clínico de dos hemoderivados en pacientes con ojo seco, el suero autólogo actualmente es utilizado frecuentemente para tratamiento de pacientes con ojo seco severo, mientras que el PRFC recientemente se ha introducido en el mundo de la oftalmología.

Los efectos *in vitro* del PRFC comparado con el SA han sido evaluados, se ha encontrado que el PRFC promueve procesos biológicos requeridos para la epitelización corneal, como la proliferación y diferenciación, ya que las células cultivadas con PRFC crecen como colonias heterogéneas, exhibiendo fenotipos celulares de células diferenciadas y no diferenciadas, sin embargo los cultivos tratados con SA y PRP exhiben colonias homogéneas, por lo que estos hallazgos sugieren que el PRFC es un tratamiento alternativo novedoso para las enfermedades de la superficie ocular. (11)

Se ha valorado la eficacia clínica del PRFC en pacientes con ojo seco moderado/severo, encontrando resultados alentadores, con mejoría sintomatológica estadísticamente significativa, sin embargo no siempre se correlaciona con mejoría de la metaplasia escamosa. (5).

La importancia de nuestro estudio de investigación radica en que se ha comparado *in vitro* los efectos de estos hemoderivados, pero no se ha realizado una comparación clínica en pacientes con ojo seco, aunque si se ha realizado en pacientes con defecto epitelial persistente por queratitis infecciosa, y se corroboró que el PRFC tiene concentraciones de EGF estadísticamente mayores que el SA, y que la tasa de curación epitelial en pacientes tratados con PRFC es

significativamente más alta que aquellos tratados con SA. Por lo tanto ellos sugieren que esta efectividad se puede atribuir a las altas concentraciones de factores de crecimiento (EGF), y lo sugieren como una alternativa de tratamiento para enfermedades crónicas de la superficie ocular.  
(12)

Al comparar los tres grupos, encontramos en todos un aumento en la Prueba de Schirmer, sin embargo esta diferencia fue estadísticamente significativa entre el PRFC y el SA, a favor del SA. En cuanto a la disminución de la gravedad clínica, fue estadísticamente significativa a favor del PRFC, lo que nos hace pensar que el aumento del Schirmer en el PRFC se refleja más clínicamente que el suero autólogo.

Por lo que consideramos que el PRFC podría ser una alternativa de tratamiento en aquellos pacientes en los cuales la intención del mismo sea disminuir el nivel de gravedad clínica.

A pesar de que nuestros resultados fueron consistentes con lo esperado, no estuvimos exentos de limitaciones, las cuales fueron la gran variedad de la población seleccionada con distintos tipos de ojo seco y el limitado número de pacientes.

Aunque ya se encuentra descrito las concentraciones de factores de crecimiento en los distintos hemoderivados, aún no se describe que efectos tienen estos en la lágrima del paciente tratado con los mismos, por lo que próximamente estudiaremos los efectos en la composición lagrimal para corroborar los resultados clínicos e investigar más profundamente los efectos del PRFC.

Nosotros concluimos que aunque en los 3 grupos analizados hubo mejoría clínica y sintomatológica, sólo el PRFC demostró ser superior en cuanto a disminución del grado de gravedad del ojo seco, por lo que se puede considerar una alternativa de tratamiento en pacientes seleccionados.



# ANEXO 1



## CONSENTIMIENTO INFORMADO

A México, DF a los \_\_\_\_ días del Mes de \_\_\_\_\_ de 20

El C. \_\_\_\_\_, en calidad de paciente o su representante legal, con fecha de nacimiento el día \_\_\_\_\_, manifiesto haber sido informado por el Dr./Dra. Edna Lucía Valdez Payán con dirección en Ezequiel Montes Número 135 Colonia Tabacalera, los siguientes aspectos, en relación al tratamiento que voy a someterme, como es legalmente perceptivo, para la realización del Protocolo de investigación abajo señalado.

### A) ADMINISTRACIÓN DE SUERO AUTÓLOGO/PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA TRATAMIENTO DE OJO SECO

En la córnea a veces se producen lesiones por defectos epiteliales persistentes, que en ocasiones por diferentes motivos se impide la cicatrización y curación corneal.

En estos procesos y muchos más, se ha visto que la sangre del propio paciente aporta elementos que ayudan a la cicatrización y curación corneal (Vitamina A, factores de crecimiento, fibronectina, que facilitan la migración epitelial). Por todo ello en casos rebeldes a una curación ulcerosa, se está empleando la sangre del paciente preparado en forma de colirio para aportar los elementos necesarios para una mejor cicatrización corneal.

El suero no lleva conservantes y debe mantenerse refrigerado para evitar su contaminación (3° a 7°C en el refrigerador normal). Cuidar la manipulación, lavarse las manos, y si cae alguna gota del suero en algún objeto limpiarlo con cloro, no compartirlo con las demás personas ya que esta hecho de la propia sangre del paciente. Comprobar su nombre en la botella del suero ya que este todos los colirios van etiquetados y personalizados.

### B) RIESGOS Y COMPLICACIONES TÍPICAS

Las complicaciones que se pueden presentar:

- Derivadas de la propia extracción de la sangre: desmayos, mareos, flebitis, hematomas.
- Derivados de la administración del colirio:
  - Infecciones al propio paciente: del 3 al 5% de los pacientes (el suero no tiene conservadores).
  - Infecciones al cuidador: El colirio solo puede ser administrado por el paciente. Existe el riesgo de que en la manipulación se puedan transmitir enfermedades contagiosas. El mismo riesgo que en la manipulación de sangre, riesgo probablemente inferior a 1/1000.
  - Complicaciones leves: frecuencia del 1%, sensación de cuerpo extraño, epitelopatía, y eccema.

### C) RIESGOS ATÍPICOS

Aunque el suero autólogo y el plasma rico en factores de crecimiento se ha utilizado para varias patologías con buenos resultados, no existen los suficientes estudios para conocer todos los riesgos.

Sin embargo por la buena respuesta, se siguen indicando para la curación de casos complejos.

Por lo tanto declaro:

1. **Que he sido informado con suficiente anticipación** del tratamiento que me voy a aplicar, como para poder comprender, ponderar, y meditar todos estos aspectos, pudiendo plantear al médico las dudas que he considerado oportunas.
2. Que soy plenamente consciente que voy a recibir el tratamiento y que **no hay garantía absoluta del éxito** del mismo, asumiendo el riesgo de las distintas complicaciones que se me explicaron e informaron.
3. Que he comprendido perfectamente la información recibida y **libremente doy mi consentimiento** a este equipo de Oftalmología para participar en el protocolo **“Suero Autólogo comparado con Plasma Rico en Factores de Crecimiento para el tratamiento de ojo seco”**, para que se me aplique el tratamiento mencionado, y se me realicen los estudios y citas de control necesarias para mi seguimiento.

\_\_\_\_\_  
TESTIGO

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL MÉDICO INFORMANTE

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL PACIENTE

## REFERENCIAS

1. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26.
2. DEWS Definition and Classification. The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf*. 2007;5:75–92.
3. Benitez J, Martínez J. Treatment of Recurrent Corneal Erosions Using Autologous Serum. *Cornea*. 2002;21(8):781–783.
4. Rocha EM, Pelegrino FS, de Paiva CS, et al. GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1101-03
5. Plandolit S et al. Efficacy on Plasma Rich in Growth Factor for the Treatment of Dry Eye. *Cornea* 2011;30:1312–1317
6. López J, García I. Aplicaciones de suero autólogo en Oftalmología. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82: 9-20.
7. Anitua E, Sánchez M et al. Fibroblastic response to treatment with different preparations riching growth factors. *Cell Prolif*. 2009;42:162-170.
8. Anitua E, Sánchez M et al. Plasma Rich in Growth Factors (PRGF- Endoret) Stimulates Proliferation and Migration of Primary Keratocytes and Conjunctival Fibroblasts and Inhibits and Reverts TGF- $\beta$ 1-Induced Myodifferentiation. *IOVS*. 2011;52:6066-6073.
9. López S, Morales M. Plasma Rich in Growth Factors as a Therapeutic Agent for Persistent Corneal Epithelial Defects. *Cornea*. 2010;29:843–84
10. Sodani P. Autologous Serum in Eye Disorders. *Jk Science*. 2009;11:111-113.
11. Freire V. In Vitro Effects of Three Blood Derivatives on Human Corneal Epithelial Cells. *IOVS* 2012;53:9.
12. Min K et al. Effect of autologous platelet – rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56:544–550.