



BUAP

Facultad de Medicina
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla
Centro Médico Nacional Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho

“Evaluación de la seguridad y eficacia de la inyección de plasma rico en plaquetas
en glándula lagrimal en tratamiento de ojo seco severo asociado a síndrome de
sjögren”
Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en “Oftalmología”

Presenta:
Cosío Medina Vanessa Guadalupe

Directores:
Gutiérrez Ponce Jorge
Velasco Orea Jaeson Israel

N° de registro: R-2023-2101-097

H. Puebla de Z. Febrero 2025



AGRADECIMIENTO

Sin duda este ha sido de los trabajos más relevantes que he hecho en mi práctica de la oftalmología con la finalidad de poder aportar un poco al conocimiento médico y brindar a los pacientes una mejor calidad de vida.

Todo esto no hubiera sido posible sin el apoyo de mi tutor el Dr. Jorge Gutiérrez Ponce por impulsarme a hacer lo mejor, por su apoyo, criterio y conocimiento brindado, es un verdadero privilegio haber contado con su guía durante todo este trayecto.

También quiero agradecer al Dr. Jaeson Israel Velasco Orea por su excelente asesoría y motivación para llevar a cabo esta tesis, así como su orientación y disponibilidad.

Gracias a mis padres Carlos Cesar Cosío Batista y María Eugenia Medina Rodríguez, que me guiaron y me apoyaron en todos los aspectos durante todo el transcurso de mi carrera de especialista. A mi madre por darme todos sus conocimientos de la química y el procesamiento de las muestras para poder llevar a cabo este trabajo y a mi padre por brindarme su conocimiento en la oftalmología. Gracias a mi hermana Karla Areli Cosío Medina por estar siempre presente y no permitir que me derrotara ante las adversidades.

Agradezco tanto a mis compañeras y compañeros de la residencia por su apoyo incondicional, en especial a Fernanda y Alejandra porque su amistad fue una parte esencial en mi formación.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2101**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Martes, 05 de septiembre de 2023**

Doctor (a) JAESON ISRAEL VELASCO OREA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA INYECCIÓN DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN GLÁNDULA LAGRIMAL EN TRATAMIENTO DE OJO SECO SEVERO ASOCIADO A SÍNDROME DE SJÖGREN** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 PROBAD O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-2101-097

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

5/9/23, 13:03

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **21018**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Martes, 05 de septiembre de 2023**

Doctor (a) JAESON ISRAEL VELASCO OREA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA INYECCIÓN DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN GLÁNDULA LAGRIMAL EN TRATAMIENTO DE OJO SECO SEVERO ASOCIADO A SÍNDROME DE SJÖGREN** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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** **P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL



GOBIERNO DE
MÉXICO

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A 26 de Septiembre del 2024

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Dr. Jorge Gutiérrez Ponce
Dr. Jason Israel Velasco Orea

DE LA TESIS TITULADA:
"Evaluación de la seguridad y eficacia de la inyección de plasma rico
en plaquetas en glándula lagrimal en tratamiento de ojo seco severo
asociado a Síndrome de Sjögren"

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Vanessa Guadalupe Cosío Medina

DE LA ESPECIALIDAD: oftalmología

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON **NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2023-2101-097**

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Velasco Orea Jason Israel
26-09-2024
NOMBRE, FIRMA Y FECHA

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dr. Jorge Gutiérrez Ponce
OFTALMOLOGÍA
CED. PROF. 2807503
CED. ESP. 3814845
NOMBRE, FIRMA Y FECHA



GOBIERNO DE
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 26 de Septiembre de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Vanessa Guadalupe Cosío Medina, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en Oftalmología de fecha 26 de Septiembre 2024 manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Evaluación de la seguridad y eficacia de la Inyección de plasma rico en plaquetas en glándula lagrimal en tratamiento de ojo seco severo asociado a Síndrome de Sjögren

el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) Jorge Gutiérrez Ponce y Jason Israel Velasco Orea en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Vanessa Guadalupe Cosío Medina

Nombre y firma

INDICE

RESÚMEN	8
INTRODUCCIÓN	10
1.1 ANTECEDENTES GENERALES.....	10
1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS	24
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
3. JUSTIFICACIÓN.....	28
4. MATERIAL Y MÉTODOS	30
TIPO DE ESTUDIO	30
PACIENTES	30
INSTRUMENTOS.....	30
PROCEDIMIENTO	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34
5. RESULTADOS.....	35
6.- DISCUSIÓN.....	49
7.- CONCLUSIONES	55
8. REFERENCIAS	56
9. ANEXO 1	61

RESÚMEN

Título: Evaluación de la seguridad y eficacia de la inyección de plasma rico en plaquetas en glándula lagrimal en tratamiento de ojo seco severo asociado a síndrome de Sjögren.

Autores: Cosío Medina Vanessa Guadalupe ¹, Gutiérrez Ponce Jorge ² y Velasco Orea Jaeson Israel ³.

¹ Médico residente del Servicio de Oftalmología de la UMAE Hospital de Especialidades Puebla. ² Médico adscrito al Servicio de Oftalmología de la UMAE Hospital de Especialidades Puebla. ³ Médico adscrito al Servicio de Epidemiología de la UMAE Hospital de Especialidades Puebla.

Introducción: El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica caracterizada histopatológicamente por infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas, en la glándula lagrimal existe disminución de la producción de humor acuoso, que genera enfermedad de ojo seco. El tratamiento de ojo seco incluye lubricantes, antiinflamatorios, corticoides y nuevos tratamientos como suero autólogo oftálmico u otros hemoderivados.

Material y métodos: Estudio prospectivo, longitudinal y comparativo en pacientes con ojo seco severo asociado a síndrome de Sjögren, Se le realizó un estudio oftalmológico previo y posterior aplicación de plasma rico en plaquetas (PRP) en el párpado superior cerca de la glándula lagrimal unilateral los días 0, 4, 8 y a las 12

semanas únicamente revisión, mientras que el otro ojo sirvió como grupo de control que recibió gotas para los ojos sin conservantes.

Resultados: Fueron 25 pacientes con edad de 20-80 años con un promedio de edad de 56.52 ± 12.21 años, todos fueron sexo femenino. Evaluamos objetivamente los parámetros de agudeza visual, tiempos de ruptura lagrimal no invasivos (BUT), altura del menisco lagrimal (TMH), prueba Schirmer I, tinción corneal con fluoresceína (CFS) para escala NEI y verde de lisamina para Oxford. El volumen lagrimal aumento un 50% de la primera a la última visita. La severidad en la escala NEI disminuyó en cada visita y para la última visita se eliminó el grado severo y predominó el leve. La sintomatología de ojo seco disminuyó un 23%.

Conclusión: El PRP es un tratamiento efectivo y seguro, que favorece la producción de lágrima y por consecuencia mejoría de la superficie ocular. Demostrado mediante una evaluación subjetiva y objetiva. Aún se requieren más estudios para estandarizar la técnica y comprobar sus resultados.

Palabras clave: síndrome de Sjögren, ojo seco severo, plasma rico en plaquetas

INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

Anatomía de la superficie ocular

El mantenimiento y la protección de la superficie refractiva lisa de la córnea es la función del Sistema de Superficie Ocular. Se define como la superficie ocular, incluye los epitelios superficiales y glandulares de la córnea, la conjuntiva, la glándula lagrimal, las glándulas lagrimales accesorias y la glándula de Meibomio, y sus matrices apical (lágrimas) y basal (tejido conectivo); las pestañas con sus glándulas asociadas de Moll y Zeis; aquellos componentes de los párpados responsables del parpadeo; y el conducto nasolagrimal. ¹

Todas las regiones del epitelio de la superficie ocular producen componentes de la película lagrimal refractiva; los epitelios de la córnea y la conjuntiva producen mucinas hidrófilas que retienen las lágrimas en la superficie del ojo; las glándulas lagrimales y accesorias secretan agua y una gran cantidad de proteínas protectoras; la glándula de Meibomio proporciona la capa lipídica superficial de las lágrimas que evita la evaporación de las lágrimas (tabla 1). El sistema epitelial nasolagrimal adsorbe los componentes de las lágrimas y se cree que, a través de su sistema vascular cavernoso, controla y regula el flujo de lágrimas, lo que ayuda a mantener el nivel adecuado de lágrimas, un equilibrio fino entre la secreción y el flujo. Las funciones de las diversas regiones del epitelio continuo y el parpadeo del párpado están integradas por los sistemas nervioso, endocrino, circulatorio e

inmunitario y son apoyadas por el tejido conectivo con sus células residentes y vasos sanguíneos.¹

CAPAS	ORIGEN	FUNCIONES
Capa superficial lipídica	glándulas de Meibomio y las glándulas sebáceas accesorias de Zeis y de Moll.	• Reduce la velocidad de evaporación de la capa lagrimal acuosa subyacente. • Aumenta la tensión superficial y ayuda a la estabilidad vertical de la película lagrimal, de manera que las lágrimas no se derramen por el borde palpebral inferior. • Lubrica los párpados mientras éstos se deslizan sobre la superficie del globo ocular
Capa media acuosa	glándula lagrimal principal y las glándulas accesorias de Krause y de Wolfring.	• La más importante es que suministra oxígeno atmosférico al epitelio corneal. • Posee sustancias antibacterianas como la lactoferrina y la lisozima. Por lo tanto, los pacientes con ojo seco son más susceptibles a la infección que aquellos con ojo normal. Brinda una superficie óptica lisa, óptima para eliminar algunas pequeñas irregularidades de la córnea. • Elimina por lavado restos de la córnea y la conjuntiva

Capa posterior de mucina	células caliciformes de la conjuntiva y también por las criptas de Henle y las glándulas de Manz.	• permite que el borde palpebral y la conjuntiva palpebral se deslicen uno sobre otra con suavidad. • cubren los cuerpos extraños con un revestimiento resbaloso, que protege la córnea y la conjuntiva de los efectos abrasivos. • contribuye a la estabilidad de la película lagrimal preocular
--------------------------	---	---

Tabla 1. Capas de la película lagrimal. ²

La glándula lagrimal principal está situada supero temporalmente en la órbita dentro de la fosa lagrimal del hueso frontal. La glándula tiene un promedio de aproximadamente 20 mm de largo y 12 mm de ancho, y los lóbulos orbital y palpebral tienen un grosor de 5 mm y 3 mm, respectivamente. El lóbulo palpebral se encuentra debajo de la aponeurosis del elevador en el espacio sub aponeurótico de Jones. La glándula está sostenida por la conjuntiva, las membranas intermusculares, sus inserciones faciales en el ligamento de Whitnall y el asta del elevador. Los conductos de los lóbulos orbitario y palpebral drenan en el fondo de saco conjuntival supero temporal, aproximadamente 5 mm por encima del borde lateral del tarso. ³

Enfermedad del ojo seco

La enfermedad del ojo seco (EOS) se define en TFOS/DEWS II como “una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de

homeostasis de la película lagrimal y acompañada de síntomas oculares, en los que la inestabilidad de la película lagrimal y la hiperosmolaridad, la superficie ocular la inflamación y el daño, y las anomalías neurosensoriales desempeñan funciones etiológicas”.⁴

Se plantea que alrededor de un 12 % de la población y más del 35 % de las personas mayores de 50 años padecen síndrome de ojo seco.⁵

Clasificación de ojo seco

El sistema de clasificación de la Fig. 1 describe un sistema basado en las etiologías predominantes, pero a menudo solapadas, del déficit acuoso y el ojo seco evaporativo. El diagrama está dedicado en mayor medida al ojo seco evaporativo que al ojo seco por deficiencia acuosa, como reflejo de que en la actualidad se entiende que en la EOS el componente evaporativo es más frecuente que el componente de déficit acuoso.⁴

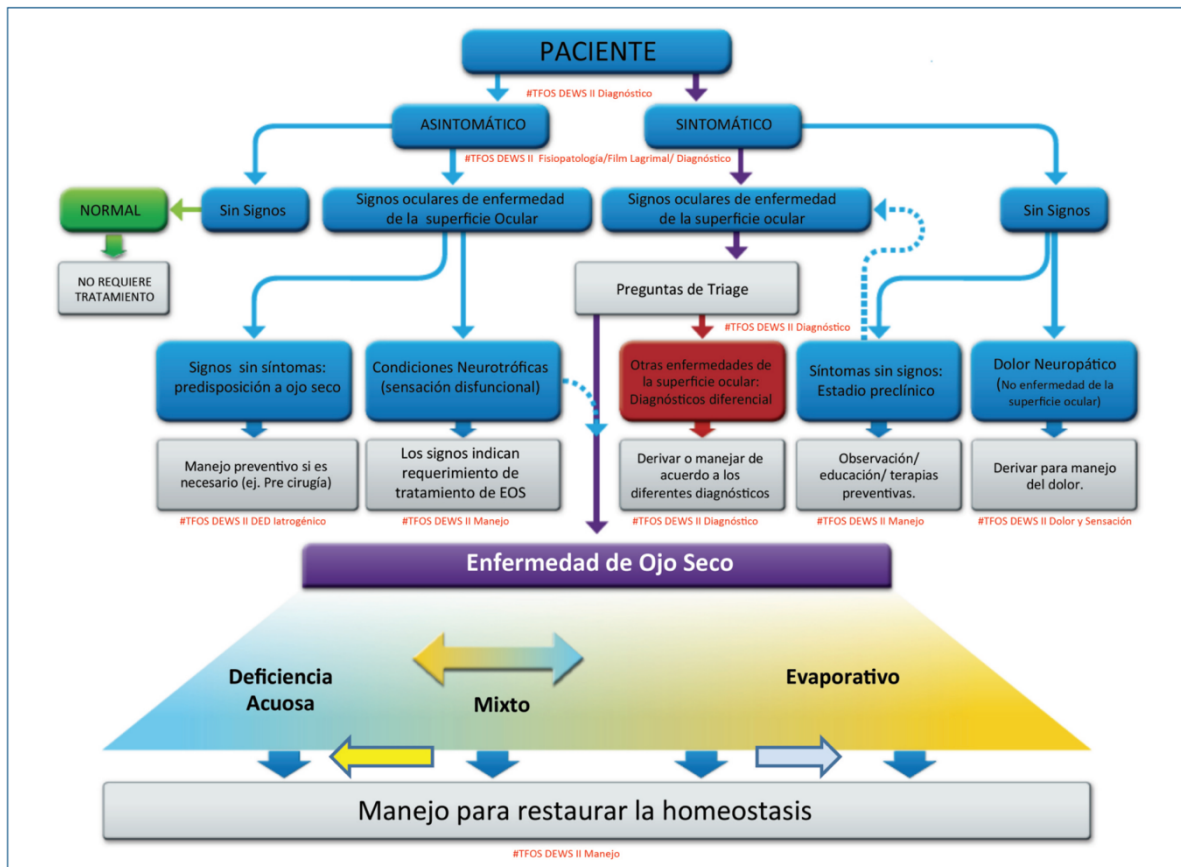


Figura 1. Clasificación de enfermedad ojo seco.⁴

Síndrome de Sjogren

Es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica caracterizada histopatológicamente por infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas que conduce a un cuadro clínico de boca seca (xerostomía) y ojos secos (queratoconjuntivitis sicca).⁶

El síndrome de Sjögren (SS) puede ocurrir solo (síndrome de Sjögren primario (SSp) o como parte de otras enfermedades inflamatorias crónicas (síndrome de Sjögren secundario). Según un metanálisis, la prevalencia del SSp en todo el mundo se estima en un 0,06 %, y el 90 % de los pacientes son mujeres.⁶

Fisiopatología

La glándula lagrimal y sus nervios eferentes, además de los nervios aferentes de la conjuntiva y la córnea, son una unidad funcional que produce el componente acuoso de la película lagrimal. El reflejo lagrimal depende de terminales nerviosas intactas en la córnea. Tanto la densidad de las fibras nerviosas sensoriales como su función parecen estar reducidas en el SSp en comparación con sujetos sanos.

Un deterioro funcional de los nervios de la córnea puede reducir los síntomas oculares de la enfermedad del ojo seco, pero al mismo tiempo extermina el reflejo lagrimal deseado, lo que reduce aún más la producción de lágrimas.

Desde la superficie, la película lagrimal consta de tres capas: lipídica, acuosa y mucina, aunque se debate si existe una delimitación clara entre la capa acuosa media y la interna de mucina.⁶

La deficiencia acuosa conduce a la queratoconjuntivitis con sequedad de la córnea y la conjuntiva. En ocasiones, la glándula lagrimal puede agrandarse, pero por lo general, en las primeras etapas, la disfunción de la glándula lagrimal conduce a una disminución de la producción de humor acuoso (lágrima). Sin embargo, hay glándulas exocrinas en la conjuntiva y también se ven afectadas en el síndrome de Sjögren. A menudo, la córnea puede manifestar características de una película lagrimal reducida en la que el epitelio corneal puede mostrar inicialmente erosiones epiteliales. Posteriormente, pueden desarrollarse filamentos corneales que son extremadamente dolorosos.⁶

Las células caliciformes conjuntivales producen mucina que ayuda a estabilizar la película lagrimal debido a su carácter hidrofílico además de la secreción de factores inmunorreguladores. La disfunción de las glándulas de Meibomio es una de las causas más comunes de síndrome de ojo seco, caracterizada por obstrucciones crónicas del conducto terminal y/o cambios cualitativos/cuantitativos en la secreción glandular. Con frecuencia, pero no siempre, se asocia con el SSp. Los estudios de citología de impresión y microscopía de barrido confocal in vivo muestran que la conjuntiva se ve afectada con frecuencia en el SSp y tiene más metaplasia escamosa, pérdida de células caliciformes y agregados mucosos en comparación con sujetos de control sanos y pacientes con otras causas de EOS .

El SSp conduce a una reducción del flujo lagrimal como resultado de la destrucción inflamatoria de los ácinos y los conductos, además del daño de la innervación secretomotora. La queratinización del epitelio conjuntival y corneal se observa en el SSp grave.⁶

La sequedad ocular, la picazón y el dolor son a menudo los primeros síntomas que conducen a la investigación de un posible SSp.⁶

La fotofobia es común y los pacientes se quejan de pérdida funcional de la visión debido a la sequedad y la incomodidad. En las primeras etapas de la enfermedad, algunos pacientes pueden tener un mayor flujo lagrimal debido a cambios en la composición del líquido lagrimal y menor viscosidad. Los pacientes pueden quejarse de incomodidad, picazón en los ojos al despertar y baja tolerancia a las inclemencias del tiempo sin quejas explícitas de ojo seco. Paradójicamente, algunos

pacientes con EOS grave relacionada con el SSp no se quejan de ojos secos a pesar de los signos objetivos, probablemente debido a la disminución de la sensibilidad ocular debido a la enfermedad de ojo seco avanzada.

Se observa un aumento de citocinas proinflamatorias tanto en la superficie ocular como en las lágrimas de pacientes con SSp en comparación con pacientes con EOS y sujetos sanos.⁷

El factor de necrosis tumoral- α , la interleucina (IL)-1 α , la IL-1 β , la IL-6 y el interferón- γ se encuentran entre las citocinas notificadas con mayor frecuencia.⁷

La disfunción lagrimal es un sello distintivo del síndrome de Sjogren, y resulta en ojo seco severo con erosión corneal epitelial y síntomas de sequedad que pueden conducir a úlceras corneales y opacidad corneal permanente con pérdida visual. En este caso, la glándula lagrimal se destruye localmente debido a la inflamación crónica de las células acinares. La regeneración de estas células se ve afectada y se reduce la expresión del marcador de células progenitoras p63, nucleostemina y ABCG2.⁷

DIAGNÓSTICO

Los criterios de exploración para la clasificación del síndrome de Sjögren primario se encuentran en la tabla 2:

CRITERIO	PONDERACIÓN
sialoadenitis linfocítica focal en glándula salival menor con ≥ 1 foco linfocíticos /4 mm ² de tejido glandular	3

Presencia de autoanticuerpos: Anti-SSA/Ro	3
Puntuación de tinción ocular ≥ 5 o puntuación de van Bijsterveld ≥ 4 en al menos un ojo.	1
Prueba de Schirmer ≤ 5 mm/5 min en al menos un ojo	1
Tasa de flujo de saliva total no estimulada $\leq 0,1$ ml/min.	1

Tabla 2. Criterios de clasificación del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism para el síndrome de Sjögren primario 2016.⁸

La clasificación del síndrome de Sjögren primario se aplica a cualquier individuo que cumpla con los criterios de inclusión, no tiene ninguna de las condiciones enumeradas como criterios de exclusión, y tiene una puntuación de ≥ 4 cuando se suman los puntos de los cinco ítems de los criterios. Los criterios de exclusión incluyen el diagnóstico previo de cualquiera de las siguientes afecciones, lo que excluiría el diagnóstico de SS y la participación en estudios o ensayos terapéuticos de SS debido a la superposición de características clínicas o la interferencia con las pruebas de criterios: (1) antecedentes de tratamiento con radiación en la cabeza y el cuello, (2) infección por hepatitis C activa (con confirmación por PCR), (3) sida, (4) sarcoidosis, (5) amiloidosis, (6) enfermedad de injerto contra huésped y (7) enfermedad relacionada con IgG4.⁸

Los criterios de clasificación más recientes para el SSp utilizan solo hallazgos oculares objetivos (en al menos un ojo): puntuación de tinción ocular ≥ 5 o puntuación de la prueba de van Bijsterveld ≥ 4 o prueba de Schirmer ≤ 5 mm/5 min.⁷

La estabilidad de la película lagrimal se mide mediante una prueba del tiempo de ruptura de la fluoresceína (FBUT), definido como el tiempo hasta la ruptura inicial de la película lagrimal después de un parpadeo. Se ha propuesto que la ruptura de la fluoresceína puede ser causada por la extinción de la fluorescencia relacionada con el aumento en la concentración de fluoresceína causada por la evaporación. La fluoresceína se puede aplicar humedeciendo una tira impregnada con fluoresceína disponible comercialmente con solución salina estéril y aplicando al fórnix inferior o a la conjuntiva bulbar. El valor final es uno o el promedio de tres ensayos consecutivos.^{6,10} Más de 10 segundos se considera normal, 5 a 10 segundos marginales y menos de 5 segundos anormales.⁹

La puntuación ocular de Van Bijsterveld usa rosa de bengala para teñir áreas anormales en la córnea y la conjuntiva, principalmente debido a la eliminación de la mucina. Esta es la única puntuación de tinción mencionada explícitamente en los criterios de clasificación del Grupo de Consenso Americano-Europeo. En la actualidad, el tinte rosa de bengala se reemplaza a menudo por verde de lisamina para la tinción conjuntival y fluoresceína para la tinción corneal, ya que se toleran mejor.⁹

Clasificación de la tinción con fluoresceína corneal y conjuntival; NEI/Esquema de la Industria. Nichols et al. utilizaron una versión modificada en el diagnóstico de ojo seco. La proforma de clasificación presenta cinco zonas corneales y 2 X 3 conjuntivales. Los grados son de 0 a 3 por zona, incluidos 0,5 pasos. Se instila fluoresceína o rosa de bengala a partir de tiras impregnadas en sujetos control y

con ojo seco. Existe una fuerte concordancia entre la tinción de la córnea y la conjuntiva.^{10,11}

Prueba de Schirmer o alternativa (prueba del hilo rojo de fenol: Insertar tiras de papel de filtro en la esquina de cada ojo y cuantificar cuánto se extienden las lágrimas por el papel de filtro (en milímetros) durante 5 minutos permite al oftalmólogo cuantificar cuántas lágrimas produce la glándula lagrimal. Los valores por debajo de 5 mm se consideran bajos, pero esta prueba presenta variabilidad. La disminución absoluta de la deficiencia acuosa se deben principalmente a la disminución de la respuesta refleja con insuficiencia lagrimal. Cuando el valor de corte se establece en 5,5 mm/5 minutos, la sensibilidad y la especificidad de la prueba son del 85 % y el 83 %, respectivamente.^{9, 10, 11}

La meibografía es una técnica para observar la estructura morfológica de las glándulas de Meibomio. Se ha informado una reducción de la función de las glándulas de Meibomio evaluada mediante meibografía infrarroja en el SSp.⁹

Administración de un cuestionario de síntomas.

- El índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) fue capaz de diferenciar ojo seco en pacientes con ojos normales según la calificación del médico (sensibilidad 0,60, especificidad 0,83) o una puntuación compuesta de ojo seco (que combina Schirmers I, verde de lisamina y la percepción del paciente de los síntomas oculares sin especificar más detalles.¹²

- El Dry Eye Questionnaire-5 (DEQ-5) ha demostrado ser un instrumento válido para el diagnóstico del ojo seco. El DEQ-5 autoadministrado de cinco preguntas evalúa la frecuencia y la intensidad de la incomodidad y sequedad ocular y la frecuencia del lagrimeo. El punto de corte para los criterios de detección de síntomas leves de ojo seco fue DEQ-5 C 6 y DEQ-5 C 12 para síntomas graves.¹³

La clasificación de Ojo seco se muestra en la tabla 3.

	Criterios	Gravedad		
		Leve	Moderado	Grave
1	Frecuencia* (episodios clínicos)	Esporádico/intermitente	Recurrente	Persistente/crónico
2	DEQ-5 (puntaje)	6-8	9-11	≥ 12
3	TFBUT (segundos)	8-10	5-7	< 5
4	Tinción corneal con fluoresceína	Un cuadrante (pero no el centro) o sin tinción 	De dos a tres cuadrantes y/o tinción parcial del centro 	Todo el centro de la córnea y/o > 3 cuadrantes con 
5	Esquema de Oxford**	10-32 puntos (Log 2.0)	32-100 puntos (Log 2.0)	> 316 puntos (Log>2.5)
6	Prueba de Schirmer I	Normal ≥ 10 mm	Reducido 10-5 mm	Significativamente reducido < 5 mm
7	Hiperemia conjuntival#	1+	2+ / 3+	> 3+
8	Implicación del párpado (blefaritis/MGD) (Sí/No)	Puede estar presente o no; requiere un tratamiento adicional	Puede estar presente o no; requiere un tratamiento adicional	Puede estar presente o no; requiere un tratamiento adicional
9	Restauración de la superficie ocular##	Espontáneo	100% reversible con el tratamiento adecuado	No reversible al 100%, síntomas residuales permanentes

Tabla 3. Gravedad de ojo seco.¹⁴

TRATAMIENTO

La primera línea de terapia para la sequedad ocular debe ser la reposición de volumen y la lubricación mediante lágrimas artificiales (AT) y geles oculares, cuyos ingredientes principales son lubricantes con base polimérica o agente viscoso

(metilcelulosa, hialuronato) con el objetivo de dar volumen a la lágrima y amortiguar la superficie ocular para reducir la fricción entre el párpado y el globo ocular.¹⁵

Tratamiento tópico/local

La acetilcisteína al 10% instilada 3 veces al día durante 2 o 3 semanas suele eliminar tanto los filamentos como la mucosidad. La extracción manual de los filamentos puede ayudar a aliviar los síntomas temporalmente, pero es solo una medida temporal y no tiene éxito sin un tratamiento médico concomitante. Si hay numerosos filamentos presentes o si hay mucho moco adherido a la córnea, un enfoque más razonable es el uso de fármacos mucolíticos tópicos.⁶

Los antiinflamatorios no esteroideos pueden ser útiles para resolver los síntomas de molestias oculares en pacientes con SS. Los corticosteroides tópicos, el suero autólogo tópico y la ciclosporina tópica dieron una mejoría significativa en la agudeza visual y la puntuación de fluoresceína, pero no afectaron la puntuación de Schirmer, el tiempo de rotura lagrimal ni la puntuación de rosa de bengala. La ciclosporina A tópica al 0,05 % es una opción de tratamiento eficaz para la queratoconjuntivitis sicca debida al SSp, mejora la tinción corneal con fluoresceína y la prueba de Schirmer con anestesia más que el placebo (vehículo) en ensayos aleatorizados.¹⁶

El colirio tópico de tacrolimus al 0,03 % mejoró la estabilidad de las lágrimas y el estado de la superficie ocular en casos de ojo seco inflamatorio o relacionado con SS. Lifitegrast mejoró la puntuación de tinción de la córnea inferior y las quejas subjetivas de EOS.⁶

En pacientes con SSp, el papel del suero autólogo o alogénico se ha probado en pequeños estudios no controlados que muestran beneficios inconsistentes (ninguna mejora en todos los resultados oculares objetivos evaluados). Un estudio reciente sobre el uso de gotas de suero para el síndrome del ojo seco ha confirmado inconsistencias en sus posibles beneficios tanto para los síntomas como para las medidas objetivas, sin evidencia de un efecto después de 2 semanas de tratamiento. Solo se ha realizado un estudio en pacientes con SSp, que mostró una mejora significativa en algunos resultados oculares. Deben tenerse en cuenta las dificultades de preparación, la necesidad de refrigeración de las gotas y el riesgo potencial de contaminación. Las gotas de lágrimas de suero se pueden considerar en pacientes que no responden o son intolerantes a las gotas de lágrimas de ciclosporina tópicas.¹⁵

Tratamiento mecánico/quirúrgico

Los tapones lagrimales mejoraron la estabilidad de la película lagrimal y alargaron el tiempo de ruptura mejor que las lágrimas artificiales.⁶

Los lentes de contacto esclerales permeables al gas tuvieron un impacto positivo en la osmolaridad lagrimal y en la puntuación y los síntomas de van Bijsterveld.⁶

Tratamiento sistémico

El ácido graso esencial omega-6 sistémico proporcionó una mejora estadísticamente significativa de la tinción corneal con fluoresceína y los síntomas de la EOS.⁶

Con respecto a las terapias sistémicas, los agonistas muscarínicos orales pueden considerarse sobre la base de la mejora de los resultados oculares subjetivos (no objetivos). Para el tratamiento de la sequedad ocular no recomendamos el uso de hidroxicloroquina (sin diferencias de placebo), agentes inmunosupresores (resultados abrumadoramente negativos con exceso de efectos secundarios) o rituximab (sin diferencias de placebo para los resultados orales subjetivos y objetivos).¹⁵

1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Se encontró que la inyección de plasma enriquecido en plaquetas adyacente a la glándula lagrimal es segura y eficaz para aumentar la producción lagrimal y mejorar la tinción ocular secundaria al ojo seco severo.⁶

El uso de productos derivados de la sangre, como el plasma rico en plaquetas (PRP) y el suero autólogo (AS), se considera una nueva modalidad de tratamiento para el ojo seco severo, ya que puede enriquecer la superficie ocular con factores de crecimiento además de las citocinas antiinflamatorias. . Esto puede explicarse por el hecho de que estos productos derivados de la sangre tienen componentes equivalentes a los que tienen las lágrimas naturales saludables, como vitaminas, factores de crecimiento, nutrientes y fibronectina. Por lo tanto, el uso de AS como sustituto de las lágrimas puede ser factible. Las plaquetas se activan junto con la producción de AS y el contenido de sus gránulos (factores de crecimiento, citoquinas y otras proteínas) se libera al sobrenadante y se usa como colirio para el tratamiento de diferentes trastornos de la superficie ocular. Una de las principales diferencias entre los PRP y AS es que las plaquetas no se enriquecen durante la

producción de AS en comparación con el PRP, donde las plaquetas se enriquecen al menos dos veces la concentración de plaquetas en la sangre periférica. El PRP, definido como un “volumen de plasma que contiene una concentración de plaquetas por encima del nivel basal (150 000–350 000/ μ l)”, preparado después de una centrifugación simple o doble del plasma total, puede tener más méritos que el suero autólogo. Además, la preparación de PRP puede aprovechar todos los méritos del plasma, las plaquetas concentradas y los factores de crecimiento almacenados al eliminar los agentes proinflamatorios liberados por los leucocitos. Las plaquetas pueden almacenar una amplia gama de agentes biológicamente activos como gránulos en vesículas, como factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento transformante (TGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) , factor de crecimiento nervioso (NGF) y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), y citocinas y quimiocinas. La alta concentración de factores de crecimiento, citocinas antiinflamatorias y otros derivados plaquetarios puede ser beneficiosa para restaurar la superficie ocular en la enfermedad de ojo seco de moderada a grave .¹⁷

Para la obtención del PRP hay varias opciones de anticoagulantes que el médico puede utilizar. Sin embargo, sólo dos satisfacen las necesidades metabólicas de las plaquetas y la separación viable de las plaquetas de forma intacta. Se prefiere el anticoagulante citrato dextrosa A (ACD-A), que favorecerá mejor la viabilidad plaquetaria, por lo que el tubo azul se usa para su obtención.¹⁸

Se han descrito diversas aplicaciones de oftalmológicas del PRP como las siguientes:

Aplicaciones oftalmológicas

- Síndrome de ojo seco
- Síndrome de superficie ocular post LASIK
- Úlcera corneal torpidas
- Enfermedad injerto huesped ocular
- Restauración de la función lagrimal
- Bioadhesivo
- Agujero macular
- Quemadura ocular
- Cirugía de glaucoma : maculopatía hipotónica.¹⁹

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia clínica de la inyección de plasma rico en plaquetas en glándula lagrimal en tratamiento de ojo seco severo asociado a síndrome de Sjögren.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de ojo seco es un trastorno frecuente en la población, se sabe que la incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en las mujeres, una de las enfermedades sistémicas más comunes que causan esta enfermedad es el síndrome de Sjögren.

Los pacientes refieren múltiple sintomatología generando limitación en la vida diaria con una fluctuación de los síntomas de ojo seco en diferentes condiciones ambientales y durante el día. Los tratamientos convencionales para ojo seco incluyen las lágrimas artificiales, antiinflamatorios tópicos, e inmunomoduladores, los cuales a menudo ofrecen un alivio insuficiente de la sintomatología. Debido a lo anterior se han propuesto nuevos tratamientos que ayuden a la restauración de la superficie ocular.

El PRP es un derivado del suero autólogo de la sangre el cual contiene factores de crecimiento que favorecen la regeneración y disminuye la inflamación de los tejidos, lo que la convierte en una opción terapéutica coadyuvante para el manejo del ojo seco severo en pacientes con síndrome de Sjögren.

Sin embargo aún es muy limitada la evidencia científica y se requieren más estudios clínicos controlados que evalúen su eficacia y seguridad. Por tal motivo se realizó el planteamiento del problema:

¿El uso de la inyección de plasma rico en plaquetas es seguro y eficaz en los pacientes con ojo seco severo asociado a síndrome de Sjögren?

3. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con ojo seco asociado a síndrome de Sjögren, se caracteriza por una inflamación crónica de la superficie ocular, que altera la producción de lágrima y por consecuencia puede causar daño epitelial corneal y conjuntival, generando manifestaciones clínicas como irritación ocular, dolor, queratitis y visión fluctuante afectando así la vida cotidiana de los pacientes.

Se han propuesto tratamientos enfocados en disminuir los síntomas, siendo el pilar el uso de lágrimas artificiales sin embargo la mejoría es momentánea y se requiere su aplicación continua, incluso pueden contener conservantes químicos que pueden generar irritación ocular. Las otras alternativas en el tratamiento también han sido utilizados sin embargo se han asociado con efectos adversos por lo cual no son útiles a largo plazo. Por lo cual la búsqueda de nuevas alternativas para disminuir los efectos adversos, mejorar no solo la sintomatología si no también la superficie ocular así como su efecto prolongado ha sido un desafío.

En la actualidad se conocen nuevos tratamientos que ayudan a la regeneración de la glándula lagrimal, como es el plasma rico en plaquetas en cual se ha aplicado en diferentes áreas de la medicina, en la oftalmología se ha observado su utilidad en diferentes enfermedades incluyendo la superficie ocular, los factores de crecimiento que contienen favorecen la regeneración celular, por consecuencia mejoría en la sintomatología a un bajo costo y al ser autólogo reduce el riesgo de reacciones adversas o rechazo, lo que la convierte en una opción biocompatible con el paciente. Estudios sugieren aumenta la estabilidad de la película lagrimal y acelera la cicatrización epitelial, siendo una clave para el manejo en estos pacientes.

La justificación para investigar más a fondo su eficacia y seguridad radica en la necesidad de evaluar sus verdaderos beneficios clínicos y su capacidad para mejorar la salud ocular y por consecuencia la calidad de vida de estos pacientes. Siendo relevante desde una perspectiva de innovación en el tratamiento de patologías crónicas y debilitantes como el ojo seco severo en el síndrome de Sjögren, además de proporcionar una herramienta terapéutica valiosa, con el potencial de transformar el enfoque actual en el manejo de esta enfermedad.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Este estudio fue descriptivo, longitudinal, prospectivo, y cuasiexperimental.

PACIENTES

Se incluyeron pacientes adultos de 18 años de edad a 80 años de edad, que cumplieran con al menos 1 de los siguientes criterios de ojo seco severo: DEQ-5 >12, ojo seco crónico > 6 meses, valores de prueba de Schirmer de < 5 mm después de 5 minutos o puntuación de fluoresceína ≥ 3 , que tuvieran síndrome de Sjögren con diagnóstico por reumatología y que tuvieran manejo por dicho servicio, se excluyeron paciente incluido en algún otro estudio clínico, que no acepten participar en más del 50 % del tiempo de seguimiento del estudio, pacientes con cirugía refractiva previa o cirugía de cataratas en los próximos 6 meses, enfermedad activa de la superficie ocular excepto ojo seco, anomalías en el parpadeo, usuarios de lentes de contacto o con queratitis herpética previa. Se eliminaron que no completaron el seguimiento, en total se recabó una muestra de 25 pacientes tomada del Hospital Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho” Puebla, de noviembre del 2023 a septiembre del 2024.

INSTRUMENTOS

Se utilizó historia clínica oftalmológica con exploración oftalmológica enfocada en superficie ocular.

Desarrollo del estudio

PROCEDIMIENTO

Se realizó en el servicio de Oftalmología de la UMAE. En primer lugar se identificó a los pacientes que cumplían con los criterios de selección y posteriormente se les invitó a participar en el estudio. Se les explicó los objetivos del protocolo y si aceptaron participar en él, y firmaron el consentimiento informado (Anexo 2).

Después de ello, se recolectaron todos los datos iniciales (datos basales) en la hoja de recolección de datos (Anexo 3), examen oftalmológico completo.

Se tomó la agudeza visual con cartilla de Snellen. En cada consulta se realizó test schirmer I (sin anestesia) antes de instilar gotas en el ojo. Se doblaron tiras de Schirmer estandarizadas en la muesca y se colocaron con cuidado sobre el margen del párpado inferior lo más posible hacia el ángulo temporal de los párpados. Se pidió al paciente para que mantuviera los párpados cerrados durante la prueba. Las tiras permanecieron en su lugar durante 5 minutos. Después de 5 minutos, se midió la humectación de las tiras usando una escala milimétrica en cada tira.

La tinción corneal con fluoresceína (CFS) se evaluó dividiendo la córnea en cuatro cuadrantes iguales, y la tinción de cada sección se registró en una escala de 0 a 3: 0 = sin tinción punteada; 1 = menos de la mitad de la tinción; 2 = más de la mitad de la tinción; 3 = tinción completa; y una puntuación compuesta para cada cuadrante (puntuación de 0 a 12). El tiempo de ruptura de lágrimas (TBUT) se evaluó aplicando fluoresceína, humedeciendo una tira impregnada con fluoresceína con tetracaína y aplicando al fórnix inferior o a la conjuntiva bulbar. Posterior , se le pidió al paciente parpadear varias veces y mover los ojos, mezclar la fluoresceína en las lágrimas, se observó en la lámpara de hendidura, un filtro azul cobalto, un

ancho de haz de aproximadamente 4 mm y altura total, y el haz se movió lentamente de un lado a otro para cubrir toda la córnea. Se le indicó al paciente que parpadeara naturalmente y luego, una vez que se confirmó la fluorescencia homogénea de la película lagrimal, se le pidió que mantuviera los ojos abiertos mientras mirara al frente. El tiempo desde el movimiento ascendente del último parpadeo hasta la primera ruptura de la película lagrimal o la formación de un punto seco se registro como la medición TBUT. Se tomó el tiempo con cronómetro, se tomaron 3 mediciones y se anoto el promedio. Se tomaron fotografías y videos para comprobar la adecuada toma del parámetro.

Después del TBUT , con la tinción de fluoresceína se midió el menisco lagrimal con regla milimétrica y se clasificó el NEI en cada ojo, se registró en la hoja de recoleccion, se tomaron fotografias para comprobar la adecuada toma de los parámetro.

Después se tiño con verde de lisamina y se estadifico de acuerdo al Oxford (anexo 4).

Se realizó el cuestionario de DEQ-5 para detección de ojo seco en cada consulta, puntuación de 5 se consideró una indicación de un ojo sano normal, una puntuación de 6 a 8 se consideró una indicación de una afección ocular leve, 9-11 se consideró un signo de una afección ocular moderada, y una puntuación de más de 12 indicaba sequedad ocular grave.

Preparación de plasma rico en plaquetas

La sangre del paciente se extrajo en consultorio, se tomó muestra con equipo Vacutainer, previa asepsia y antisepsia con guantes en vena cefálica, en dos tubos estériles de 2.7 mL que contenían de citrato de sodio al 3,2% que actúa como anticoagulante. Se usó la centrifugación de sangre total en condiciones óptimas para lograr el enriquecimiento de plaquetas en la fracción de plasma. Una centrifugación de 8 min a 1100 rpm posterior se separará la sangre entera en tres capas: una capa superior que contiene principalmente plaquetas y glóbulos blancos (WBC) llamada plasma pobre en plaquetas (PPP); una fina capa intermedia de color blanquecino denominada capa leucocitaria (BC), rica en WBC; y una capa inferior que consiste principalmente en glóbulos rojos (RBC). La capa de tercio inferior se obtuvo en una jeringa de 100 UI, posteriormente se activaron las plaquetas agregando cloruro de calcio (CaCl_2) al 10% en una proporción de 0.05:1 ml (CaCl_2 :PRP) justo antes de la aplicación.

Se inyectó transcutáneamente 1 ml de PRP en el tercio externo del borde orbitario superior a una profundidad de 4 mm en la zona superior. La referencia fue la zona de la fosa lagrimal en el hueso frontal. Esta zona anatómica corresponde a la localización de la glándula lagrimal. Este procedimiento se completó el día 0 y a las 4 y 8 semanas.

La inyección de plasma rico en plaquetas se aplicó en el ojo con mayor afectación sintomatológica para el paciente, en ambos ojos se aplicaron gotas para los ojos con conservantes según sea necesario y sin aplicarse el día del examen, acudieron al mes, a los 2 meses, 3 meses y a los 4 meses a la consulta de Oftalmología los días jueves de cada semana según les correspondía. En los expedientes clínicos

se registraron los resultados y la información se vació en una base de datos creada como expediente electrónico de cada paciente

Se siguieron los procedimientos propuestos de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

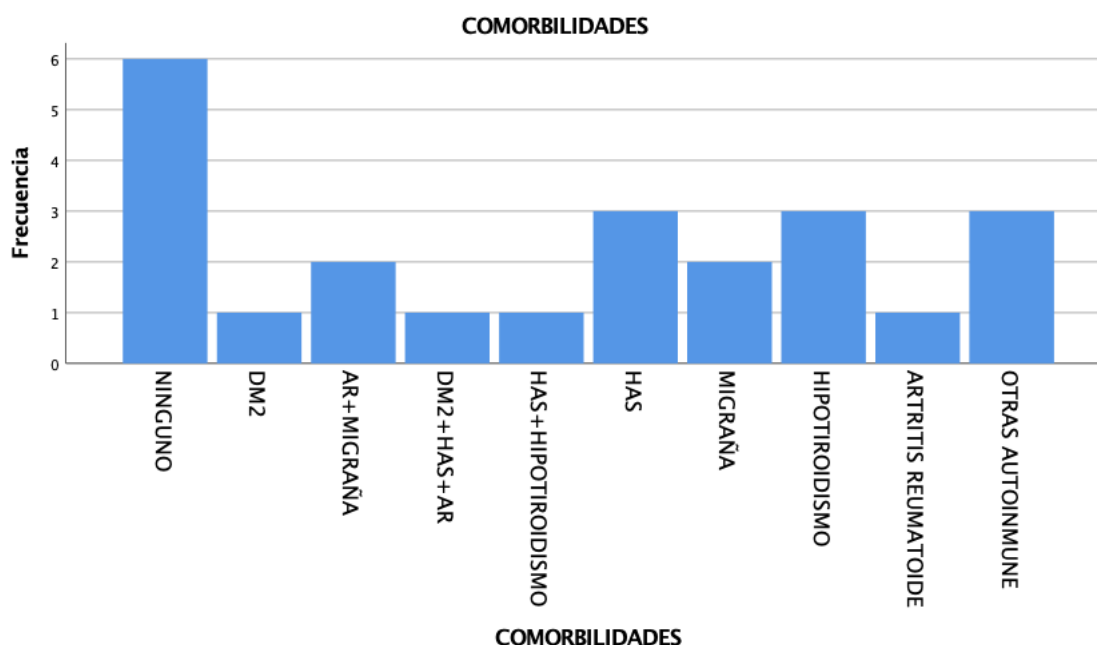
Se realizó estadística descriptiva; medias, desviación estándar para las variables cuantitativas y proporciones con rangos para las cualitativas. Para determinar la diferencia entre las variables cuantitativas se buscó identificar una diferencia de medias que sea estadísticamente significativa mediante t-Student o Kruskal-Wallis dependiendo del tipo de distribución de los datos. La diferencia de proporciones en el caso de variables cualitativas se estableció mediante la prueba de McNemar Se consideró que el valor de $p < 0,05$ es estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v23.

5. RESULTADOS

5.1 Epidemiología

En el presente estudio, se evaluaron retrospectivamente pacientes con ojo seco por deficiencia acuosa grave con una edad media de 56.52 ± 12.21 años, todas fueron mujeres (100%).

En la Gráfica 1 se muestran las comorbilidades asociadas. El 23.1% de los pacientes no tenía ninguna otra enfermedad asociada además del síndrome de sjögren , las cormobilidades mas frecuentes asociadas fue hipertensión arterial sistemica (11.5%), hipotiroidismo (11.5%) otras enfermedades autoinmunes (11.5%) , seguido de artritis reumatoidea acompañada de migraña (7.7%), migraña (7.5%) y con menos frecuencia diabetes mellitus tipo 2 (3.8%), diabetes mellitus tipo 2 acompañada de hipertensión arterial sistémica y artritis reaumatoide (3.8%), hipertensión arterial sistémica con hipotiroidismo (3.8%) y artritis reumatoide (3.8%).



Grafica 1. Comorbilidades asociadas en los pacientes con SS.

Se observó en mayor proporción Síndrome de Sjögren primario 57.7% contra 38.5% de Síndrome de Sjögren secundario. En cuanto en tiempo de diagnóstico de la enfermedad fue en menos de 1 año (7.7%), de 2 a 5 años (38.5%), de 6 a 10 años (19.2%), de más de 10 años (26.9%).

5.2 Plasma rico en plaquetas

Antes de aplicar el plasma rico en plaquetas se estandarizó la técnica para su obtención a una centrifugación. El recuento de células sanguíneas antes y después de la preparación de PRP se muestran en la Tabla 4. El recuento de plaquetas en las muestras de PRP fue significativamente mayor que el valor basal, con un índice de concentración fue de 1,66. Los glóbulos rojos y los leucocitos en el PRP disminuyeron significativamente después de la preparación, 99,7% y 100%, respectivamente.

	Plaquetas x 10 ³ /μl	Celulas rojas x 10 ⁶ /μl	Celulas blancas x 10 ³ /μl
Sange total	171	4.09	5.1
PRP	284	0.01	0.0
Concentracion index	1.66	-	-

Tabla 4. Recuento de plaquetas, células rojas y blancas en sangre total y el plasma rico en plaquetas a una centrifugación.

5.3 Evaluación de la superficie ocular

5.3.1 Agudeza visual

La agudeza visual (AV) basal en el grupo control fue de 0.68 ± 0.30 y en el manejo 0.57 ± 0.32 .

La agudeza visual aumento de la visita 1 a la visita 2 en el grupo manejo (0.57 ± 0.32 a 0.59 ± 0.32) y en el grupo control también (de 0.68 ± 0.30 a 0.70 ± 0.29).

La agudeza visual se mantuvo de la visita 2 a la visita 3 en el grupo manejo (0.59 ± 0.32 a 0.59 ± 0.32) y en el grupo control también (de 0.70 ± 0.29 a 0.70 ± 0.29).

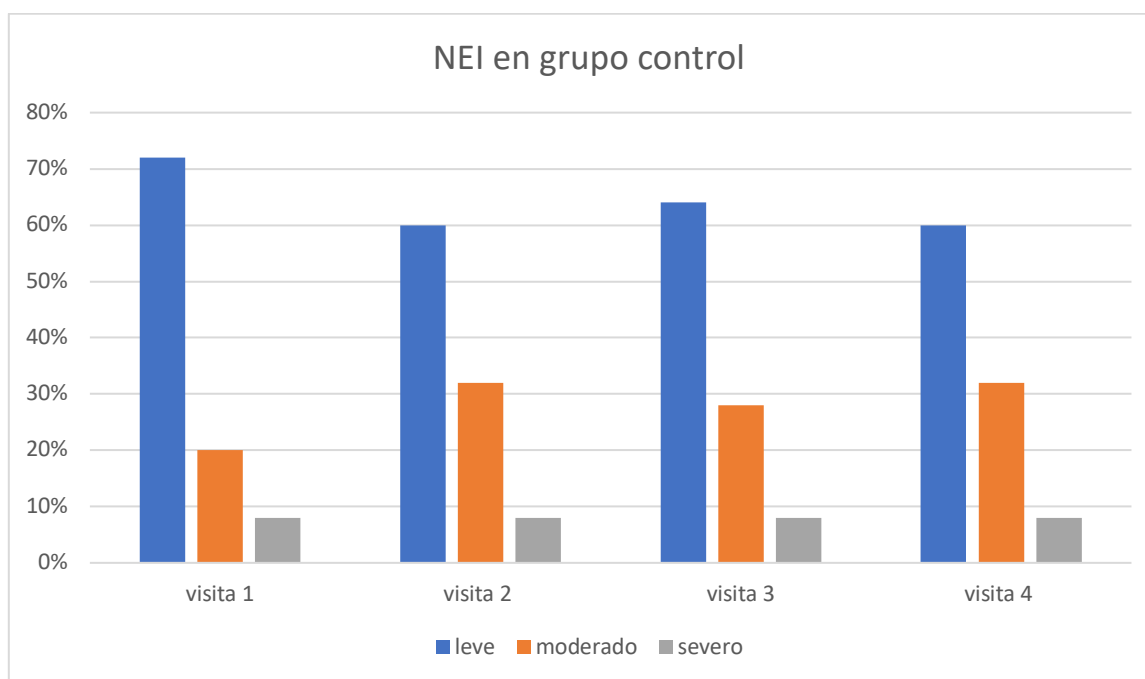
La agudeza visual disminuyo de la visita 3 a la visita 4 en el grupo manejo (0.59 ± 0.32 a 0.57 ± 0.31) y en el grupo control también (0.70 ± 0.29 a 0.67 ± 0.30).

La agudeza basa a la última visita en el grupo manejo se mantuvo igual y en el grupo control disminuyo.

5.3.2 Clasificación de ojo seco con escala NEI y Oxford

El NEI en el grupo control. En la primera visita el 72% fue un grado leve, 20% moderado y 8% severo. En la segunda visita el 60 % fue un grado leve, 32 % moderado y 8% severo. En la tercera visita el 64% fue un grado leve, 28% moderado

y 8% severo. En la cuarta visita el 60% fue un grado leve, 32% moderado y 8% severo (Grafica 2).

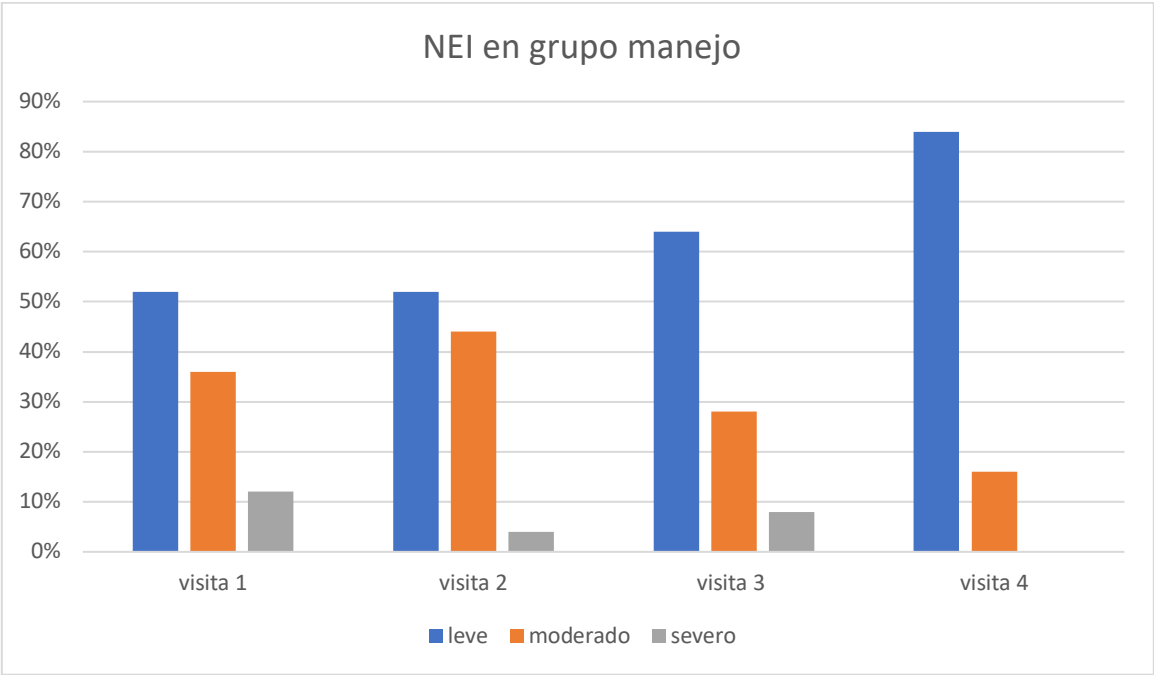


Grafica 2. NEI en pacientes del grupo control por visita.

El NEI en el ojo control de la visita 1 pretratamiento a la visita 2 postratamiento no fue significativa (p 0.223), El NEI en el ojo control de la visita 1 pretratamiento a la visita 3 postratamiento no fue significativa (p 0.607). El NEI en el ojo control de la visita 1 pretratamiento a la visita 4 postratamiento no fue significativa (p 0.446). El 8% de los pacientes se mantuvieron en grado 3.

El NEI en el grupo manejo. En la primera visita el 52% fue un grado leve, 36% moderado y 12% severo. En la segunda visita el 52 % fue un grado leve, 44 % moderado y 4% severo. En la tercera visita el 64% fue un grado leve, 28% moderado

y 8% severo. En la cuarta visita el 84% fue un grado leve, 16 % moderado y 0% severo (Grafica 3).



Grafica 3. NEI en pacientes del grupo manejo por visita.

El NEI en el ojo manejo de la visita 1 pretratamiento a la visita 2 postratamiento no fue significativa (p 0.157), El NEI en el ojo manejo de la visita 1 pretratamiento a la visita 3 postratamiento no fue significativa (p 0.311). Sin embargo en la visita 4 ya no se encontraron pacientes con Grado 3 y la mayoría de los pacientes (84%) se encontraron en un grado de severidad de Leve.

El oxford en el grupo control

	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4
--	----------	----------	----------	----------

MINIMO	36 %	36 %	40%	32%
LEVE	36%	48%	36%	48%
MODERADO	24%	12%	24%	20%
MARCADO	4%	4%	0%	0%

Tabla 5 . Promedio de oxford en el grupo control en cada visita.

El oxford en el ojo control de la visita 1 pretratamiento a la visita 2 postratamiento no fue significativa (p 0.392), El oxford en el ojo control de la visita 1 pretratamiento a la visita 3 postratamiento no fue significativa. El oxford en el ojo control de la visita 1 pretratamiento a la visita 3 postratamiento no fue significativa.

El oxford en el grupo manejo

	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4
MINIMO	28 %	40 %	60 %	68 %
LEVE	40 %	40 %	24 %	24 %
MODERADO	28 %	16 %	16 %	8 %
MARCADO	4 %	4 %	0 %	0 %

Tabla 6 . Promedio de oxford en el grupo manejo en cada visita.

El oxford en el ojo manejo de la visita 1 pretratamiento a la visita 2 postratamiento no fue significativa (p 0.112), El oxford en el ojo manejo de la visita 1 pretratamiento a la visita 3 postratamiento no fue significativa. El oxford en el ojo manejo de la visita 1 pretratamiento a la visita 3 postratamiento no fue significativa .

5.3.3 Volumen lagrimal

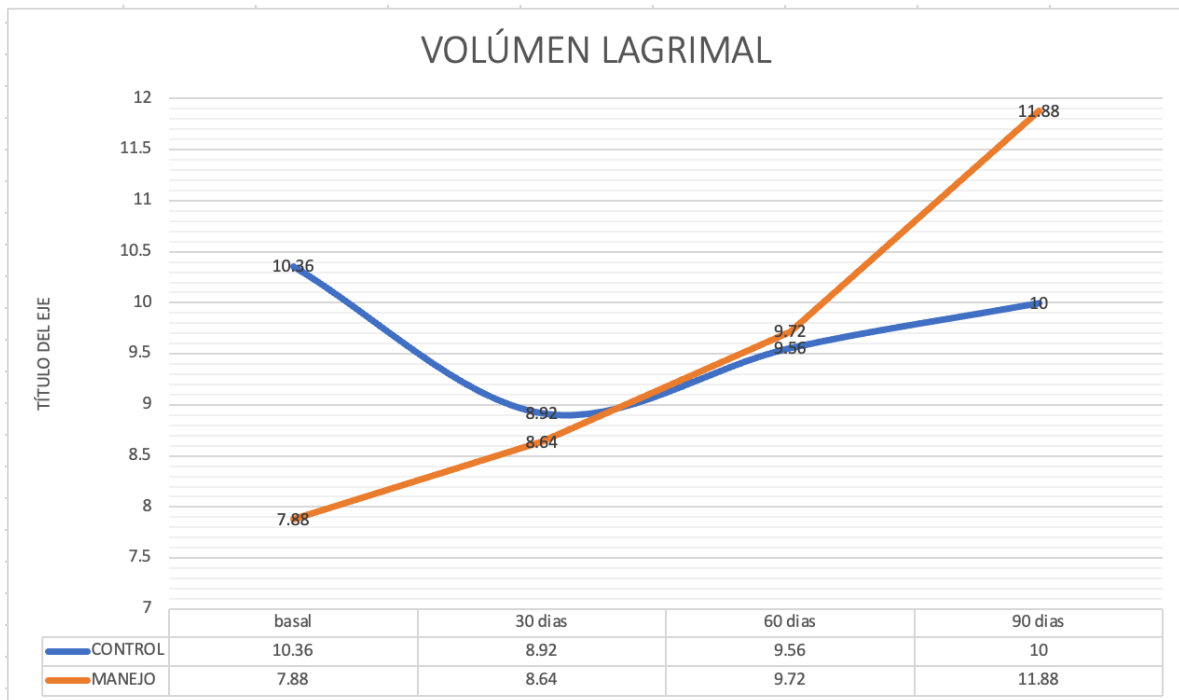
El volumen lagrimal basal en el grupo de PRP $7.88 (\pm 8.29)$ vs el basal del grupo control $10.36 (\pm 8.29)$ (Grafica 4).

La producción de la lágrima aumento de la basal a la primera aplicación de plasma rico en plaquetas en el grupo PRP(de 7.88 ± 7.02 mm a 8.64 ± 7.26 mm) sin una significancia estadística (p 0.255), pero el grupo control no incremento (de 10.36 ± 8.29 mm a 8.92 ± 8.86 mm) sin una significancia estadística (p 0.091).

La producción de la lágrima aumento en la primera aplicación de PRP a la segunda aplicación de plasma rico en plaquetas en el grupo PRP(de 8.64 ± 7.76 mm a 9.72 ± 7.9 mm) sin una significancia estadística (p 0.072) , el grupo control también incremento (de 8.92 ± 8.86 mm a 9.56 ± 8.468 mm) sin una significancia estadística (p 0.476) .

La producción de la lagrima aumento en la segunda visita posterior a la tercera aplicación de plasma rico en plaquetas en el grupo PRP (de 9.72 ± 7.90 mm a 11.88 ± 8.60 mm) con una significancia estadística (p 0.012), el grupo control tambien incremento (9.56 ± 8.468 mm a 10.00 ± 7.637 mm) sin una significancia estadística (p 0.610).

La producción de la lágrima basal en el grupo PRP a la última visita aumento 4.000 ± 4.561 con una significancia estadística (p <0.000) comparada con el grupo control con un aumento de 0.360 ± 3.46 sin significancia estadística (p 0.608).



Grafica 4. Valor de volumen lagrimal mediante prueba Schirmer I basal, a los 30 días, 60 días y 9 días. La línea azul muestra grupo control y la linea naranja el grupo PRP.

5.3.4 Tiempo de ruptura lagrimal

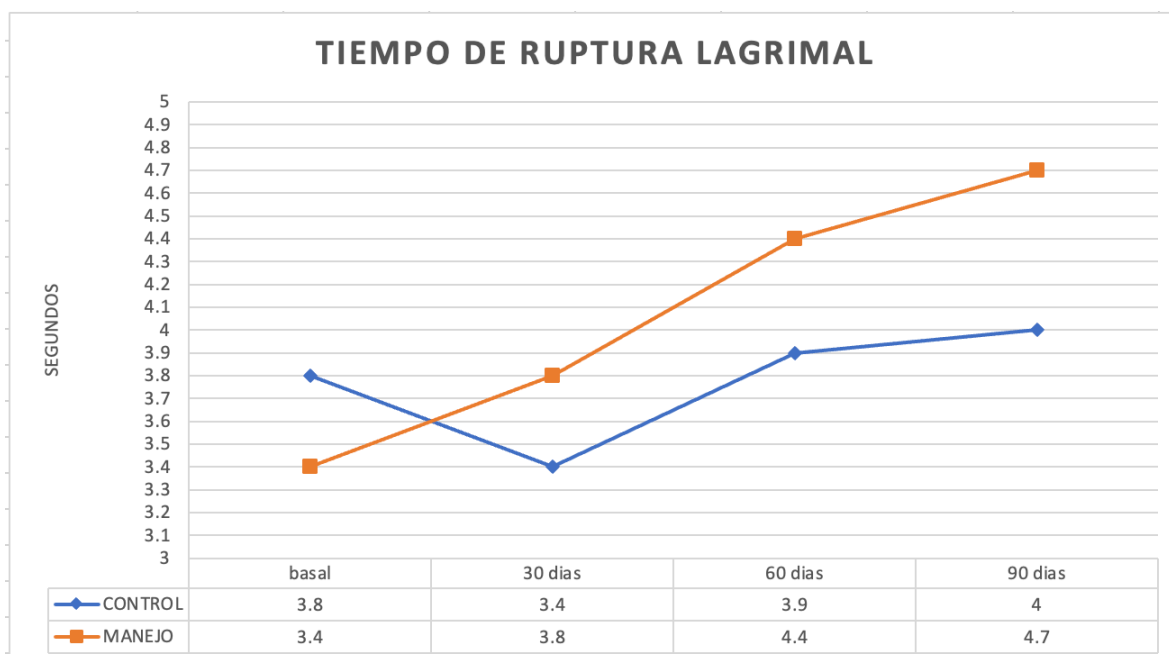
El tiempo de ruptura lagrimal basal en el grupo de PRP $3.40 (\pm 1.93)$ seg vs el basal del grupo control $3.88 (\pm 1.90)$ seg (gráfica 5).

El tiempo de ruptura lagrimal basal aumento posterior a la primera aplicación de plasma rico en plaquetas en el grupo PRP(de 3.40 ± 1.93 seg a 3.88 ± 2.048 seg) sin una significancia estadística (p 0.056), pero el grupo control no incremento (de 3.88 ± 1.90 seg. a 3.40 ± 1.50 seg) sin una significancia estadística (p 0.069).

El tiempo de ruptura lagrimal aumento en la primera aplicación de PRP a la segunda aplicación de plasma rico en plaquetas en el grupo PRP(de 3.88 ± 2.048 seg a 4.48 ± 2.163 seg) con una significancia estadística (p 0.003) , el grupo control también incremento (de 3.40 ± 1.50 seg a 3.96 ± 1.74 seg) con una significancia estadística (p 0.013).

El tiempo de ruptura lagrimal aumento en la segunda visita posterior a la tercera aplicación de plasma rico en plaquetas en el grupo PRP (4.48 ± 2.163 seg a 4.72 ± 2.40 mm) sin una significancia estadística (p 0.397), el grupo control también incremento (3.96 ± 1.74 seg a 4.00 ± 1.97 mm) sin una significancia estadística (p 0.862).

El aumento del tiempo de ruptura lagrimal fue mayor en el grupo manejo con PRP con un aumento de 1.32 seg (p <0.00) vs 0.24 seg en el grupo control (0.70).



Grafica 5. Valor del tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína, a los 30 días, 60 días y 9 días. La línea azul muestra grupo control y la línea naranja el grupo PRP.

5.3.5 Menisco lagrimal

El menisco lagrimal basal en el grupo con PRP fue de 0.140 ± 0.05 y el del grupo control fue de 0.126 ± 0.05 . Después de la primera aplicación del PRP aumento de 0.140 ± 0.05 a 0.149 ± 0.06 , sin una significancia estadística (p 0.313), y el grupo control también aumento de 0.126 ± 0.05 a 0.148 ± 0.14 , sin significancia estadística (p 0.459). Después de la segunda aplicación de PRP aumento de 0.149 ± 0.06 a 0.153 ± 0.06 , sin una significancia estadística (p 0.492), y el grupo control disminuyo de 0.148 ± 0.14 a 0.120 ± 0.05 , sin significancia estadística (p 0.339). Después de la tercera aplicación de PRP aumento de 0.153 ± 0.06 a 0.162 ± 0.06 , sin una significancia estadística (p 0.154), y el grupo control aumento de 0.120 ± 0.05 a 0.128 ± 0.05 , sin significancia estadística (p 0.434). El aumento del menisco lagrimal basal a la última aplicaciones en el grupo PRP fue de 0.216 con una significancia estadística (p 0.027), en cambio disminuyó el menisco lagrimal en el grupo control sin una significancia estadística (p 0.376). La diferencia del menisco lagrimal en el grupo PRP vs el grupo control en la última visita fue de 0.0392 con una significancia estadística (p 0.006).

5.3.6 Cuestionario de evaluación de ojo seco (DEQ-5)

En el cuestionario DEQ-5 la puntuación basal fue de 14.76 ± 4.29 , en la segunda visita a 30 días de la primera aplicación de PRP la puntuación fue de 12.60 ± 4.57 ,

en la tercera visita la puntuación fue de 12.40 ± 5.13 y la puntuación en la última visita fue de 11.40 ± 4.81 , con una disminución de la puntuación de la basal a la última visita de 3.36 ± 3.90 con una significancia estadística ($p < 0.000$). Dentro de los parámetros evaluados la frecuencia de las molestias la puntuación basal fue de 3.12 ± 0.927 y en la última visita fue de 2.12 ± 1.130 ($p < 0.000$) la intensidad de las molestias la puntuación basal fue de 3.68 ± 1.314 y en la última visita fue de 2.60 ± 1.29 ($p 0.002$), la frecuencia de ojo seco en la basal fue de 3.12 ± 1.013 y en la última visita fue de 2.40 ± 1.155 ($p 0.008$), la intensidad del ojo seco en la basal fue de 3.64 ± 1.28 y en la última visita fue de 3.12 ± 1.39 ($p 0.091$), en la frecuencia de ojo lloroso la basal fue de 1.12 ± 1.20 ($p 0.852$).

5.6.7. Complicaciones posterior a la aplicación de la inyección de PRP

La inyección fue bien tolerada en el grupo de tratamiento y no hubo efectos adversos. Algunos pacientes presentaron edema leve temporal después de la inyección que se limitó a las primeras horas posterior a la aplicación de la inyección y dolor mínimo al tomar la muestra de sangre y al inyectar el PRP en la zona del párpado.

5.4 Comparación de los parámetros entre casos y controles basal, a las 4 semanas, 8 semanas y 12 semanas.

A continuación se muestran las tablas con comparación de parámetros (agudeza visual, Schirmer test I, tiempo de ruptura lagrimal y tamaño del menisco lagrimal)

entre casos y controles desde la primera consulta a la última consulta (tabla 7 a la tabla 10).

parametros	casos	Controles	Valor-p
AV	0.58 $\pm$ 0.33	0.64 $\pm$ 0.31	0.197
Schirmer test I	7.88 $\pm$ 7.02	10.36 $\pm$ 8.29	0.011
TBUT	3.40 $\pm$ 1.93	3.88 $\pm$ 1.90	0.097
TML	0.14 $\pm$ 0.05	0.12 $\pm$ 0.05	0.118

Tabla 7. Comparación de los parametros entre casos y controles después del primer mes .

Después de 1 mes de seguimiento, la agudeza visual fue significativa (p 0.024) y el resto de los parametros no se encontro significancia (Tabla 8).

parametros	casos	Controles	Valor-p
AV	0.57 $\pm$ 0.32	0.68 $\pm$ 0.30	0.024
Schirmer test I	8.64 $\pm$ 7.76	8.92 $\pm$ 8.86	0.668
BUT	3.88 $\pm$ 2.948	3.40 $\pm$ 1.50	0.063
TML	0.15 $\pm$ 0.06	0	0.990

Tabla 8. Comparación de los parametros entre casos y controles después del primer mes.

Después del 2° mes de seguimiento, la agudeza visual fue significativa (p 0.041), al igual que el tiempo de ruptura lagirmal (p 0.034), el resto de los parametros no se encontro significancia. (Tabla 9)

parametros	casos	Controles	Valor-p
AV	0.59±0.32	0.70 ± 0.29	0.041
Schirmer test I	9.72 ± 7.90	9.56 ± 8.48	0.841
BUT	4.48 ± 2.16	3.96±1.74	0.034
TML	0.14 ±0.065	0.12±005	0.070

Tabla 9. Comparación de los parametros entre casos y controles después del segundo mes .

Después del 3° mes de seguimiento, todos los parametros tubieron una significancia estadística. (Tabla 10).

parametros	casos	Controles	Valor-p
AV	0.57 ±0.31	0.67 ± 0.30	0.036
Schirmer test I	11.88 ± 8.60	10.00 ± 7.67	0.037

BUT	4.72 $\pm$ 2.40	4.00 $\pm$ 1.97	0.013
TML	0.15 $\pm$ 0.071	0.12 $\pm$ 0.062	0.045

Tabla 10. Comparación de los parametros entre casos y controles después del tercer mes.

6.- DISCUSIÓN

El ojo seco es una afección común, se sabe que existen varias enfermedades que agravan la sequedad ocular, debido a la pérdida de homeostasis en la película lagrimal. El síndrome de sjögren es una enfermedad autoinmune que se asocia con gran medida a la deficiencia lagrimal secundaria al daño en la glándula lagrimal y de meibomio, y un estado de activación de las células T en las glándulas lagrimales y la conjuntiva, donde cumple un papel importante en su patogénesis los marcadores inflamatorios como interlucinas y cambios en la glicoproteínas de la película lagrimal.^{20, 21}

El tratamiento para ojo seco tiene como objetivo mejorar la superficie ocular mediante la recuperación de la homeostasis de la película lagrimal, rompiendo de esta forma el ciclo vicioso que genera los síntomas oculares característicos de difícil control. El uso de derivados de la sangre como tratamiento coadyuvante ha generado interés por el impacto que ha tenido en la medicina regenerativa.

El plasma rico es un producto hemoderivado biológico autólogo en el marco de la medicina regenerativa, que ha cobrado un gran valor en los últimos años debido a su fácil preparación y bajo coste de procesamiento. Su principio básico es obtener una fracción de plasma sanguíneo que contiene plaquetas en una concentración superior a la de los niveles sanguíneos basales.

El PRP se puede formular de múltiples maneras sin que haya consenso sobre un protocolo que pueda usarse internacionalmente para estandarizar y facilitar su

formulación. Una proporción de plaquetas de 1,5-6 veces en comparación con los niveles basales ha demostrado ser eficaz en numerosos tratamientos, siendo la concentración de 1,5-3 veces la más favorable en la mayoría de las patologías.²²

En nuestro estudio se utilizaron diferentes protocolos de centrifugación, el cual el más efectivo fue el de 1100 rpm por 8 minutos en una sola centrifugación para posteriormente fraccionar el plasma, obteniendo la capa únicamente con el mayor gradiente de concentración que contenía el PRP, como se ha mencionado en la literatura la concentración que ha resultado más eficaz es de 1-5 a 3 veces y en este estudio la concentración fue de 1.66 lo cual cumple con tal rango, también se ha observado que a una concentración muy alta no se ha observado promoción de la regeneración.

Con respecto a la concentración de leucocitos en el PRP no hay un consenso que defina los efectos positivos y negativos en la formulación del PRP por lo que sería importante más estudios que aclaren su concentración óptima. En este estudio decidimos su preparación con la mínima cantidad de leucocitos posible siendo reportado <0.00 % en nuestra muestra.

La activación del PRP se ha demostrado que cumple un papel muy importante, como es el cloruro de calcio, activando las plaquetas y desencadenando la cascada de coagulación, formando en consecuencia una matriz de fibrina, que permite la administración controlada del factor de crecimiento.²²

Se decidió usar el cloruro de calcio como activador, observando que una vez que el PRP se activa, el proceso de la formación de gel es en segundos, por lo que su aplicación en el párpado superior debe de ser lo más pronto posible.

La edad promedio con más afectación de acuerdo a la literatura entre los 65 y los 69 años ²³ , el cual coincidió con nuestra edad promedio de 56 años. Respecto al sexo más afectado es el femenino, en nuestro estudio solo logramos recabar pacientes del sexo femenino, debido a que solo se encontraron dos pacientes masculinos pero no cumplían con los criterios de inclusión.

En el presente estudio, se observó una mejoría en los diferentes parámetros evaluados de la superficie ocular a lo largo del periodo de estudio, caracterizado por un incremento en el volumen lagrimal donde se observó un aumento en los milímetros de 4.000 posterior a las 3 aplicaciones de inyección de plasma rico en plaquetas, en todas las evaluaciones mensuales hubo un aumento del volumen lagrimal de forma lineal, al contrario del grupo control en el cual el volumen lagrimal tuvo más variabilidad durante el seguimiento. Según un estudio de 2018 por Avila²⁴ encontraron un aumento del volumen lagrimal de aproximadamente el 64% desde el inicio en pacientes con síndrome de Sjögren con alteración lagrimal severa. Aunque existe variabilidad en el test de Schirmer reportado por varios estudios, sigue siendo un parámetro confiable para seguimiento y al verse aumentado en los pacientes con manejo refleja un aumento de la producción lagrimal que por consecuencia podría generar una mejoría en la lubricación ocular.

Con respecto al tiempo de ruptura lagrimal se observó un aumento en el 76% de los pacientes, con un aumento promedio de 1.32 seg el cuál fue significativo. A pesar de que el grupo control también mostro mejoría en el 40% de los pacientes el aumento promedio fue mínimo y no significativo. En el artículo publicado por Mohammed también demuestran una mejoría significativa en los valores en el tiempo de ruptura en el 85.71% de sus pacientes. Esta mejoría sugiere un aumento en la estabilidad de la película lagrimal que puede ser consecuencia el aumento del componente de mucina secretado por la glándula lagrimal y/o las células caliciformes conjuntivales, además del aumento de la calidad de la parte de la capa lipídica de la película lagrimal.¹⁷

En la clasificación de la escala de NEI el grupo control hubo poca diferencia entre cada visita, incluso se encontró una disminución del porcentaje de paciente de grado leve y aumentaron en el grado moderado y severo, lo que podría indicar que el lubricante ocular como monoterapia no disminuye la inflamación corneal ni las lesiones en el epitelio corneal. En cambio en el grupo manejo desde la segunda visita se encontró una disminución en el grado de severidad, siendo mas evidente en la visita 4 donde el grado severo se eliminó y se distribuyó la mayor parte en el grado leve, lo que nos pudiera indicar que al mejorar la homeostasis lagrimal se reduce el daño epitelial.

El oxford nos ayuda a determinar el grado de tinción corneal y la severidad de la enfermedad²⁵. En el grupo control hubo una disminución leve a partir de la segunda visita, y durante la 4 visita ninguna paciente presento el grado marcado, pero

predomino el grado leve. En el grupo manejo hubo una disminución del grado de severidad desde la visita 2 y para la visita 4 se redujo visiblemente el grado de severidad predominando el grado mínimo y desapareciendo el grado marcado. Lo cual nos podría indicar una aumento en la mejoría más significativa de la enfermedad en el grupo manejo,

La mejoría en la puntuación en estas escalas indican una disminución en la pérdida de células epiteliales y de disrupción de las células superficiales, siendo importante de la funcionalidad y la rehabilitación del paciente. ¹⁴

El cuestionario DEQ 5 analiza distintos aspectos de la sintomatología, los que son importantes para el seguimiento y manejo terapéutico, en nuestros pacientes disminución significativa de la puntuación, así mismo los pacientes en cada visita referían mejoría de los síntomas en el ojo tratado con PRP, y mencionaban que ahora su mayor sintomatología era en el ojo que solo aplicaban lubricante ocular.

En la comparación de los parámetros entre casos y controles se observó una significancia estadística en todos los parámetros a las 12 semanas, observando una mejoría en todos los parámetros de superficie ocular, demostrando así que el plasma rico en plaquetas combinado con hipromelosa es más eficiente que la monoterapia con hipromelosa.

Por lo anterior, la inyección de PRP autólogo parece ser una buena opción como coadyuvante en el tratamiento de ojo seco acuodeficiente secundario a síndrome de Sjögren.

La eficacia del PRP radica en su efecto en promover la regeneración y reparación de tejidos el cual se atribuye a los factores de crecimiento y proteínas bioactivas que sintetizan y están presentes en la sangre, que promueven la regeneración de la glándula lagrimal y por consecuencia mejorando la superficie ocular, así mismo se han usado en otros trastornos oculares como defectos epiteliales persistentes, úlceras corneales, quemaduras, entre otros. Con la ventaja de su relación costo-efectividad la facilidad de preparación y al ser autólogo altamente biocompatible.

Se requieren más investigaciones para evaluar el enfoque terapéutico, definir el tiempo de manejo, así como comparar con otros tratamientos incluyendo las gotas de lágrimas artificiales comerciales, así como nuevos manejos u otros hemoderivados para determinar el mejor enfoque en el manejo de las formas graves de esta frecuente enfermedad de la superficie ocular.

7.- CONCLUSIONES

El PRP autólogo es un producto biológico sin conservantes, obtenido de la propia sangre del paciente por lo tanto la preparación del PRP es económica, de fácil acceso, con efectos adversos leves y adecuada respuesta en la función lagrimal. Existe una mejoría más importante con la aplicación de PRP y lubricante ocular vs solo la terapia con lubricante ocular como monoterapia. Por lo cual podría ser considerada una opción dentro del manejo para los pacientes con ojo seco secundario a síndrome de Sjögren.

Aún existen pocos estudios respecto a su técnica y tiempo de aplicación por lo que se requiere más investigaciones con una muestra más amplia y la comparación con otros tratamientos incluyendo tratamientos con células progenitoras.

8. REFERENCIAS

1. Gipson IK. The ocular surface: the challenge to enable and protect vision: the Friedenwald lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2007;48(10):4390; 4391–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.07-0770>
2. Garg-Ashok. Fisiopatología de la película lagrimal. En: Ashok Garg. Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular. Diagnóstico y tratamiento en Xerodacriología. EBuenos Aires. Panamericana; 2008. p. 5-6.
3. Conrady CD, Joos ZP, Patel BC. Review: The Lacrimal Gland and Its Role in Dry Eye. J Ophthalmol. 2016;2016:7542929. doi:10.1155/2016/7542929
4. Craig JP, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. Ocul Surf. 2017;15(3):276–83.
5. Pan Q, Angelina A, Zambrano A, Marrone M, Stark W, Heflin T, et al. Autologous serum eye drops for dry eye. Cochrane Database Syst Rev [internet]. 2013 Aug. 27 [citado 18 jul. 2015];8:[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/4007318>
6. Bjordal, O., Norheim, K. B., Rødahl, E., Jonsson, R., & Omdal, R. Primary Sjögren's syndrome and the eye. Survey of ophthalmology. 2019. doi:10.1016/j.survophthal.2019.10.004
7. Kawashima M, Kawakita T, Maida Y, et al. Comparison of telomere length and association with progenitor cell markers in lacrimal gland between Sjögren syndrome and non-Sjögren syndrome dry eye patients. Mol Vis. 2011;17:1397–1404.

8. Shiboski C.H. Shiboski S.C. Seror R. et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 9-16
9. Gonzales, J.A., Lietman, T.M. Ocular Involvement in Sjögren's Syndrome: Advances in Therapy. *Curr Treat Options in Rheum.* 2018; 4, 99–109. <https://doi.org/10.1007/s40674-018-0084-4>
10. Knop, E., Knop, N., Millar, T., Obata, H., & Sullivan, D. A. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2011; 52(4), 1938–1978. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6997c>
11. Tomlinson, A., Bron, A. J., Korb, D. R., Amano, S., Paugh, J. R., Pearce, E. I., Yee, R., Yokoi, N., Arita, R., & Dogru, M. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2011; 52(4):2006–2049. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6997f>
12. Jeng, B. H. Diagnostic Techniques in Ocular Surface Disease. *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film.* 2013; 47–54. doi:10.1016/b978-1-4557-2876-3.00007-9 10.1016/b978-1-4557-2876-3.00007-9
13. Martinez, J. D., Galor, A., Amescua, G., Ramos-Betancourt, N., Beltrán, F., Babayán Sosa, A., Santacruz Valdés, C., Ramírez-Assad, C., Mora Juárez,

- E., & Hernández-Quintela, E. Transcultural validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire for the Mexican population. *International ophthalmology*. 2019; 39(10):2313–2324. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-01068-3>
14. Rodríguez-García A, Babayan-Sosa A, Ramírez-Miranda A, Santa Cruz-Valdes C, Hernández-Quintela E, Hernández-Camarena JC, Ramos-Betancourt N, Velasco-Ramos R, Ruiz-Lozano RE. A Practical Approach to Severity Classification and Treatment of Dry Eye Disease: A Proposal from the Mexican Dry Eye Disease Expert Panel. *Clin Ophthalmol*. 2022;16:1331-1355. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S351898>
 15. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S On behalf of the EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group, et al EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:3-18.
 16. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology*. 2000;107:631–9.
 17. Mohammed MA, Allam IY, Shaheen MS, Lazreg S, Doheim MF. Lacrimal gland injection of platelet rich plasma for treatment of severe dry eye: a comparative clinical study. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2022;22(1):343. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12886-022-02554-0>
 18. Marx, Robert E. DDS. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP?. *Implant Dentistry*. 2001. 10(4):p 225-228.

19. Cárdenas Monzón Ledisleydy, Negrin Caceres Yairan. Plasma rico en plaquetas: una alternativa terapéutica versátil en enfermedades oftálmicas. *Medicentro Electrónica*. 2017. 21(2): 90-100.
20. Dash, Nikita & Choudhury, Deepak. (2024). Dry Eye Disease: An Update on Changing Perspectives on Causes, Diagnosis, and Management. *Cureus*. 16. 10.7759/cureus.59985.
21. Alio JL, Rodriguez AE, Ferreira-Oliveira R, Wróbel-Dudzińska D, Abdelghany AA. Treatment of Dry Eye Disease with Autologous Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Interventional, Non-Randomized Study. *Ophthalmol Ther*. 2017. 6(2):285-293. doi: 10.1007/s40123-017-0100-z. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28791607; PMCID: PMC5693817.
22. MercaderRuiz, Jon, Beitia, Maider, Delgado, Diego, Sánchez, Pello, Porras, Begoña, Gimeno, Irene, González, Sergio, Benito-Lopez, Fernando, Basabe-Desmonts, Lourdes, Sánchez, Mikel, Current Challenges in the Development of Platelet-Rich Plasma-Based Therapies, *BioMed Research International*, 2024, 6444120, 21 pages, 2024. <https://doi.org/10.1155/2024/6444120>
23. Reyes Jaraba CA, Pájaro Galvis NE, Vergara Serpa OV, Conquett Huertas JY, Echenique Torres OD, Cortina Gutiérrez A, et al. Síndrome de Sjögren: epidemiología y manifestaciones clínicas. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2022;29(4):310–24. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0121812321000244>
24. Avila, MY, Igua, AM, y Mora, AM. Ensayo clínico prospectivo aleatorizado de inyección de plasma rico en plaquetas en el tratamiento del ojo seco

severo. British Journal of Ophthalmology. 2018. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312072

25. Perez Fernández Aniuska, Suárez Cuza Inalvis, Zazo Enríquez Regla María, González Medina Juliet, Batista Peña Maikel. Enfermedad del ojo seco. Rev Cubana Oftalmol [Internet]. 2022 Sep [citado 2024 Sep 21] ; 35(3):Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762022000300012&lng=es. Epub 01-Sep-2022.

9. ANEXO 1

Variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Por su naturaleza	Por su nivel de medición	Indicador
Ojo seco severo asociado a síndrome de Sjögren	Paciente con diagnóstico clínico de ojo seco severo y/o cambios cualitativos/cuantitativos en la secreción glandular.	Paciente con síntomas y signos de ojo seco severo, que por exploración oftalmológica incluyendo tinción con fluoresceína, prueba de schirmer, tiempo de ruptura lagrimal <5 , así como una puntuación de OSDI de 23-50.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si/no
Eficacia clínica de inyección de plasma rico en plaquetas	Inyección en la glándula lagrimal aumentándola la producción de humor acuoso.	Inyección en la glándula lagrimal aumentando la la producción de humor acuoso. proporcionando un mejor alivio de los síntomas que el tratamiento convencional solo.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si/no
DEQ-5		discriminar mejor entre grupos de	Cualitativo	Ordinal	Leve /moderado/

		pacientes con severidad			grave
Prueba del tiempo de ruptura de la fluoresceína		definido como el tiempo hasta la ruptura inicial de la película lagrimal después de un parpadeo.	Cuantitativo	Razón	1,2,3,4,5,...
Prueba de Schirmer		Insertar tiras de papel de filtro en la esquina de cada ojo y cuantificar cuánto se extienden las lágrimas por el papel de filtro (en milímetros) durante 5 minutos,	Cuantitativo	Razón	1,2,3,4,5,...
NEI/ esquema de la industria		se instala fluoresceína o rosa de bengala a partir de tiras impregnadas en el ojo y se clasifica de acuerdo con la tinción en cinco zonas corneales y 2 X 3 conjuntivales.	Cualitativo	Ordinal	Leve, moderado, severo
Sexo		se considero la condición orgánica biológica al nacimiento.	Cualitativa	Nominal dicotomica	Masculino/ femenino

Edad		se considero el reporte verbal del tiempo de vida al momento del ingreso a la unidad de salud	Cuantitativa	Razón	Edad en años cumplidos
Enfermedades concomitantes	<i>Diagnóstico de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Sobrepeso u Obesidad, Enfermedades inmunológicas(Lupus Eritematoso, Artritis reumatoide), Enfermedades oncológicas.</i>	se considero que el paciente tiene una comorbilidad cuando en la historia clínica refiera tener una enfermedad crónica y/o reporte tomar fármacos de manera crónica para una condición patológica.	Cualitativa	Nominal policotomica	Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Sobrepeso u Obesidad, Enfermedades inmunológicas(Lupus Eritematoso, Artritis reumatoide), Enfermedades oncológicas.

Anexo2

Carta de Consentimiento Informado.

TITULO: Evaluación de la seguridad y eficacia de la inyección de plasma rico en plaquetas en glándula lagrimal en tratamiento de ojo seco severo asociado a síndrome de sjögren.

INVESTIGADORES: Dr. Jorge Gutierrez Ponce /Dra. Vanessa Guadalupe Cosío Medina



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Evaluación de la seguridad y eficacia de la inyección de plasma rico en plaquetas en glándula lagrimal en tratamiento de ojo seco severo asociado a síndrome de sjögren.
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	U.M.A.E Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”, Puebla. Octubre 2023-octubre 2024.
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Evaluar la eficacia clínica de la inyección de plasma rico en plaquetas en glándula lagrimal en tratamiento de ojo seco severo
Procedimientos:	Se identificarán de los pacientes con síndrome de sjogren y ojo seco severo, se realizará examen oftalmológico completo, cuestionario DEQ-5, y se les maneja con inyección de plasma rico en plaqueta en glándula lagrimal y lubricante oftálmico.
Posibles riesgos y molestias:	Los riesgos son mínimos. Básicamente será la molestia del la toma de sangre 10 ml cada mes, y la molestia inyectar el plasma rico en plaquetas en parpado. Puede presentar dolor, ligera inflamación y sangrado en área de punción.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Es posible que los tratamientos mejoren la sintomatología de ojo seco al mejorar la función de la glándula lagrimal
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	El primer día de consulta, al mes, a los 2 meses, a los 3 meses y 4 meses se les dará información acerca de su estado de salud. Se les realizará exploración oftalmológica
Participación o retiro:	La participación en este proyecto es voluntaria y usted está en su derecho de abandonarlo en cualquier momento que lo desee. De ser el caso, continuará con su atención médica en el servicio correspondiente.
Privacidad y confidencialidad:	Este protocolo sigue los lineamientos de las buenas prácticas estipuladas en la ley general de salud y de la carta de Helsinki y conforme a los reglamentos éticos.

El manejo de la información será confidencial y con fines de investigación.	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	En caso de presentar algún problema, usted deberá acudir a su clínica del IMSS que le corresponda bajo los procedimientos habituales. Además de informar al investigador responsable Dr. Jorge Gutierrez Ponce Los tratamientos serán otorgados por el IMSS.
Beneficios al término del estudio:	Es posible que los tratamientos del presente proyecto ayuden a mejorar su calidad de vida. Tendrá información en cada consulta medica del estado de su enfermedad proporcionada por el médico del proyecto en su Unidad del IMSS. Su seguimiento dentro del tratamiento será de 4 meses.
Declaracion de consentimineto: No acepto participar en el estudio Si acepto participar.Realizando los cuestionarios y aceptando el manejo medico.	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigadores Responsables:	Dr. Jorge Gutierrez Ponce . Dra. Vanessa Guadalupe Cosio Medina. Dr. Jaeson israel Velasco Orea
Colaboradores:	
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: comiteeticainv.imss@gmail.com	
Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1	Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	

Anexo 3.

TITULO: Evaluación de la seguridad y eficacia de la inyección de plasma rico en plaquetas en glándula lagrimal en tratamiento de ojo seco severo asociado a síndrome de sjögren.

INVESTIGADORES: Dr. Jorge Gutierrez Ponce /Dra. Vanessa Guadalupe Cosio Medina. Dr. Jaeson Israel Velasco Orea.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Hoja de captura de información clínica: *Anexo 2*

HISTORIA CLINICA ÓFTALMOLOGICA.

Nombre: _____ Edad: _____

Sexo: F M

Teléfono _____

Ocupación: _____ Fecha: _____

Las informaciones aquí mencionadas están protegidas de acuerdo a la Ley Federal de protección de datos personales en posesión de los particulares.

ANTECEDENTES PERSONALES

Tabaquismo Si No Alcoholismo Si No

Otros _____

Zoonosis Si No

Embarazo actual Si No

ANTECEDENTES PATOLOGICOS

DM Tipo ½ Si No

Años _____ Tx _____

HAS Si No Años _____ Tx _____

IAM Si No Años _____ Tx _____

CC/Migraña Si No Años _____ Tx _____

Litiasis renal Si No Años _____ Tx _____

Tiroides/ Ca Si No Años _____ Tx _____

Autoinmunes Si No Años _____ Tx _____

Infecciosas (VIH, VHB, VHC, SIFILIS, SARCOIDOSIS) Si No Años _____ Tx _____

Discrasias sanguíneas o trombocitopatías Si No Años _____ Tx _____

Alergias Si No

ANTECEDENTES OCULARES

Lentes Si No
 Ojo rojo y doloroso Si No OD OI Dx _____
 Tx _____
 Trauma ocular Si No OD OI
 Láser Si No OD OI
 Cirugía Si No OD OI
 Antecedentes Infecciones oculares Si No OD OI

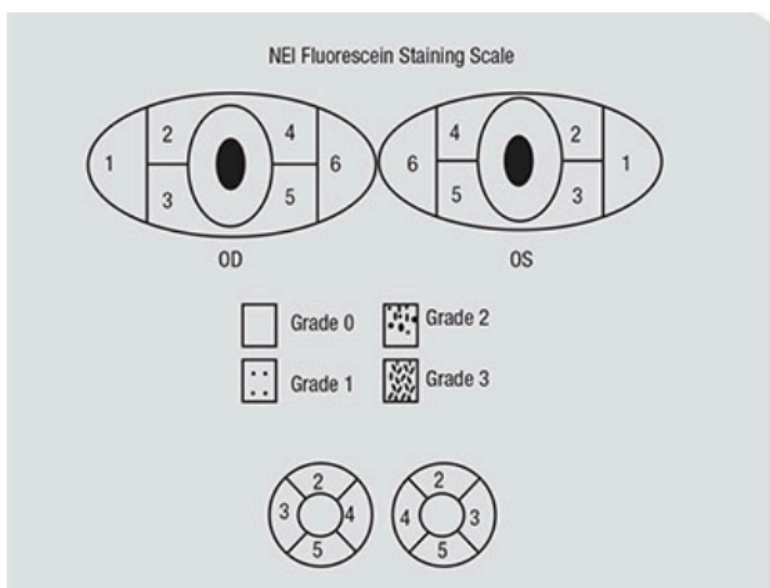
EXPLORACION.

AV OD _____ (.) _____ C/C
 AV OI _____ (.) _____ C/C

ANEXOS Y VIAS LAGRIMALES

Parpados
 AP
 HP
 FE
 Cilios
 Puntos lagrimales

SEGMENTO ANTERIOR



	OD	OI
NEI		
OXFORD		

OJO DERECHO

OJO IZQUIERDO

Menisco lagrimal
BUT
Schirmer
Conjuntiva
Cornea
Esclera
Cámara anterior
Iris
Pupila
Cristalino

DEQ-5

b

1. Preguntas sobre **MOLESTIAS EN LOS OJOS:**

a. Durante un día normal en el mes pasado, ¿con qué frecuencia sintió molestias en los ojos?

- 0 Nunca
- 1 En raras ocasiones
- 2 Algunas veces
- 3 Con Frecuencia
- 4 Siempre

b. Cuando sintió molestias en los ojos, ¿qué tan intensa fue la sensación de molestias al final del día, en las últimas dos horas antes de dormir?

<u>Nunca</u>	<u>No tan intensa</u>				<u>Muy intensa</u>
0	1	2	3	4	5

2. Preguntas sobre **RESEQUEZAD EN LOS OJOS:**

a. Durante un día normal en el mes pasado, ¿con qué frecuencia sintió los ojos secos?

- 0 Nunca
- 1 En raras ocasiones
- 2 Algunas veces
- 3 Con Frecuencia
- 4 Siempre

b. Cuando sintió los ojos secos, ¿qué tan intensa fue la sensación de resequead al final del día, en las últimas dos horas antes de dormir?

<u>Nunca</u>	<u>No tan intensa</u>				<u>Muy intensa</u>
0	1	2	3	4	5

3. Preguntas sobre **OJOS LLOROSOS:**

a. Durante un día normal en el mes pasado, ¿con qué frecuencia sus ojos se sentían o veían excesivamente llorosos?

- 0 Nunca
- 1 En raras ocasiones
- 2 Algunas veces
- 3 Con Frecuencia
- 4 Siempre

Calificación: 1a + 1b + 2a + 2b + 3 = Total

___ + ___ + ___ + ___ + ___ = ___

DIAGNOSTICO

PLAN.

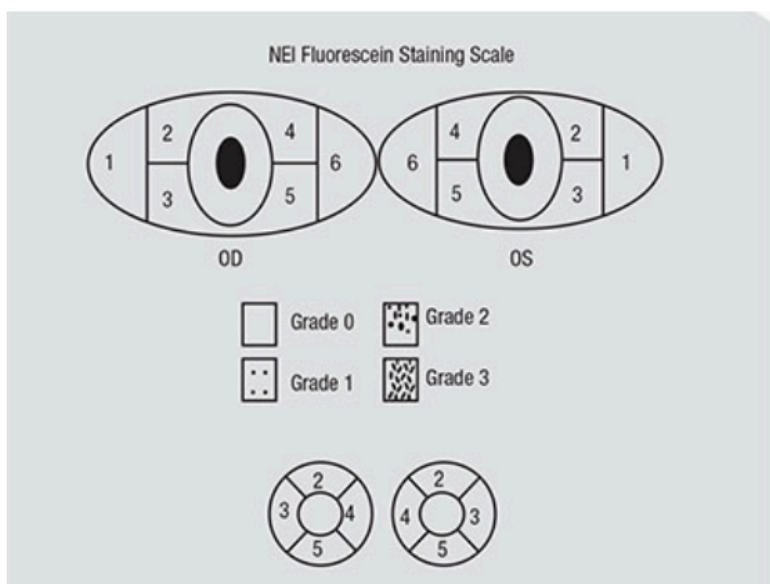
EXPLORACION.

AV OD _____ (.) _____ C/C
 AV OI _____ (.) _____ C/C

ANEXOS Y VIAS LAGRIMALES

Parpados
 AP
 HP
 FE
 Cilios
 Puntos lagrimales

SEGMENTO ANTERIOR



	OD	OI
NEI		
OXFORD		

OJO DERECHO

Menisco lagrimal
 BUT
 Schirmer
 Conjuntiva
 Cornea
 Esclera
 Cámara anterior
 Iris
 Pupila
 Cristalino

OJO IZQUIERDO

DEQ-5

b

1. Preguntas sobre **MOLESTIAS EN LOS OJOS**:

a. Durante un día normal en el mes pasado, ¿con qué frecuencia sintió molestias en los ojos?

- 0 Nunca
- 1 En raras ocasiones
- 2 Algunas veces
- 3 Con Frecuencia
- 4 Siempre

b. Cuando sintió molestias en los ojos, ¿qué tan intensa fue la sensación de molestias al final del día, en las últimas dos horas antes de dormir?

<u>Nunca</u>	<u>No tan intensa</u>				<u>Muy intensa</u>
0	1	2	3	4	5

2. Preguntas sobre **RESEQUEDAD EN LOS OJOS**:

a. Durante un día normal en el mes pasado, ¿con qué frecuencia sintió los ojos secos?

- 0 Nunca
- 1 En raras ocasiones
- 2 Algunas veces
- 3 Con Frecuencia
- 4 Siempre

b. Cuando sintió los ojos secos, ¿qué tan intensa fue la sensación de resequedad al final del día, en las últimas dos horas antes de dormir?

<u>Nunca</u>	<u>No tan intensa</u>				<u>Muy intensa</u>
0	1	2	3	4	5

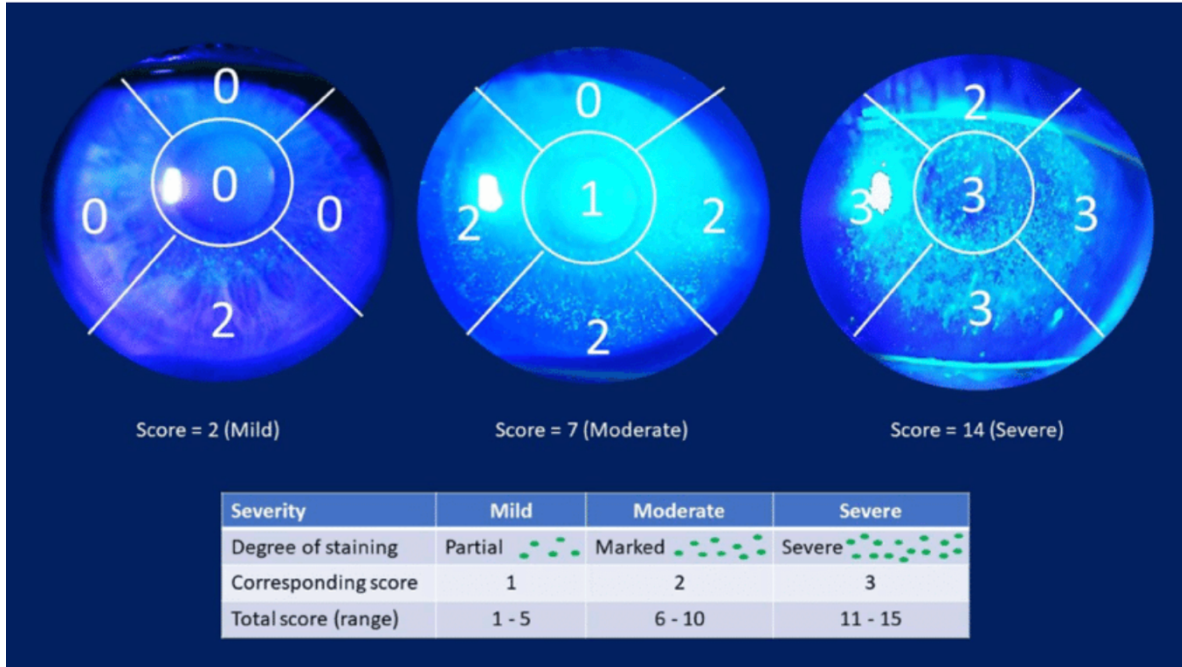
3. Preguntas sobre **OJOS LLOROSOS**:

a. Durante un día normal en el mes pasado, ¿con qué frecuencia sus ojos se sentían o veían excesivamente llorosos?

- 0 Nunca
- 1 En raras ocasiones
- 2 Algunas veces
- 3 Con Frecuencia
- 4 Siempre

Calificación: 1a + 1b + 2a + 2b + 3 = Total

___ + ___ + ___ + ___ + ___ = ___



Grade	Description	Scheme	Clinical image
0	Absent		
I	Minimal		
II	Mild		
III	Moderate		
IV	Marked		
V	Severe	> Grade IV	