

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

UNAN-MANAGUA

CENTRO NACIONAL DE OFTALMOLOGÍA



TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

**Eficacia del Suero autólogo vs Insulina tópica en pacientes con ojo seco moderado-severo atendidos en el Centro Nacional de oftalmología durante el primer trimestre  
2023**

**Autora:** Dra. Josseling Yahoska Salgado Ramírez

(Médico Residente de Oftalmología)

**Tutora Científica:** Dra. Alexandra Valle

(Médico Especialista en Oftalmología, subespecialista en córnea y cirugía refractiva)

**Tutor Metodológico:** Dra. Erenia Rodas

(Médico especialista en oftalmología)

28 marzo 2023

## CARTA AVAL

Por este medio, hago constar que la Tesis para optar al título de especialista en oftalmología ***“Eficacia del Suero autólogo vs Insulina tópica en pacientes con ojo seco moderado-severo atendidos en el Centro Nacional de oftalmología durante el primer trimestre 2023”*** elaborado por el sustentante Dra. Josseling Yahoska Salgado Ramírez, cumple con los criterios de coherencia metodológica de un trabajo de Tesis para optar a título de especialidad, guardando correctamente la correspondencia necesaria entre problema, objetivos, hipótesis de investigación, tipo de estudio, conclusiones y recomendaciones, cumple los criterios de calidad y pertinencia, abordó en profundidad un tema complejo y demostró la hipótesis propuesta para este estudio, cumple con la fundamentación bioestadística, que le dan el soporte técnico a la coherencia metodológica del presente trabajo, cumpliendo de esta manera con los parámetros de calidad necesarios para su defensa, como requisito parcial para optar al grado de ***Médico Especialista en oftalmología***, que otorga la ***Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN-Managua***.

Se extiende el presente ***Aval del tutor científico***, en la ciudad de Managua, a los 28 días del mes de marzo del año dos mil veinte y tres.

Atentamente:

---

***Dra. Alexandra Valle***  
***Oftalmóloga subespecialista en córnea y cirugía refractiva***  
***001-250191-0033U***  
***Cod: 59230***

## RESUMEN

Con el objetivo de evaluar la efectividad del suero autólogo vs insulina tópica en pacientes con ojo seco moderado a grave atendidos en el Centro Nacional de oftalmología en el primer trimestre 2023. Se realizó un estudio correlacional, analítico de causa-efecto mediante un cuasiexperimento. Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los 2 grupos de tratamiento, Suero autólogo 20% (Grupo 1) o Insulina tópica 1UI/ml (Grupo 2). Se incluyeron 60 ojos de 30 pacientes, 15 en cada grupo. Del análisis y discusión de los resultados se alcanzaron las siguientes conclusiones: población predominante femenina, edad promedio 56 años, **IC95%: L.I. = 52 y L.S.= 60**. En las características clínicas predominó una agudeza visual de 0.3 con el 16.67% de los pacientes, el valor del test de shirmer fue 6 con un 43.33% y la puntuación del test de OSSDI fue de 29 en 23.33%. Los pacientes con Diabetes Mellitus representaron un 26.67% y la Hipertensión Arterial estuvo presente en el 50% de los pacientes del estudio. Si se evidenció diferencias entre Agudeza visual, test de shirmer y test de OSDI pre y postratamiento. Con valores de  $p = 0.001$ ,  $p = 0.001$  y  $p = 0.000$ . Se demostró la efectividad de ambos tratamientos el aumento de la agudeza visual fue igual en ambos grupos de tratamiento, en cuanto al test de shirmer se observó mayor respuesta en el grupo de insulina tópica y según los resultados del test de índice de enfermedades de la superficie ocular (OSDI), se observó mayor disminución de los síntomas en el grupo de Suero autólogo. Se concluye que ambos tratamientos suero autólogo e insulina tópica tienen eficacias similares para la reducción de la sintomatología y mejoría del ojo seco. La insulina tópica puede ser entonces la primera opción de tratamiento en pacientes con ojo seco moderado a severo que tengan serología positiva, mal acceso venoso, tratamiento anticoagulante, anemia severa, enfermedades cardiovasculares, esto implicaría menor costo, menor tiempo y menor incomodidad del paciente.

### Palabras claves:

Suero autólogo, Insulina tópica, test de shirmer, agudeza visual, ojo seco

## ABSTRACT

With the objective of evaluating the effectiveness of autologous serum vs topical insulin in patients with moderate to severe dry eye treated at the National Ophthalmology Center in the first quarter of 2023. A correlational, analytical cause-effect study was carried out through a quasi-experiment. The patients were randomized to one of the 2 treatment groups, 20% autologous serum (Group 1) or topical insulin 1UI/ml (Group 2). 60 eyes of 30 patients were included, 15 in each group. From the analysis and discussion of the results, the following conclusions were reached: predominantly female population, average age 56 years, 95% CI: L.I. = 52 and LS = 60. In the clinical characteristics, a visual acuity of 0.3 prevailed with 16.67% of the patients, the value of the shirmer test was 6 with 43.33% and the OSSDI test score was 29 in 23.33%. Patients with Diabetes Mellitus represented 26.67% and Arterial Hypertension was present in 50% of the study patients. If differences were evidenced between visual acuity, shirmer test and OSDI test pre and post-treatment. With values of  $p = 0.001$ ,  $p = 0.001$  and  $p = 0.000$ . The effectiveness of both treatments was demonstrated, the increase in visual acuity was the same in both treatment groups, regarding the shirmer test, a greater response was observed in the topical insulin group and, according to the results of the OSDI test, a greater decrease in visual acuity was observed. symptoms in the autologous serum group. It is concluded that both autologous serum and topical insulin treatments have similar efficiencies for the reduction of symptoms and improvement of dry eye. Topical insulin may then be the first treatment option in patients with moderate to severe dry eye who have positive serology, poor venous access, anticoagulant treatment, severe anemia, cardiovascular diseases, this would imply less cost, less time and less discomfort for the patient.

### **Key words:**

Autologous serum, topical insulin, shirmer test, visual acuity, dry eye

## **DEDICATORIA**

A Dios quien me permitió poder estar donde estoy, a Él sea toda la gloria y honra.

A mis abuelos que en paz descansen Edgardo Cuarezma y Catalina García, quienes me llevaron a ser la mujer que soy hoy. Su esfuerzo, amor y apoyo incondicional, fueron y serán un motor en mi crecimiento personal y profesional.

## **AGRADECIMIENTO**

Primeramente, a Dios, mi padre, porque gracias a Él y a su misericordia hoy estoy donde estoy, porque Él me dio las fuerzas para seguir adelante las veces que quise desistir y es quien estuvo conmigo todos los días de mi residencia.

A mí mejor amiga, Franciela Marín, por su apoyo incondicional

Gracias a mis queridos Maestros, por su paciencia y dedicación al compartir tanta sabiduría a lo largo de estos años.

A mis pacientes, porque ellos fueron una pieza clave en estos 3 años

¡Gracias!

## Siglas y acrónimos

**AV:** Agudeza visual

**AVF:** Agudeza visual funcional

**CLPL:** capa lipídica de la película lagrimal

**DEQ5:** Cuestionario de ojo seco

**DEWS II:** subcomité de fisiopatología de II taller de ojo seco

**EOS:** Enfermedad de ojo seco

**ESO:** Enfermedad de la superficie ocular

**IPO:** índice de protección ocular

**OSDA:** Ojo seco acuodeficiente

**OSE:** Ojo seco evaporativo

**OSDI:** índice de enfermedades de la superficie ocular

**TBUT:** Tiempo de ruptura de la película lagrimal

**TFOS:** Sociedad para la película lagrimal y la superficie ocular

**UFL:** Unidad funcional lagrimal

## INDICE

### Tabla de contenido

1. Introducción.....	1
1. Antecedentes .....	3
2.1 Nivel Internacional: .....	3
2.2 Latinoamérica .....	5
2.3 Nivel nacional:.....	6
2. JUSTIFICACIÓN.....	7
3. Planteamiento del problema: .....	9
5. Objetivos de investigación: .....	11
6. Marco teórico .....	12
6.1 La superficie ocular .....	12
6.2 La Película lagrimal.....	12
6.3 Definición de ojo seco .....	19
6.4 Prevalencia.....	19
6.4 Clasificación del ojo seco .....	20
6.8 Tratamiento.....	30
7. Hipótesis de investigación.....	42
8. Diseño metodológico.....	43
8.1 Tipo de estudio .....	43
8.3.1 Criterios de inclusión y exclusión .....	44
8.4 Matriz de Operacionalización de Variables (MOVI) .....	45
8.5 Métodos, Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos e Información .....	48
8.5.1 Técnicas cuantitativas de investigación.....	48
8.5.2 Técnicas cualitativas de investigación.....	49
8.6 Procedimientos para la Recolección de Datos e Información .....	49
8.6.1 Consideraciones Bioéticas del Ensayo .....	51
8.7 Plan de Tabulación y Análisis Estadístico.....	52
8.7.1 Plan de tabulación.....	52
8.7.2 Plan de análisis estadístico .....	52

9. RESULTADOS.....	54
9.1 Características sociodemográficas de los pacientes en estudio .....	54
9.2 Características clínicas y comorbilidades de los pacientes en estudio .....	57
9.3 Relaciones de Correlación entre test de OSDI y test de shirmer y Agudeza visual. ....	60
9.4 Efectividad del suero autólogo vs insulina tópica en los pacientes en estudio.....	63
10. Discusión de los resultados .....	66
10.1 Principales Hallazgos a partir de los Resultados obtenidos .....	66
10.2 Limitaciones del Estudio .....	66
10.3 Relación de Resultados Obtenidos con las Conclusiones de otras Investigaciones .....	67
10.4 Aplicaciones e Implicaciones de los Resultados obtenidos.....	68
11. Conclusiones.....	69
12. Recomendaciones .....	70
13. Referencias bibliográficas .....	71
14. Anexos .....	75
14.1 Ficha de recolección de datos.....	75
14.2 Consentimiento informado .....	77

## Índice de ilustraciones

ILUSTRACIÓN 1 EDAD DE LOS PACIENTES	55
ILUSTRACIÓN 2 SEXO DE LOS PACIENTES	55
ILUSTRACIÓN 3 PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES	56
ILUSTRACIÓN 4 TIPO DE TRABAJO DE LOS PACIENTES	56
ILUSTRACIÓN 5 DIABETES MELLITUS EN LOS PACIENTES	57
ILUSTRACIÓN 6 HTA EN LOS PACIENTES	57
ILUSTRACIÓN 7 AGUDEZA VISUAL DE LOS PACIENTES	58
ILUSTRACIÓN 8 TEST DE SHIRMER EN LOS PACIENTES	58
ILUSTRACIÓN 9 TEST DE OSDI EN LOS PACIENTES	59
ILUSTRACIÓN 10 AGUDEZA VISUAL POSTRATAMIENTO	63
ILUSTRACIÓN 11 TEST DE OSDI POSTRATAMIENTO	64
ILUSTRACIÓN 12 TEST SHIRMER POSTRATAMIENTO	65

## Índice de tablas

TABLA 1 EDAD DE LOS PACIENTES-----	54
TABLA 2 SIGNIFICANCIA AV PRE Y POSTRATAMIENTO EN EL GRUPO DE INSULINA TÓPICA-----	60
TABLA 3 SIGNIFICANCIA DE AV PRE Y POSTRATAMIENTO EN EL GRUPO DE SUERO AUTÓLOGO -----	60
TABLA 4 SIGNIFICANCIA DEL TEST DE OSDI PRE Y POSTRATAMIENTO CON INSULINA TÓPICA -----	61
TABLA 5 SIGNIFICANCIA DEL TEST DE OSDI PRE Y POSTRATAMIENTO CON SUERO AUTÓLOGO -----	61
TABLA 6 SIGNIFICANCIA DEL TEST DE SHIRMER PRE Y POSTRATAMIENTO CON INSULINA TÓPICA -----	62
TABLA 7 SIGNIFICANCIA DEL TEST DE SHIRMER PRE Y POSTRATAMIENTO CON SUERO AUTÓLOGO -----	62
TABLA 8 SIGNIFICANCIA DE LA AV EN EL GRUPO DE SUERO AUTÓLOGO E INSULINA TÓPICA -----	63
TABLA 9 SIGNIFICANCIA DEL TEST DE OSDI EN EL GRUPO DE SUERO AUTÓLOGO E INSULINA TÓPICA -----	64
TABLA 10 SIGNIFICANCIA DEL TEST DE SHIRMER EN EL GRUPO DE SUERO AUTÓLOGO E INSULINA TÓPICA--	65

## 1. Introducción

El ojo seco es una enfermedad frecuente que afecta a cientos de millones de personas en el mundo. Alrededor del 5 al 34% de la población mundial sufre de ojo seco y la prevalencia aumenta con la edad. Es más frecuente en mujeres que hombres en una proporción 2:1, los síntomas incluyen irritación o ardor, sensación de cuerpo extraño, alteraciones visuales, visión borrosa, fotofobia y dolor. La enfermedad de ojo seco puede alterar la agudeza visual, particularmente la lectura, cuando se utiliza la computadora o mientras se conduce.

La razón de ser del ojo es la visión, y la película lagrimal precorneal y la córnea constituyen el primer elemento refractivo del ojo que enfoca una imagen del mundo visual sobre la retina. Para mantener la calidad óptica, la película lagrimal debe reponerse continuamente mediante el parpadeo y la secreción de lágrima. Sin ello, la película lagrimal se desestabilizaría y la superficie del ojo quedaría expuesta a una desecación perjudicial. Existen varios mecanismos para lograr la homeostasis.

El TFOS (Sociedad para la película lagrimal y la superficie ocular) DEWS II (subcomité de fisiopatología de II taller de ojo seco) define el ojo seco como una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y que va acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad e hiperosmolaridad de la superficie ocular, la inflamación y daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos.

Algunos de los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad incluyen los cambios hormonales, deficiencias nutricionales, contaminación atmosférica, factores ambientales como la disminución de la humedad atmosférica, exposición prolongada a pantallas, pureza del aire, temperaturas extremas, radiación ultravioleta (UV) y niveles elevados de material particulado (PM).

Steve E Wilson en su estudio *“Lacrimal gland HCF, KFG and EFG mRNA levels increase after corneal epithelial wounding”* refiere que la córnea obtiene sus principales nutrientes (glucosa, electrolitos, etc.) desde el humor acuoso, pero los factores de crecimiento, vitaminas y neuropéptidos responsables de la proliferación, migración y diferenciación de las células del epitelio corneal y conjuntival provienen de la glándula lagrimal y son vertidos

a la lágrima Además, las lágrimas tienen propiedades antimicrobianas, nutritivas, mecánicas y ópticas.

La unidad lagrimal funcional (UFL) es un sistema comprendido por las glándulas lagrimales, la superficie ocular (córnea, conjuntiva, glándulas de meibomio), párpados, así como, nervios sensoriales y motores de conexión. Una alteración en cualquiera de estos componentes llevará al desarrollo de la enfermedad de ojo seco.

La enfermedad de ojo seco se divide en 2 grupos: “Ojo seco con producción lagrimal deficiente (acuosodeficiente)” y “Ojo seco con evaporación incrementada de la película lagrimal (hiperevaporativo)”, y la mezcla de ambos tipos, hiperevaporativo/acuoso deficiente, son más del 80% de los casos.

El tratamiento más utilizado es el uso de lágrimas artificiales. La sustitución de lágrimas por lubricantes oculares se considera tradicionalmente un pilar del tratamiento y existen numerosas fórmulas tópicas disponibles; Pese a ello, las lágrimas artificiales difieren en sus componentes de las lágrimas en una persona sana.

La utilización del suero autólogo en oftalmología viene marcada por la necesidad de encontrar sustitutos lagrimales que, además de humidificar, aporten otros componentes presentes en la lágrima y que se encuentran disminuidos en casos de ojo seco. La ventaja del suero autólogo es que muchas de sus características bioquímicas son similares a las de las lágrimas humanas. El suero autólogo inhibe la liberación de citocinas inflamatorias y aumenta el número de células calciformes y la expresión de mucina en la conjuntiva.

La insulina tópica se utiliza como tratamiento de diversas patologías de la superficie ocular dentro de ellas el ojo seco. La insulina es un factor de crecimiento bien conocido y un agente de soporte vital para las células epiteliales de la córnea in vivo. El control de la hidratación de la córnea se ve afectado por los niveles séricos de glucosa, que pueden influir en los niveles de glucosa en el humor acuoso y la película lagrimal. A pesar de ello, se desconocen los mecanismos de acción de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa en la superficie ocular.

## 1. Antecedentes

### 2.1 Nivel Internacional:

Luisa Guijarro Hernández (2015, Málaga España) en su estudio titulado “Evaluación de la eficacia del empleo de colirio de suero autólogo vs heterólogo en síndrome de ojo seco” Estudio prospectivo observacional, comparativo de eficacia terapéutica, entre dos grupos de pacientes con síndrome de ojo seco a los que se le asignó de forma aleatorizada a doble ciego colirio de suero autólogo o heterólogo, con un tiempo de seguimiento de 3 meses. Se compararon AV, test de shirmer, BUT, tinción con flurosceína y cuestionario Reportó la media de edad del grupo de suero autólogo fue de 58.15 años, el grupo predominante fue el femenino con un 100% en el grupo de suero autólogo. Concluye que el suero heterólogo no es inferior al autólogo respecto a la eficacia. El colirio heterólogo puede ser entonces la primera opción de tratamiento con colirio de suero en pacientes con serología positiva, mal acceso venoso, dificultad de desplazamiento, tratamiento anticoagulante, anemia severa y niños.

Según I-Hsin Ma, Lily W. Chen, Wen H. Tu (2017, Taipéi, China) estudio en el que se compararon los componentes del suero y la eficacia del colirio de suero autólogo en pacientes con ojo seco con síndrome de Sjogren activo e inactivo; predijeron los efectos terapéuticos del suero autólogo tópico para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco con el índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) y la escala Oxford Schema (OSS). Se encontró que los dos grupos tenían diferentes niveles de componentes séricos y el grupo inactivo exhibió mejores habilidades epiteliotróficas corneales y menos efectos nocivos. Sin embargo, las diferencias en la calidad del suero no parecen conducir a efectos terapéuticos diferentes. No hubo diferencias estadísticas en los efectos terapéuticos entre estos dos grupos medidos por OSDI y OSS.

Shaffi Balal, MBBS, MSc. Rynda N, Alli H. (2019, Reino Unido) presentan un estudio donde se utilizó suero autólogo en el tratamiento de los defectos epiteliales persistentes (DEP). Se estudiaron 10 pacientes con DEP en un ojo durante una media de  $259 \pm 201$  días, dichos pacientes se trataron con FAB 4 veces al día durante 28 días además de las terapias convencionales. Al día 28, el DEP había cicatrizado en el 60% de los ojos. 30% de los pacientes tenían datos de seguimiento incompleto al final del estudio. Dicho estudio concluye

que el suero autólogo por punción digital (FAB) en combinación con el tratamiento convencional puede utilizarse con éxito en el manejo de los DEP refractarios. No se observaron efectos adversos derivados del tratamiento con FAB.

Noor A. Azmi, Mae-Lynn C. Bastion (2020, vol. 46, Malasia), describe en su revista “Resultados a corto plazo del ensayo de insulina tópica para el tratamiento del ojo seco en diabéticos” en este estudio se evaluaron los efectos a corto plazo de la insulina tópica 1UI/gota 4 veces al día durante 4 semanas sobre los signos y síntomas de pacientes diabéticos con enfermedad de ojo seco. Fue un estudio de intervención aleatorizado, doble ciego. Los diabéticos con enfermedad de ojo seco fueron asignados al azar a insulina tópica o lagrimas artificiales estándar. Cuatro semanas después del tratamiento se compararon el índice de superficie ocular (OSDI), la prueba de shirmer I (ST), el tiempo de rotura lagrimal (TBUT) y la puntuación ocular de la alianza clínica colaborativa internacional Sjogren (SICCA). Se evaluaron un total de 160 pacientes (320 ojos), 80 recibieron insulina tópica (TI) y 80 lagrimas artificiales (SAT). Después de 4 semanas de tratamiento, un número significativo de participantes en los grupos de TI y SAT mostraron una mejora en su puntaje de OSDI, 66% y 63% respectivamente, pero no fueron significativamente mejores que los demás. Sin embargo, la mayoría de los participantes en ambos grupos mostraron un empeoramiento de ST y TBUT. La mayoría de los participantes en ambos grupos no mostraron cambios en su puntaje SICCA ocular.

Según David D. Valle, Bárbara B., José B. (2020, Madrid España) en su estudio “insulina tópica para defectos epiteliales corneales persistentes” Evaluaron el colirio de insulina para DEP refractarios al tratamiento, se realizó un estudio prospectivo no aleatorizado. 21 pacientes con DEP refractarios al tratamiento fueron tratados con colirio de insulina 4 veces al día. Los ojos de 17 pacientes (81%) con DEP refractarios se habían reepitelizado y cuatro pacientes (19%) aun presentaban un defecto epitelial al final del periodo de seguimiento del estudio, aunque había disminuido de tamaño. En los pacientes en los que se logró el cierre del DEP, el tiempo medio hasta la reepitelización fue de  $34.8 \pm 29.9$  días. En el resto de pacientes se consiguió una reducción media del área del 91.5% para los DEP. En conclusión, se estimó que la insulina tópica puede promover y acelerar la reepitelización corneal de los

DEP refractarios. También ofrece muchas ventajas incluyendo una excelente tolerancia, disponibilidad y rentabilidad.

Valle, David Díaz (2021, Madrid España) en su artículo “Comparación de la eficacia de la insulina tópica con colirios de suero autólogo en defectos epiteliales persistentes de la córnea”. Un estudio retrospectivo, consecutivo de casos y controles. Se revisaron las historias clínicas de 61 pacientes consecutivos con DEP tratados con insulina tópica (grupo caso) y 23 tratados con suero autólogo (grupo control). La epitelización se logró en 51 pacientes (84%) con insulina y 11 pacientes (48%) con suero autólogo. En estos pacientes el tiempo medio hasta la reepitelización fue de  $32.6 \pm 28.3$  días en el grupo de insulina y de  $82.6 \pm 82.4$  días en el grupo de suero autólogo. La necesidad de transplante de membrana amniótica fue menor en el grupo de insulina. La recurrencia de DEP fue mayor en pacientes tratados con suero autólogo (43%) en comparación con insulina (11%). En dicho estudio la insulina tópica presentó mejores resultados de epitelización que el suero autólogo, por lo que consideran se podría considerar como tratamiento de primera línea.

## **2.2 Latinoamérica**

Vanessa Ishikane (Perú 2015) realizó un estudio titulado “Efectividad del suero autólogo comparado con lágrimas artificiales en el tratamiento del ojo seco moderado, en pacientes atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante Julio 2013 a junio 2014” Estudio analítico, observacional, con una población de estudio de 64 pacientes. Los resultados reportaron que hubo mejoría con el uso de suero autólogo, según shirmer 62.5% y según TBUT 68.75%, mientras que con el uso de lágrimas artificiales hubo una mejoría según shirmer 18.75% y según TBUT 12.5%. La efectividad del tratamiento con suero autólogo según OSDI fue grado leve 75%, moderado 18.755, severo 6.25%; mientras que con lágrimas artificiales fue leve 15.62%, moderado 46.88% y severo 37.5%. concluyendo que el suero autólogo es más efectivo que las lágrimas artificiales en el tratamiento del ojo seco.

Por otra parte, Franco M. Yarura, Gonzalo O., Andrea C. (2021) Santiago Chile. Realizaron un meta análisis y búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud y prepararon una tabla de resumen de los resultados utilizando el método Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE. Se identificaron seis revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron siete estudios

primarios, de los cuales, todos corresponden a ensayos aleatorizados. Dicho estudio concluye que el uso de suero autólogo podría no presentar efectos adversos asociados a su uso, pero la certeza de la evidencia es baja. Por otro lado, no es posible establecer con claridad si el uso de suero autólogo tiene un efecto sobre la mejora de la calidad de vida, severidad del ojo seco, dolor o grado de epitelopatía corneal debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.

Jaime L. Quiroz, Marlon G., Verónica R., Diego C. (2021, Querétaro México). Presentaron un “Ensayo clínico de insulina tópica y hialuronato sódico en el tratamiento del defecto epitelial producido por el desbridamiento corneal transquirúrgico durante la vitrectomía vía pars plana en diabéticos”. Compararon el efecto de la insulina tópica y del hialuronato sódico. Se realizó un ensayo clínico controlado de 36 ojos de 36 pacientes, 12 ojos en cada grupo. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en 3 grupos diferentes de tratamiento a) hialuronato sódico tópico al 0.15% (grupo I), b) insulina tópica 0.5 UI/gota (grupo II) y c) tratamiento combinado con insulina 0.5 UI/gota y hialuronato sódico tópicos al 0.15% (grupo III) concluyendo lo siguiente: la insulina tópica y el tratamiento combinado de insulina tópica y hialuronato sódico son efectivos para el cierre de defectos epiteliales después del desbridamiento corneal transquirúrgico en diabéticos. La insulina tópica y el tratamiento combinado de esta con hialuronato sódico tienen un mayor efecto que el tratamiento solo con hialuronato sódico. El tratamiento con insulina y el tratamiento combinado demostraron ser seguros y bien tolerados.

### **2.3 Nivel nacional:**

En el país no se cuentan con estudios previos relacionados con dicho tema de investigación.

## 2. JUSTIFICACIÓN

### **Originalidad:**

Basado en la una búsqueda exhaustiva de estudios similares, en la cual se consultaron diferentes Bases de Datos en la bibliografía científica especializada, se encontró que en el país se carece de un estudio similar, lo que motivo a profundizar en esta temática y realizar la presente investigación.

Ya que la enfermedad de ojo seco es bastante común en nuestra población, es de gran interés para nuestra Institución CENAO (Centro Nacional de Oftalmología) contar con nuevas alternativas de tratamiento, las cuales no se utilizan actualmente en nuestra unidad, pero que van a brindar una mejor resolución a nuestros pacientes en cuanto a síntomas y calidad de vida.

### **Relevancia Social:**

La enfermedad de ojo seco es una de las causas más comunes de consulta en oftalmología, dicha enfermedad produce síntomas como sensación de cuerpo extraño, ardor, disminución de agudeza visual, fotofobia. Esta investigación tiene trascendencia para dichos pacientes, ya que los resultados podrán beneficiar su salud y bienestar, se espera con esta alternativa de tratamiento mejorar la sintomatología y calidad de vida de esta población.

### **Relevancia Metodológica:**

El presente estudio servirá como referencia para futuras investigaciones que quieran profundizar más, acerca del manejo de los pacientes con enfermedad de ojo seco o ampliar el número de pacientes examinados. Permitirá realizar divulgación del mismo a través de su publicación en revistas científicas y dentro del servicio generará nuevos esquemas de tratamiento en pro de los pacientes.

### **Importancia e implicaciones prácticas económicas, sociales y productivas:**

En la actualidad existen variedad de tratamientos para esta enfermedad, colirios con y sin preservantes, sin embargo, en nuestro medio debido a nuestro bajo nivel económico es importante obtener alternativas de tratamiento seguras y eficaces para aquellos pacientes que presentan efectos adversos o que son refractarios al tratamiento convencional.

El presente trabajo pretende evaluar la eficacia del Suero autólogo y la Insulina tópica en pacientes con ojo seco moderado-severo.

### 3. Planteamiento del problema:

#### Caracterización:

La Enfermedad de Ojo Seco (EOS) (DED: Dry eye disease) afecta a cientos de miles de personas en todo el mundo, es una de las causas más frecuentes de consulta al oftalmólogo general, y no tiene cura. La EOS moderada o severa está asociada a dolor significativo, dificultades en las actividades de la vida diaria, menor vitalidad, pobre salud general y frecuentemente depresión.

De hecho, Lyndon Jones L., Laura E. Downie, Donald Korb en el 2017 presentan el tratamiento de los pacientes con ojo seco moderado a grave e incluyen el uso de geles, emulsiones o ungüentos, lágrimas artificiales sin conservantes, sustitutos biológicos (suero autólogo) y medicamentos dirigidos al control de la inflamación, como esteroides tópicos o inmunomoduladores (ciclosporina A oftálmica).

#### Delimitación del problema:

En nuestra institución Centro nacional de oftalmología se atienden más de 50 consultas diarias por ojo seco, el tratamiento empleado en dichos pacientes es la hipromelosa 0.5%, sin embargo, dicho tratamiento provoca en algunos pacientes reacciones adversas como mayor ardor, ojo rojo y poca o nula mejoría, lo cual aumenta el número de consultas subsecuentes. Por tal razón es necesario ofrecer una alternativa de tratamiento eficaz a nuestros pacientes, como lo es, el uso de suero autólogo e insulina tópica, por lo que se formuló la siguiente pregunta:

#### Formulación

A partir de la caracterización y delimitación del problema antes expuesto, se plantea la siguiente pregunta principal del presente estudio: **¿Cuál es la Eficacia del Suero autólogo vs Insulina tópica en pacientes con ojo seco moderado-severo atendidos en el Centro Nacional de oftalmología durante el primer trimestre 2023?**

## Sistematización

Por lo cual, se formulan las siguientes interrogantes de sistematización:

1. ¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes en estudio?
2. ¿Cuáles son las características clínicas y comorbilidades más frecuentes en la población en estudio?
3. ¿Cuál es la relación de correlación que existe entre el test de Shirmer, test de OSDI y Agudeza visual de los pacientes en estudio?
4. ¿Cuál es la efectividad del Suero autólogo versus Insulina tópica en el tratamiento del ojo seco moderado-severo?

## **5. Objetivos de investigación:**

Objetivo general:

- 1) Evaluar la eficacia del suero autólogo vs Insulina tópica en el tratamiento del ojo seco moderado a severo en pacientes atendidos en el Centro Nacional de oftalmología de noviembre 2022 a marzo 2023.

Objetivos específicos:

- 1) Describir las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.
- 2) Identificar las comorbilidades más frecuentes en la población en estudio
- 3) Establecer relaciones de correlación entre el test de Shirmer, test de OSDI y Agudeza visual de los pacientes en estudio
- 4) Valorar la efectividad del suero autólogo vs insulina tópica en los pacientes en estudio

## **6. Marco teórico**

### **6.1 La superficie ocular**

Se define como aquella que comprende las estructuras del ojo y anexos, incluida la córnea, la conjuntiva, los párpados, las pestañas, la película lagrimal, las glándulas lagrimales principal y accesorias, y las glándulas de Meibomio. Por tanto, las lágrimas, tanto en términos de los componentes individuales en el lugar de producción como de película en la superficie ocular, están incluidas en el término "superficie ocular". James S Wolffsohn, Reiko Arita *"TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report"* 2017.

### **6.2 La Película lagrimal**

La lágrima es una secreción, fundamentalmente acuosa, que recubre la superficie ocular. Forma una película lagrimal entre el medio ambiente exterior y la superficie corneoconjuntival. La película lagrimal es la superficie del ojo que permanece en contacto más directo con el medio.

Un 70% de esta película lagrimal se distribuye a lo largo del párpado, tanto superior como inferior, formando los meniscos lagrimales y el resto se encuentra en la hendidura palpebral, recubriendo córnea y la conjuntiva bulbar expuesta. Garg, Ashok *"Fisiopatología de la película lagrimal"* 2008.

### **Funciones de la película lagrimal**

La película lagrimal cumple:

- Una función óptica porque mantiene una superficie corneal ópticamente uniforme.
- Una función mecánica con el lavado de restos celulares, sustancias extrañas, de la córnea y el saco conjuntival, y lubricación de la superficie.
- Una función nutricia para la córnea.
- Una función antibacteriana

El término lágrimas, se refiere al líquido presente como película pre corneal, y localizado en el saco conjuntival. El volumen de líquido lagrimal es de alrededor de 5 a 10  $\mu\text{L}$ , con velocidad de secreción normal de alrededor de 1-2  $\mu\text{L}/\text{minuto}$ .

La glándula lagrimal produce alrededor del 95% de esta secreción y las células caliciformes y las glándulas lagrimales accesorias de la conjuntiva producen cantidades menores. Garg, Ashok “*Fisiopatología de la película lagrimal*” 2008.

### **Capas de la lágrima**

La lagrime está formada por tres capas, de adentro hacia afuera: Capa mucosa, capa acuosa, capa lipídica, cada una de ellas cumple una función importante.

#### Capa superficial lipídica

La capa superficial localizada en la superficie de contacto aire-lágrima, se forma sobre la parte acuosa de la película lagrimal a partir de, las secreciones oleosas de las glándulas de Meibomio y las glándulas sebáceas accesorias de Zeis y de Moll.

El carácter químico de la capa lipídica es, en esencia, céreo, y contiene ésteres de colesterol y algunos lípidos polares. El espesor de esta capa varía en función del ancho de la hendidura palpebral y oscila entre 0,1 y 0,2  $\mu\text{m}$ . Al ser de naturaleza oleosa, forma una barrera a lo largo de los bordes palpebrales que retiene la banda de lágrimas del borde palpebral y evita que se derrame sobre la piel.

Esta capa, está dividida a su vez por dos capas: La capa anterior o no polar: compuesta por lípidos hidrofóbicos de baja polaridad, principalmente triglicéridos, ésteres de colesterol y cera; es la responsable de la no evaporación de la lágrima. La capa posterior o polar: compuesta por lípidos de alta polaridad como fosfolípidos, glicolípidos y esfingolípidos. Estos forman una monocapa que facilita la extensión de la capa lipídica sobre la capa acuosa.

Garg, Ashok “*Fisiopatología de la película lagrimal*” 2008.

Esta capa externa lipídica tiene las siguientes funciones principales:

- 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

La capa intermedia de la película lagrimal es la fase acuosa, que es secretada por la glándula lagrimal principal y las glándulas accesorias de Krause y de Wolfring.

Esta capa representa casi el espesor total de la película lagrimal, 6,5-10  $\mu\text{m}$ , mucho más gruesa que la fina capa superficial oleosa. Esta capa contiene dos fases: una más concentrada y una muy diluida. Esta capa contiene sales inorgánicas, proteínas acuosas, enzimas, glucosa, urea, metabolitos, electrolitos, glucoproteínas y biopolímeros superficiales activos. La captación de oxígeno a través de la película lagrimal es esencial para el metabolismo normal de la córnea. Garg, Ashok “*Fisiopatología de la película lagrimal*” 2008.

Esta capa cumple cuatro funciones principales:

- 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

La capa más interna de la película lagrimal es una delgada capa mucoide elaborada por células caliciformes de la conjuntiva y también por las criptas de Henle y las glándulas de Manz. Es el estrato más profundo de la película lagrimal precorneal. Esta capa es aún más delgada que la capa lipídica y mide de 0,02 a 0,04  $\mu\text{m}$  de espesor. Se adsorbe sobre la superficie epitelial de la córnea y la conjuntiva, lo que las vuelve hidrófilas y adopta el aspecto con relieve de las microvellosidades de las células epiteliales superficiales que cubre.

La película lagrimal preocular depende de un suministro constante de moco, que debe tener características fisicoquímicas apropiadas, para mantener una hidratación adecuada de las superficies corneal y conjuntival. Los filamentos de moco presentes en la película lagrimal actúan como lubricantes, lo que permite que el borde palpebral y la conjuntiva palpebral se deslicen uno sobre otra con suavidad, con una pérdida mínima de energía por fricción durante el parpadeo y los movimientos oculares de rotación. Así mismo, cubren los cuerpos extraños con un revestimiento resbaloso, que protege la córnea y la conjuntiva de los efectos abrasivos de estas partículas cuando se desplazan por los movimientos constantes de parpadeo.

El moco contribuye a la estabilidad de la película lagrimal preocular, y le suministra una fijación a la conjuntiva, pero no a la superficie corneal. Ésta se encuentra cubierta por innumerables microvellosidades finas que brindan cierto sostén a la película lagrimal.

El moco disuelto en la fase acuosa favorece la extensión de la película lagrimal al alisarla sobre la superficie corneal para formar una superficie refringente regular y perfecta. Así, la capa de mucina, que es una glucoproteína, convierte una superficie hidrófoba en una superficie hidrófila y permite que el epitelio corneal esté adecuadamente humedecido.

Además, de cantidades suficientes de lágrimas acuosas y de mucina, se requieren otros tres elementos para que la película lagrimal precorneal cubra de manera eficaz la superficie de la córnea.

- El reflejo palpebral normal es esencial para garantizar que la mucina sea traída de la conjuntiva inferior y friccionada sobre el epitelio corneal.
- La congruencia entre la superficie ocular externa y los párpados garantiza que la película lagrimal precorneal se extienda de manera uniforme sobre toda la córnea.
- Se requiere epitelio normal para la adsorción de mucina sobre sus células superficiales. Los pacientes con cicatrices y queratinizaciones corneales tienen problemas de interferencia con el humedecimiento corneal. (Garg, 2008)

La película lagrimal se renueva regularmente con el parpadeo espontáneo, cuya frecuencia se adapta a las condiciones ambientales y varía según la conducta de cada persona.

El parpadeo desempeña un papel esencial en la dinámica de la lágrima al dispersar, mezclar y distribuir las lágrimas y eliminar los residuos celulares y de otros tipos. El ciclo del parpadeo consta del parpadeo propiamente dicho (alrededor de 200-300 ms) y del intervalo de parpadeo, durante el cual se produce una pérdida de agua evaporativa.

La frecuencia de parpadeo aumenta cuando la humedad es baja, hace frío y sopla viento a gran velocidad. En condiciones ambientales estándar (p. ej., a 22 °C con una humedad del 40,0 %), la frecuencia de parpadeo en adultos normales oscila entre 15 y 20 por minuto.

### **Osmolaridad de la lágrima**

La osmolaridad, es el nivel de concentración de solutos en una solución, en este caso la lágrima. Se considera que una osmolaridad superior a 308 mOsm/L indica una EOS inicial y que valores superiores a 316 mOsm/L corresponden a una EOS moderada o grave. El aumento de la osmolaridad de la lágrima puede deberse a una secreción lagrimal insuficiente o a una evaporación excesiva de la lágrima y la consecuente reducción del componente acuoso. Esta hiperosmolaridad es el mecanismo central de la EOS.

La hiperosmolaridad provoca la apoptosis de las células de la córnea y la conjuntiva y desencadena procesos inflamatorios; a su vez, la inflamación aumenta el daño de la superficie ocular induciendo además apoptosis (por ejemplo, de las células caliciformes productoras de mucina).

Un estudio comparó los valores de la osmolaridad del film lagrimal en pacientes sanos versus pacientes portadores de ojo seco, demostrando hiperosmolaridad en pacientes con ojo seco y postularon a la medición de la osmolaridad del film como uno de los pilares diagnósticos de ojo seco (Khanal & Tomlinson, 2008). De la misma manera, la osmolaridad es una de las pruebas diagnósticas recomendadas por el comité del Instituto Nacional del Ojo de los Estados Unidos de Norteamérica (National Eye Institute)

Estudios de laboratorio permitieron demostrar que tan solo un aumento del 1% en la osmolaridad del film es capaz de provocar lesiones epiteliales y alterar el flujo normal de líquidos hacia el estroma

La osmolaridad de la película lagrimal es un factor esencial en la patogenia tanto de la OSDA como de la OSE. La osmolaridad lagrimal se ve influida por los siguientes factores intrínsecos y extrínsecos:

- a. La hidratación corporal
- b. Las características de la capa lipídica de la película lagrimal (CLPL)
- c. El ancho de apertura palpebral
- d. El intervalo de parpadeo
- e. La estabilidad de la película lagrimal
- f. Las condiciones ambientales

#### Hidratación corporal

Las lágrimas al despertar son ligeramente hipotónicas, y su tonicidad va aumentando a lo largo del día debido a la evaporación de la película lagrimal. Existe una relación positiva entre la hidratación de todo el organismo, medida por la osmolaridad plasmática, y la osmolaridad lagrimal; ambas aparecen elevadas en los pacientes con EOS.

#### Capa lipídica

La tasa de pérdida de agua del ojo se ve influida por la calidad y el espesor de la CLPL. La expresión de meibo en los ojos normales da lugar a un engrosamiento de la capa lipídica de la película lagrimal y a una reducción de la evaporación tanto en individuos sanos como en pacientes con EOS. Cuando la calidad o la integridad de la CLPL son deficientes puede aumentar la pérdida evaporativa y elevarse la osmolaridad lagrimal.

#### Ancho de la apertura lagrimal

La pérdida evaporativa del ojo se ve influida por la zona de la película lagrimal. Tsubota y Nakamori han examinado el efecto de la posición de la mirada sobre la tasa de evaporación (a una humedad del 40 % y una frecuencia de parpadeo de 30 por minuto), y han observado que la pérdida evaporativa es 3,4 y 2,5 veces mayor al mirar hacia arriba y de frente que al

mirar hacia abajo, no solo por ojo, sino también por zona unitaria de la superficie ocular, lo que tal vez sugiera que, a medida que aumenta la zona que hay que cubrir, adelgaza la CLPL.

### Intervalo de parpadeo

La película lagrimal se renueva con el parpadeo, cuya frecuencia se adapta a las circunstancias ambientales y sociales y a la conducta personal. El intervalo de parpadeo y, por tanto, la frecuencia de parpadeo, es un determinante de la osmolaridad lagrimal, y es previsible que la prolongación del intervalo (una frecuencia de parpadeo más lenta) la eleve.

Se ha documentado un descenso de la frecuencia de parpadeo durante las tareas visuales cotidianas, como trabajar por videollamada, leer mirando hacia abajo, manejar videojuegos con monitor y con consolas portátiles y realizar intervenciones quirúrgicas. En estas situaciones, tanto la posición de la mirada como la dificultad de la tarea visual son determinantes de la frecuencia de parpadeo.

### **Ruptura de la película lagrimal**

La ruptura de la película lagrimal dentro del intervalo de parpadeo es una causa de degradación visual, y su carácter y evolución temporal se han investigado detenidamente en los usuarios de lentes de contacto.

El tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT) es la medida más utilizada para la estabilidad de la película lagrimal y adquiere importancia patológica cuando se encuentra por debajo del intervalo de parpadeo.

La relación entre el intervalo de parpadeo y el tiempo de ruptura se puede plasmar mediante el Índice de Protección Ocular (IPO), el tiempo de ruptura dividido por el intervalo de parpadeo. Un  $IPO \geq 1$  indica que el tiempo de ruptura supera al intervalo de parpadeo y, por tanto, que el ojo está protegido de la desecación a lo largo del ciclo de parpadeo. Un IPO 1 y se va a aproximando a 1 a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad, independientemente de cuál sea su causa.

La inestabilidad local de la lágrima, iniciada por la pérdida de humectabilidad de la superficie ocular, como sucede en la xeroftalmia y con el uso crónico de conservantes tópicos, puede ser un punto de partida independiente para la hiperosmolaridad de la lágrima y la EOS.

## Efecto del entorno ambiental

Ciertas condiciones ambientales incrementan la pérdida evaporativa y constituyen factores de riesgo para la EOS. La evaporación aumenta en condiciones de baja humedad y flujo de aire elevado sobre la superficie del ojo. Estas condiciones se pueden combinar y también se pueden dar al aire libre, en la naturaleza.

Se ha observado que la exposición a ambientes con una baja humedad durante tan solo 90 minutos incrementa la frecuencia de parpadeo, las molestias oculares y la presencia de citocinas y de metaloproteinasas de la matriz (MMP) en la lágrima.

### **6.3 Definición de ojo seco**

Según el TFOS DEWS II la enfermedad de ojo seco se define como: “Enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, que es acompañada de síntomas oculares, en los cuales la inestabilidad de la película lagrimal y la hiperosmolaridad, la inflamación de la superficie ocular y el daño, y las anormalidades neurosensoriales juegan un rol en la etiología. (Jennifer Craig, 2017)

### **6.4 Prevalencia**

La prevalencia de la enfermedad de ojo seco, con o sin síntomas, se encuentra en el rango de 5 hasta 50%. La prevalencia de enfermedad de ojo seco basado en los signos solamente, es aún más variable, llegando hasta el 75% en algunas poblaciones.

La prevalencia de esta enfermedad aumenta con la edad y las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia. La prevalencia parece ser mayor en poblaciones asiáticas que caucásicas. Hay un aumento entre los jóvenes también, y estudios recientes reportan enfermedad de ojo seco en 30 a 65 % de los trabajadores de oficina y 25% en estudiantes de secundaria, los síntomas por enfermedad de ojo seco en individuos jóvenes se han ligado con el uso de dispositivos digitales y tratamientos refractivos, incluyendo el uso de lentes de contacto y cirugía refractiva láser. Además, el aumento en concientización de la asociación entre la enfermedad de ojo seco y las enfermedades autoinmunes, los cambios hormonales y las terapias sistémicas han aumentado el reconocimiento los síntomas de la enfermedad de ojo seco por médicos de otras especialidades.

El mecanismo central de la enfermedad de ojo seco es la hiperosmolaridad, que es característica de la enfermedad. Esta daña la superficie ocular directamente y por iniciar la inflamación. Esta secuela lleva a un ciclo de eventos llamados el Circulo Vicioso, que explica como el daño de la superficie ocular inicia y es perpetuado en la enfermedad de ojo seco.

La hiperosmolaridad de la lagrime, así como los mediadores inflamatorios, pueden inducir síntomas de la enfermedad de ojo seco y causar daño de las células epiteliales, microvellosidades de la superficie, la función de barrera, la glicocálix y las células de goblet. El daño de las células epiteliales, capa lipídica y anomalías en el parpadeo, glicocalix defectuoso, pérdida de mucina y reducción en el volumen de la lágrima pueden resultar en la pérdida de lubricación entre el globo y los párpados, resultando en un aumento de la fricción y también de los síntomas.

La hiperosmolaridad causa lesión epitelial en forma directa al producir descamación celular, desaparición completa de capas de células epiteliales superficiales, disminución de la densidad citoplasmática y acumulación de hileras de mucus producto de células mucossecretantes alteradas osmóticamente. Este fenómeno se evidencia generalmente entre los 15 y 30 días del cambio osmolar de la película lagrimal.

El ojo seco, es un proceso patológico multifactorial de la superficie ocular producido por una deficiencia en la cantidad y/o en la calidad del film lagrimal que, de esta manera, se hace incapaz de mantener la salud de los epitelios de la córnea y de la conjuntiva.

La disfunción de las glándulas de Meibomio y el síndrome de Sjogren y enfermedad de ojo seco no asociada al síndrome de Sjogren siguen siendo las principales causas de ojo seco evaporativo y por deficiencia de acuoso respectivamente y existen múltiples formas híbridas de enfermedad de ojo seco.

#### **6.4 Clasificación del ojo seco**

De acuerdo al TFOS DEWS II la EOS se puede clasificar de la siguiente manera:

### **Ojo seco acuodeficiente:**

Se caracteriza por déficit lagrimal, ya sea porque no se segregan lágrimas o porque no puedan llegar a la superficie del ojo. (Susmita G, 2006) A su vez, el ojo seco acuodeficiente se puede dividir en dos subtipos (Kantor, 2010)

- ✓ **Relacionado con el Síndrome de Sjögren.** El Síndrome de Sjögren (SS) es una alteración del sistema inmune que afecta a las glándulas lagrimales y salivales por la acción de las células T activadas. Como síntomas del SS primario destacan sequedad de boca y sequedad ocular. Por otra parte, se considera SS secundario cuando además de aparecer síntomas del SS primario aparecen otros como puede ser una enfermedad autoinmune del tejido conectivo.
- ✓ **No relacionado con el Síndrome de Sjögren**

### **Deficiencia Lagrimal**

- **Primaria:** La causa más común está relacionada con la edad. Se caracteriza por fibrosis periductal e interacinar, pérdida en la vascularización paracanalicular y atrofia acinar. Otras causas son alacrima congénita asociada al Síndrome de Allgrove o la Disautonomía familiar.
- **Secundaria:** Alteraciones en la formación de lágrimas asociadas a una infiltración inflamatoria de la glándula lagrimal. Algunos ejemplos son: SIDA, sarcoidosis y linfoma.

### **Obstrucción de los Conductos de la Glándula Lagrimal**

Se pueden obstruir los conductos de la glándula lagrimal principal o accesoria. Suele estar relacionado con una obstrucción de las glándulas de Meibomio o alteraciones en los párpados. El Síndrome de Stevens-Johnson o Eritema Multiforme están relacionados.

## Bloqueo Reflejo

- Bloqueo Sensitivo Si se produce una alteración en la inervación sensitiva, se reducirá la formación de lágrimas y la frecuencia de parpadeo aumentando la evaporación de la lágrima. El uso abusivo de las lentes de contacto, cirugías refractivas en la córnea (LASIK) o trasplantes de córnea pueden provocar ojo seco, aunque la causa más frecuente es la queratitis neurotrófica.
- Bloqueo motor Ciertos medicamentos como los antihistamínicos, beta bloqueadores, antiespasmódicos y diuréticos alteran la inervación parasimpática, alterando la dinámica de las glándulas lagrimales

## **Ojo seco evaporativo:**

Este tipo de ojo seco se caracteriza por la rapidez de evaporación de la lágrima. (Susmita G, 2006) Surge principalmente por una alteración en las glándulas de Meibomio (glándulas sebáceas que intervienen en la secreción de lípidos y proteínas que formarán parte de la lágrima). Las causas de ojo seco evaporativo pueden ser de dos tipos (Kantor, 2010).

### ✓ Causas Intrínsecas

- Parpadeo deficiente La disminución del parpadeo puede provocar ojo seco ya que el ojo está más tiempo en contacto con el aire. Esto es frecuente en personas que usan pantallas de visualización de datos o microscopios durante mucho tiempo.
- Deficiencia Meibomiana Causa más común de ojo seco evaporativo, en la que la lágrima se evapora debido a una deficiencia de lípidos. El acné, rosácea o la dermatitis seborreica pueden provocar deficiencia meibomiana.
- Alteraciones en la apertura palpebral La presencia de hendiduras palpebrales grandes pueden ocasionar ojo seco debido a un excesivo contacto del ojo con el aire.

✓ Causas Extrínsecas

- Deficiencia de vitamina A La ausencia de vitamina A puede provocar ojo seco por la pérdida de células caliciformes (encargadas de formar el mucus) y del glicocálix. La ausencia de mucinas altera la película lagrimal facilitando su evaporación.
- Toxicidad tópica medicamentosa Ciertos medicamentos que se aplican sobre el ojo que pueden ser tóxicos para la superficie. Como ejemplos destacan el cloruro de benzalconio y algunos anestésicos tópicos usados en cirugía ocular.
- Uso de lentes de contacto Un 50 % de usuarios de lentes de contacto presentan síntomas de ojo seco debido a cambios en los lípidos que provocan la evaporación de la lágrima.
- Enfermedad de superficie ocular La más común es la conjuntivitis alérgica, en la que se produce una alteración en la película lagrimal debido a diversos factores dando lugar a sequedad ocular.

### 6.5 Signos y síntomas

Entre los síntomas más habituales del ojo seco destacan la sensación de cuerpo extraño o quemazón ocular que empeora a lo largo del día con tareas como leer o el uso de pantallas de datos. También pueden aparecer otros síntomas como picor, pesadez de párpados, enrojecimiento conjuntival, intolerancia a lentes de contacto y, en caso de afectar a la córnea también pueden aparecer fotofobia, visión borrosa e incluso lagrimeo y secreción mucosa. En casos más extremos pueden provocar conjuntivitis con metaplasia escamosa, queratitis con úlcera o neovascularización corneal. El signo más común es la queratitis punteada. Los síntomas pueden empeorar después de una operación corneal, refractiva o de cataratas. (Maria Barceló, 2011)

## 6.6 Etiopatogenia

Las causas del ojo seco son diversas. (MD & Marube)

- Etario. La producción lagrimal disminuye con la edad. Empieza a descender a los 30 años aproximadamente. Cuando se alcanzan los 45-60 años se limita la cantidad de lágrimas producidas. Muchas personas mayores de 60 años presentan deficiencia lagrimal sobre todo al final del día.
- Hormona. Los cambios hormonales pueden ocasionar sequedad ocular. Entre estos cambios podemos destacar la alteración de estrógenos, el periodo de lactancia durante la maternidad o la menopausia.
- Inmunopático. Ciertas enfermedades autoinmunitarias pueden llegar a dañar a los tejidos y puede afectar a las glándulas que producen las lágrimas llegando a provocar el síndrome de Sjögren tipo I y II.
- Farmacológicos. Algunos medicamentos pueden ocasionar ojo seco. Entre ellos destacan los utilizados para la ansiedad, trastornos depresivos, alergia, anticolinérgicos y reductores de la hipertensión arterial.
- Hiponutricional. Una mala dieta puede afectar a nuestra salud ocular. Lo ideal es una dieta con variedad de vitaminas y nutrientes. Un déficit de vitamina A o falta de ácidos grasos omega 3 puede ocasionar sequedad ocular.
- Disgenético. Hay ciertas enfermedades congénitas que puede ocasionar malformaciones en las glándulas acuosas, mucínicas o lipídicas.
- Traumáticos. Los daños en las glándulas acuosas como los producidos por una intervención quirúrgica para eliminar un tumor o por una radiación pueden afectar a la composición lagrimal del ojo.
- Inflamatorios. Está asociada a infecciones de las glándulas (principalmente glándulas de Meibomio)
- Neurodeprivativos. Una alteración en las vías nerviosas puede impedir el funcionamiento normal de la producción de lágrimas. Esta alteración puede estar

producida por ansiedad, cirugía LASIK, queratitis ocasionada por el virus del herpes simple entre otras.

- Tantálicos. En ocasiones hay una producción normal de lágrimas, pero el paciente presenta sequedad ocular, como es el caso de párpados que no pueden distribuir bien la lágrima sobre la superficie del ojo, superficies corneales hidrófobas o exposición excesiva a corrientes de aire. El ojo seco suele producirse por más de una causa etiopatogénica. (Murube, 2006).

## **6.7 Diagnóstico**

Es importante diagnosticar adecuadamente la enfermedad del ojo seco para poner un tratamiento que sea efectivo. Para ello, es fundamental la anamnesis, incluyendo factores de riesgo que nos ayudarán a orientar el diagnóstico (Messmer, 2015). Es importante preguntar por los antecedentes tanto personales como familiares y otros datos personales que puede ser de gran utilidad para identificar el factor de riesgo.

Para el diagnóstico de la EOS se recomienda una serie de evaluaciones y pruebas que deben realizarse según una secuencia predeterminada de menos a más invasiva. La anamnesis y los cuestionarios sintomatológicos sirven para orientar el diagnóstico, pero este debe ser confirmado con el resto de pruebas.

### Anamnesis

Es importante realizar una adecuada anamnesis que incluya los posibles factores de riesgo, síntomas oculares, si afecta a uno o ambos ojos, así como también la intensidad y duración de los síntomas, en qué momento del día aparecen y qué factores los exacerban (los ambientes secos, el viento, la lectura o el uso de ordenadores, entre otros). También se deben conocer los antecedentes oculares y médicos del paciente. (Jesús Merayo Lloves, 2018)

### Cuestionarios sintomatológicos

Existen numerosos tipos de cuestionarios para valorar los síntomas en los pacientes con ojo seco. En el informe TFOS DEWS II se recomiendan los cuestionarios el Índice de enfermedad de superficie ocular (OSDI) y el Cuestionario de Ojo seco (DEQ-5). El cuestionario OSDI incluye doce preguntas que se puntúan de 0 (nunca) a 4 (siempre); una

puntuación  $\geq 13$  se considera diagnóstica de EOS. A su vez, el cuestionario DEQ-5 consta de cinco preguntas y una puntuación  $\geq 6$  indica EOS.

Los cuestionarios sintomatológicos son útiles en el diagnóstico de la EOS. Sin embargo, no deben usarse como método único, porque la relación entre síntomas y signos no es lineal<sup>45</sup> y además la sintomatología de por sí no indica la gravedad en algunos pacientes.

La anamnesis y los cuestionarios sintomatológicos han de complementarse con una exploración ocular externa. Si es posible, se recomienda realizar también un examen con lámpara de hendidura. (Jesús Merayo Lloves, 2018)

#### Determinación de la agudeza visual funcional y sensibilidad al contraste

Los problemas de visión son frecuentes en los pacientes con EOS debido a la alteración de la película lagrimal. No obstante, las pruebas estándar de AV pueden ser normales. En cambio, la AVF está disminuida en los pacientes con EOS.

La AVF es la AV continua del paciente cuando realiza actividades como leer o conducir. Se mide después de mantener abiertos los ojos sin parpadear durante 10-20 segundos y se dispone de un sistema con optotipos Landolt para medirla. El tratamiento de la EOS mejora la AVF. Por otra parte, los pacientes con EOS muestran un deterioro de la sensibilidad al contraste, con diferencias estadísticamente significativas comparadas con controles sanos. (Jesús Merayo Lloves, 2018)

#### TBUT

La inestabilidad de la película lagrimal es uno de los criterios diagnósticos de la EOS. La prueba más usada para valorar la estabilidad de la película lagrimal es el TBUT (tear break-up time o tiempo de ruptura lagrimal), definido como el tiempo que transcurre entre un parpadeo completo y la aparición de la primera ruptura de la película lagrimal.

Para realizar esta prueba, en la mayoría de casos se aplica fluoresceína en la superficie ocular y se pide al paciente que mantenga los ojos abiertos, sin parpadear, mientras se examina el ojo con un filtro azul en la lámpara de hendidura. Se cuenta el tiempo que tardan en aparecer áreas oscuras que indican ruptura de la lágrima. Se considera normal un TBUT superior a 10 segundos. (Jesús Merayo Lloves, 2018)

### Tiempo de ruptura lagrimal no invasiva (BUTNI)

Basada en principios de interferometría (la interferencia de dos ondas de luz blanca al chocar sobre una superficie, se reflejan en colores interferenciales generados por longitudes de onda que se anulan, o se superponen, dando franjas de colores conforme al espectro de luz), así, permite evaluar el espesor de la capa lipídica en nanómetros. Para realizarla se ubica el equipo frente al ojo del paciente, se indica al paciente que parpadee una vez y se cronometra el tiempo que toma en aparecer una discontinuidad en la película lagrimal. Se considera un valor anormal de rompimiento por debajo de 23 segundos. (Aniuska Pérez I. S., 2022)

### Tinciones corneales

Test Rosa de Bengala Es un derivado de la fluoresceína que tiñe células degeneradas y muertas, así como filamentos mucosos. Es un colorante citotóxico y produce irritación cuando se instila. Tiene una sensibilidad de un 25% y una especificidad del 90%. (Anexo)

Test Verde de Lisamina. El verde de lisamina es un Colorante introducido por Norm en 1973. Es un derivado de la fluoresceína que tiñe las células degeneradas de la superficie ocular y los filamentos de mucina de la película lagrimal, Tiñe las células degeneradas y los filamentos de moco presentes en la película lagrimal, al igual que el rosa de bengala.

La ventaja que presenta este test es que no produce escozor para el paciente y además obtenemos mayor contraste de los vasos sanguíneos. (Anexo)

Test con Fluoresceína: La fluoresceína tiñe las zonas de la superficie ocular con defectos del epitelio corneal. Asimismo, permite apreciar mejor el tamaño del menisco lagrimal y de los filamentos mucosos. La fluoresceína es el colorante de primera elección para el diagnóstico del Síndrome del Ojo Seco. Tiñe los espacios intercelulares y permite detectar defectos epiteliales (Anexo)

Las tinciones con fluoresceína y verde de lisamina han de realizarse por separado. Con estas tinciones, podrán verse los defectos del epitelio corneal (fluoresceína) y el daño celular en córnea y conjuntiva (verde de lisamina).

### Test de Schirmer I

La prueba de Schirmer se usa para evaluar cantidad de lágrima que produce la glándula lagrimal. No se utiliza anestesia local. Se sabe que tiene una gran variabilidad, por lo que no se debe usar como único criterio diagnóstico.

Se utilizan tiras de papel blanco o de filtro Whatman 5 x 35 mm, se pliega 5 mm en un extremo y se inserta en el fondo de saco conjuntival en la unión del tercio externo y el tercio medio del párpado inferior. Se indica al paciente cerrar los ojos ligeramente. A los cinco minutos se extraen las tiras y se mide con una regla milimetrada el grado de humedad a partir del pliegue. Puede realizarse con o sin anestesia y en condiciones estimuladas. El valor anormal es  $< 10$  mm. (Durán, León, Márquez, & Veloza, 2006)

### Test de Schirmer II

Es una modificación del Schirmer Test original. Se aplica un anestésico tópico (proximetacaína al 0,5%), se esperan 10 segundos y se procede igual que el Schirmer I. El valor normal es igual o mayor a 10 mm. Este dato corresponderá a la secreción basal, dada la eliminación de la secreción refleja gracias a la aplicación del anestésico tópico. (Durán, León, Márquez, & Veloza, 2006)

### Test de aclaramiento lagrimal

El test de aclaramiento lagrimal mide la velocidad a la que un marcador, por ejemplo, la fluoresceína, se elimina del volumen lagrimal.<sup>5</sup> En sujetos sanos su valor es  $10,7 \pm 8,0$  %/min.

### Evaluación de las glándulas de Meibomio

Puede evaluarse el volumen, la calidad y la facilidad de expresión de la secreción de las glándulas de Meibomio. El volumen de lípidos en la secreción se mide con la meibometría, una técnica que se realiza en centros especializados a partir de una muestra del tercio central del párpado inferior.

Para evaluar la calidad de la secreción, se presionan con suavidad cada una de las ocho glándulas del tercio central del párpado inferior y se puntúa la secreción de cada glándula como 0 (clara o normal), 1 (turbia), 2 (granular) y 3 (pastosa, como pasta de dientes).

También puede evaluarse la facilidad de expresión (expresibilidad) de las glándulas de Meibomio, que se estudia presionando con un bastoncillo de algodón cinco glándulas del párpado inferior o superior. La puntuación según el número de glándulas exprimibles es 0 (todas las glándulas), 1 (tres o cuatro glándulas), 2 (una o dos glándulas) y 3 (ninguna glándula). En las personas mayores de 20 años, una puntuación de 1 en una de las dos pruebas se considera normal. Sin embargo, si la puntuación es 1 en ambas pruebas o  $> 1$  en una de ellas, el resultado se considera anómalo. Para las personas de 20 años o menores, ninguna de las dos pruebas (calidad y expresibilidad) debe tener una puntuación  $> 1$ .

Según el TFOS DEWS II se consideran datos de interrupción de la homeostasis de la superficie ocular y diagnóstico definitivo de EOS si existen síntomas y por lo menos la presencia de uno de los tres signos específicos siguientes:

- ✓ Reducción del tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT)  $< 10$  s. Representa el tiempo que tarda en romperse la lágrima después del parpadeo. Sirve para medir la estabilidad de la película lagrimal. Tiene una especificidad y sensibilidad entre el 60 y 70%.
- ✓ Osmolaridad elevada o una disparidad interocular (EOS es generalmente simétrica): la medición de la osmolaridad de la lágrima es controvertido pues muestra variaciones significativas y no está siempre al alcance en los servicios de atención.
- ✓ Tinción positiva de la superficie ocular: córnea, conjuntiva o margen palpebral. Se puede realizar con fluoresceína, rosa de bengala o verde de lisamina. La fluoresceína es la tinción vital más usada en la práctica. Se hace más aparente dos minutos después de la instilación y se vuelve más intensa si se observa bajo un filtro amarillo. Más de cinco puntos de tinción se considera un resultado positivo. La escala de Oxford es la más utilizada para determinar el grado de tinción corneal y la severidad de la enfermedad.

## **6.8 Tratamiento**

Según el TFOS DEWS II el tratamiento para la enfermedad del ojo seco se puede clasificar de la siguiente manera

### **6.8.1 Tratamiento para la insuficiencia lagrimal:**

Sustitutos lagrimales: también llamados lágrimas artificiales, son la base del tratamiento de la EOS. Lubrican la superficie ocular, pueden reducir la osmolaridad de la lágrima, actúan contra la inflamación y sustituyen los componentes de las lágrimas.

Existen productos de base acuosa y de base lipídica. La elección de uno u otro tipo depende de cada caso, ya que el tratamiento debe ser individualizado. La frecuencia de administración varía según la intensidad de los síntomas, los hallazgos clínicos y el producto elegido.

Las características a tener en cuenta al elegir un producto de lágrimas artificiales son su capacidad hidratante y la viscosidad. Los productos más viscosos están indicados en los pacientes con EOS más graves. Algunos de los principios activos usados en los sustitutos lagrimales son el ácido hialurónico, la carboximetilcelulosa (CMC), la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y el carbómero 940 (ácido poliacrílico). La osmolaridad de las lágrimas puede mejorar con osmo-protectores, como la trehalosa, que es beneficiosa en la EOS por sus propiedades de bioprotección y su gran capacidad de retención acuosa.

Las lágrimas artificiales pueden contener conservantes. Sin embargo, el tratamiento crónico con productos que contengan conservantes puede resultar perjudicial para la superficie ocular. Los productos sin conservantes son mejor tolerados.

En un estudio en pacientes con EOS moderada o grave, un grupo recibió un tratamiento con conservantes y otro grupo recibió el mismo tratamiento, pero sin conservantes. Los pacientes que recibieron el tratamiento sin conservantes mostraron una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas, el TBUT, la puntuación del test de Schirmer y los resultados de la citología por impresión conjuntival, así como una disminución de las citoquinas inflamatorias y un aumento de los antioxidantes en la lágrima.

Según el consenso el sustituto ideal de las lágrimas debería ser: sin conservantes, sin fosfatos, compatible con lentes de contacto y de bajo costo.

Sustitutos biológicos: Suero autólogo colirio preparado a partir de la sangre del paciente sin anticoagulantes y sometida a un proceso de centrifugado. El suero autólogo apoya directamente la proliferación y la migración de células epiteliales o mejora de manera indirecta la viabilidad epitelial mediante la unión y la neutralización de las citocinas inflamatorias. Otros como el suero alogénico de adulto, suero del cordón umbilical y preparados plaquetarios

Otros tratamientos como las gafas con cámara de humedad y humidificadores, oclusión del conducto lagrimal con tapones o la oclusión quirúrgica o también fármacos para la estimulación lagrimal como son los secretagogos orales y tópicos, la estimulación lipídica y la neuroestimulación nasal.

### **6.8.2 Tratamiento para las anomalías del párpado:**

En aquellos pacientes con blefaritis anterior es necesaria una adecuada higiene palpebral. En caso de pacientes con disfunción de las glándulas de meibomio están indicados el uso de lubricantes oculares, Como la DGM provoca la reducción del grosor de la capa lipídica, puede ser beneficioso reemplazar los lípidos por colirio lubricante ocular o sprays que contengan lípidos.

El uso de compresas calientes: A pesar de la eficacia demostrada de las compresas calientes en muchos estudios clínicos, su cumplimiento es deficiente, debido al tiempo necesario y a la dificultad para mantener la temperatura de la compresa durante un periodo prolongado de tiempo. Existen otros dispositivos como Blephasteam (Thea Pharmaceuticals, Newcastle under Lyme, Reino Unido) se asemeja a unas gafas de natación y se conecta a una toma eléctrica para suministrar calor latente, sin presión, a los párpados, y otras como Máscara EyeGiene, Dispositivo de compresión caliente con infrarrojos

Tratamientos físicos: Su objetivo consiste en mejorar y/o restaurar la función de las glándulas mejorando o eliminando la obstrucción de los conductos, permitiendo así que las glándulas vuelvan a ser plenamente funcionales. Existen tres métodos establecidos para tratar físicamente la obstrucción de los conductos; las compresas calientes lipiflow, la fuerza física se emplea para comprimir las glándulas con el fin de exprimir físicamente el material de la

glándula obstruida, y la exploración intraductal introduce un fino cable en el orificio obstruido y luego emplea la fuerza para expulsar el material obstructivo.

Anomalías en el párpado y exposición ocular: Los casos persistentes o graves de exposición corneal pueden requerir uno de varios procedimientos quirúrgicos, incluida la implantación de pesos en los párpados superiores, muelles para párpados, reconstrucción de párpados o tarsorrafia parcial/completa, así como también lentes esclerales rígidas permeables gases. Se incluyen también procedimientos quirúrgicos de corrección de entropión y ectropión y el uso de lentes de contacto.

### **6.8.3 Tratamiento antiinflamatorio:**

Los corticoesteroides tópicos, como la hidrocortisona, la prednisona, la metilprednisolona, la dexametasona o la fluorometolona, mejoran los síntomas y signos de la EOS y contribuyen a romper el círculo vicioso del ojo seco. No obstante, su uso a largo plazo puede tener efectos adversos, incluyendo el aumento de la presión intraocular o el desarrollo de cataratas.

**Inmunomoduladores** La ciclosporina A es un inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias. La evidencia disponible respalda su uso por vía tópica a diferentes concentraciones en el tratamiento de la EOS, incluso a largo plazo. Fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la EOS de moderada a grave en 2003, basándose en una mejora de la producción lagrimal medida por la prueba de Schirmer en el 15 % de los pacientes en comparación con el 5 % de los controles tratados con el vehículo. El tratamiento con ciclosporina reduce muchos marcadores de inflamación y también reduce una osmolaridad lagrimal elevada. El tacrolimus podría ser una alternativa a la ciclosporina en caso de intolerancia o mala respuesta. Se ha usado con éxito en el síndrome de Sjögren.

Uso de tetraciclina antibiótico de amplio espectro con propiedades antiinflamatorias, mediadas por su efecto sobre la colagenasa, fosfolipasa A2 y varios MMP, con consecuente disminución en la producción de citoquinas inflamatorias. Se usa por vía tópica o sistémica en el tratamiento de la DGM, deben vigilarse sus posibles efectos adversos, en particular gastrointestinales y fotosensibilidad. Los macrólidos, en especial la azitromicina, han despertado gran interés en su uso en el manejo de DGM, tanto por vía tópica como oral. A

diferencia de otros antibióticos, tiene un efecto estimulador sobre las glándulas de Meibomio adicional al efecto antiinflamatorio y antibacteriano.

#### **6.8.4 Enfoques quirúrgicos.**

La tarsorrafia: Se refiere a un procedimiento quirúrgico temporal o permanente en el que los párpados se cierran total o parcialmente utilizando suturas. Cualquier forma de tarsorrafia reduce la exposición de la superficie ocular, reduce la evaporación de la película lagrimal y, en último término, provoca una reducción del desecado y el secado de la superficie ocular. También el tratamiento quirúrgico para la conjuntivocalasia, blefarospasmo esencial, blefarocalasia, blefaroptosis, injertos de membrana amniótica, trasplante de glándula salivar mayor, el objetivo del trasplante de la glándula salival es proporcionar algo de tejido exocrino viable a un ojo gravemente seco y por tanto ayuda a disminuir los síntomas del ojo seco.

#### **6.8.5 Modificaciones en la dieta**

El estado de hidratación de todo el cuerpo también puede influir en la expresión clínica de la EOS.

Los suplementos de ácidos grasos esenciales omega-3 se asocian a una mejoría de los signos de la EOS. En un estudio de 12 semanas que incluyó a más de 1.400 pacientes, el tratamiento con una combinación de omega-3, minerales, vitaminas y antioxidantes mejoró los signos y síntomas de la EOS. Se han observado también efectos beneficiosos del aporte de suplementos de omega-6, así como de la administración conjunta de omega-3 y 6.

#### **6.8.6 Consideraciones del ambiente**

Deben evitarse las condiciones ambientales que favorezcan la evaporación de la lágrima, como entornos secos, fríos o con corrientes de aire, o la exposición a aire contaminado y humo de tabaco. Para los usuarios de lentes de contacto, el informe TFOS DEWS II estableció una serie de medidas para evitar molestias relacionadas con la EOS: entre otras, cambiar la frecuencia de sustitución de las lentes, cambiar las soluciones de limpieza, emplear otro tipo de lentes y usar lágrimas artificiales sin conservantes.

Los fármacos anticolinérgicos, como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos o antihistamínicos de primera generación, pueden causar o empeorar una EOS. Los diuréticos,

los betabloqueantes, el tratamiento hormonal sustitutivo y la quimioterapia sistémica también pueden inducirlo. Debe tenerse especial precaución en los pacientes ancianos que reciben múltiples tratamientos y presentan una EOS. A veces es suficiente con disminuir la dosis del agente que se considera que está implicado en el empeoramiento de la EOS

### **Suero autólogo**

El suero es el componente líquido de la sangre que permanece tras la coagulación. Los efectos beneficiosos de la aplicación de suero autólogo en el tratamiento de pacientes con ojo seco se conocen desde 1984 (Robert Fox, 1984). Sin embargo, el desconocimiento de su mecanismo de acción, a nivel de la superficie ocular, hizo que su utilización fuese muy reducida hasta finales de la última década (Kazuo Tsubota, 1999).

La ventaja del suero autólogo es que presenta características similares a la de las lágrimas en cuanto a pH y osmolaridad. Además, contiene abundantes factores de crecimiento y bactericidas por lo que no sólo humidifica la superficie ocular, sino que, además, aporta factores nutricionales y de crecimiento, necesarios para mantener la viabilidad celular en los procesos de reparación epitelial, y componentes bactericidas que reducen el riesgo de contaminación e infección. (Lagnado & King, 2004)

Varios estudios in vitro e in vivo han demostrado que el suero y otros derivados de la sangre mejoran la curación de las heridas epiteliales de la córnea, debido a estos factores. También se determinó que el suero inhibe la liberación de citocinas inflamatorias y aumenta el número de células calciformes y la expresión de mucina. (Lyndon Jones ., L., 2017)

El suero autólogo contiene factores de crecimiento, dentro de los cuales los más importantes son el Factor de Crecimiento Epitelial (EGF), el factor  $\beta$  Transformante del Crecimiento de los Fibroblastos (TGF $\beta$ ), la vitamina A, la fibronectina, la albúmina, la  $\alpha 2$  macroglobulina, el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF-AB), neuropéptidos como la sustancia P y el factor de crecimiento tipo insulina 1.

- El EGF acelera el proceso de migración de las células epiteliales (Pastor & Calonge, 1992), y tiene efectos anti-apoptóticos. Este factor está presente tanto en la secreción lagrimal basal como refleja (Ohashi & Mooakura, 1989), con una concentración algo inferior a la que presenta en el suero autólogo.

- El TGF- $\beta$  está implicado en los procesos de reparación epitelial y estromal, siendo su concentración en suero casi 3 veces mayor que la encontrada en la lágrima. (Gupta & Monroy, 2009)
- La vitamina A parece prevenir los procesos de metaplasia escamosa de los epitelios (Tsubota, 1999). Su concentración en suero es muy superior a la encontrada en la lágrima.
- Proteínas como la albúmina han demostrado actividad antiapoptótica (Shimmura & Matsumoto, 2003)
- La  $\alpha 2$  macroglobulina presenta actividad anticolagenasa (Poon & Geerling, 2001)
- La fibronectina es uno de los factores más importantes en la migración celular, siendo su concentración en suero muy superior a la encontrada en la lágrima. (Nishida & Ohashi)
- Sustancia P y el factor de crecimiento tipo insulina 1 están implicados en la migración y adhesión del epitelio corneal. (Nishida & Nakamura).
- El PDGF-AB es una de las 5 isoformas conocidas de factores de crecimiento derivados de plaquetas. Este se activa intracelularmente mientras es secretado por los gránulos alfa de las plaquetas tras su activación y favorece la mitosis y la cicatrización.
- Inmunoglobulinas como la IgG, lisozima y factores del complemento que le aportan cierto efecto bactericida y bacteriostático

### **6.8.7 Efectos del suero autólogo**

El suero autólogo apoya directamente la proliferación y la migración de células epiteliales y mejora de manera indirecta la viabilidad epitelial mediante la unión y la neutralización de las citocinas inflamatorias. La mayoría de los ensayos clínicos y las series de casos que estudian el suero autólogo sugieren que puede ser eficaz en la gestión de la ESO (enfermedad de la superficie ocular) secundaria a la EOS (enfermedad de ojo seco), probablemente debido a

sus funciones antiinflamatorias, epiteliotróficas y neurotróficas, que mejoran los signos y síntomas en unas pocas semanas. (Juan Vicente Cienfuentes, 2017)

La aplicación de suero autólogo supera la terapia sustitutiva con lágrimas artificiales (Noble, Loh, & Mclennan, 2004). En estudios comparativos realizados con cultivos de células epiteliales, se ha visto que el suero preserva la integridad de las membranas celulares y aumenta los niveles de ATP intracelular más que las lágrimas artificiales (Poon & Geerling, 2001).

En estudios previos de experimentación se ha demostrado que, tanto el nivel intracelular de ATP como la estabilidad de las membranas son índices de viabilidad celular. De igual forma se ha mostrado un mayor efecto sobre la proliferación celular que el obtenido con las lágrimas artificiales; además, incrementa la trascrición de RNA para el Factor de Crecimiento Neuronal, así como los receptores del factor de crecimiento transformante beta.

En un estudio de Nivel 3, el suero autólogo mejoró los síntomas del ojo seco en 10 días en aproximadamente el 60 % de los pacientes y en dos meses en el 79 % de los pacientes. Este efecto se mantuvo durante un seguimiento de 12 meses utilizando diversos cuestionarios sobre los síntomas. (Juan Vicente Cienfuentes, 2017)

Estudios prospectivos y comparativos de cohortes demostraron que el suero autólogo era menos eficaz en pacientes que fueron clasificados históricamente con síndrome de Sjögren secundario en comparación con el primario y que era más probable que reapareciera la ESO crónica que la aguda tras la interrupción del suero autólogo.

En resumen, el suero autólogo contiene factores epiteliotróficos específicos como EGF, NGF y otros, además de una elevada concentración de proteínas como albúmina y fibronectina. Aunque el tratamiento requiere muchos recursos, presenta pocas complicaciones, pero la ESO puede reaparecer tras el cese del tratamiento.

### **Preparación del suero autólogo**

El suero autólogo es un derivado del plasma sanguíneo con múltiples componentes, así mismo es un fluido corporal el cual puede ser medio de transmisión de enfermedades altamente contagiosas. Es importante la realización de pruebas de despistaje, entre ellas se incluyen Virus de hepatitis B y C, sífilis y el virus de inmunodeficiencia humana VIH. Dichas

pruebas serológicas son recomendadas como medida de seguridad para la extracción y elaboración del colirio. (Juan Vicente Cienfuentes, 2017)

Se consideran contraindicaciones para la donación de sangre para producto autólogo. (Juan Vicente Cienfuentes, 2017)

- *Enfermedad cardiovascular o cerebrovascular significativa.* La isquemia cerebral, la hemorragia intracerebral (HIC) y la hemorragia subaracnoidea (HS).
- *Anemia.* Valores menores a (hemoglobina < 11g/dl) (Hematocrito <33%)
- *Infección bacteriana activa.* Queratitis o conjuntivitis bacterianas o virales no tratadas.
- *Marcadores virales positivos.* (HBV, HCV, HIV, sífilis).
- *Ciertos medicamentos antihipertensivos.*  $\beta$ - bloqueadores e inhibidores de la enzima de angiotensina
- *Condiciones fisiológicas.* Embarazo, lactancia, menores de edad, difícil acceso a punción.

La extracción de sangre se realiza en la fosa antecubital del brazo con vacutainer, bajo condiciones de asepsia. Se ha reportado que la extracción se realiza principalmente en tubos con gelosa y sin anticoagulante. La extracción de sangre recomendada según la evidencia científica (Oxford 1A) son 200mL.

El proceso de coagulación en la elaboración del suero es importante ya que se hace uso directamente de la parte plasmática la cual es enriquecida con los factores, derivados de las células blancas y plaquetas.

Con un grado Oxford de evidencia 1A se demuestra que el periodo de coagulación sanguínea recomendado para la elaboración de suero autólogo, debe ser igual a 2 horas a (18°-25°C). Este tiempo de coagulación varía según los autores, hay quienes centrifugan la muestra directamente mientras que otros esperan hasta dos días (Noble, Loh, & Mclellan, 2004). Estudios experimentales realizados en cultivos celulares, reportan que un mayor tiempo de coagulación está relacionada con un mayor efecto del suero autólogo sobre la migración y

diferenciación de las células epiteliales, recomendando, un tiempo de coagulación de al menos dos horas (Liu, Hartwig, & Harloff). Estos mismos autores encuentran una mayor concentración de todos los factores examinados, siendo significativos para EGF, TGF- $\beta$  cuando la sangre se dejó en reposo más de dos horas. A mayor tiempo de coagulación, mayor cantidad de plaquetas son activadas para liberar factores de crecimiento celular.

Posterior a ello se procede a la centrifugación a (239-ciclos) por diez minutos; este procedimiento se establece para obtener una concentración de suero al 100% y sin dilución. La elección del sistema de centrifugación es importante, para obtener un volumen sérico adecuado, combinado con un concentrado plaquetario óptimo; Sin embargo, cabe resaltar que los procesos no funcionan de la misma manera, debido a diversos factores como el tamaño del rotor, el tiempo de centrifugación y la concentración de factores de crecimiento. La velocidad de centrifugación de 3000 rpm durante 15 minutos, representa la más alta evidencia científica 1A, con alto grado de recomendación.

Algunos autores centrifugan durante 5 minutos a 1500 rpm, otros centrifugan durante 10 minutos a 5.000 rpm (Jiménez & Villaverde), Otros centrifugan a 3.000 rpm durante 15 minutos (Geerling & McLennan, 2004) mientras que otros centrifugan a 1.500 rpm durante una hora (Ricci & Clive, 2005).

Una vez terminado el proceso de centrifugación, se procede a separar el plasma obtenido, esta extracción se realiza en condiciones estériles. Muchas diluciones han sido descritas por diversos autores; las diluciones son usadas como medios o vehículos para facilitar la posología, conservar ciertos factores de crecimiento además que son libres de preservantes artificiales. El diluyente más usado es el NaCl 0.9% también conocida como solución salina normal, siendo este el diluyente más recomendado sin mostrar reacciones adversas u efectos de toxicidad, en el momento del almacenamiento y la dispensación.

La dilución del suero debe ser realizada a un 50% sobre una alícuota de 5cc (Juan Vicente Cienfuentes, 2017). Otros autores recomiendan diluciones desde 20, 50 y 100%.

Existe gran variabilidad en la bibliografía sobre la utilización o no de filtros. La mayoría de los autores no utilizan filtros, sin embargo, otros sí recomiendan el uso de estos filtros para separar del suero autólogo restos de fibrina que parecen reducir los efectos de éste (Robert

Fox, 1984). La utilización de filtros conlleva ventajas importantes como eliminar restos o partículas que estén presentes en el suero y además por el tamaño del poro (0,22  $\mu\text{m}$ ) estos filtros añaden un efecto esterilizante no dejando pasar microorganismos como bacterias. Por otro lado, estos filtros pueden retener moléculas alterando la composición de este suero, se recomiendan los filtros Durapore o Millipore express.

Aunque la contaminación del suero autólogo es frecuente tras un uso prolongado (30 días) de los goteros, son poco frecuentes las complicaciones a consecuencia de la contaminación. (Lyndon Jones ., L., 2017) . Por consenso de autores se sugiere realizar análisis microbiológicos que comprueben o descarten la contaminación del suero, los medios más recomendados para el cultivo son el agar sangre, agar chocolate o tioglicato. (Juan Vicente Cienfuentes, 2017)

La correcta utilización del preparado hace que disminuya considerablemente el riesgo de contaminación. Aunque la contaminación de la muestra se puede producir en cualquier momento de la preparación, lo más común es que ésta se produzca por mala manipulación por parte del paciente, de ahí que frecuentemente estas muestras se contaminen sobre todo con *S. Epidermidis*. Algunos autores utilizan el suero autólogo acompañado de antibióticos como cloranfenicol al 0,5% (Poon & Geerling, 2001), sin embargo, otros como afirman que el uso de antibióticos reduce los efectos sobre el epitelio del suero autólogo (Nakamura & Nishida, 1993).

Después del análisis microbiológico se recomienda según máxima evidencia almacenar el suero autólogo a temperaturas de  $-30^{\circ}\text{C}$  mostrando óptima conservación del mismo durante 6 meses o  $-20^{\circ}\text{C}$  con conservación del mismo durante 3 meses. Es importante que el colirio esté en la nevera y protegido de la luz ya que algunos de los componentes del suero, como la vitamina A, se degradan fácilmente con la luz.

La posología se mantiene en un consenso de 6 aplicaciones al día durante periodos que pueden oscilar de 1 a 2 semanas y otros incluso los 3 meses, estos periodos se hacen dependientes directamente la gravedad del caso y del tipo de patología a tratar.

### **Insulina tópica**

La insulina es una hormona peptídica endocrina, producida por las células  $\beta$  del páncreas que se une a los receptores de la membrana plasmática de las células para objetar una respuesta anabólica.

La diabetes mellitus (DM) es uno de los principales factores de riesgo responsables de enfermedades del globo ocular (Moss & Klein). La hiperglicemia crónica induce epitelopatía corneal, daño neural y reducción de las lágrimas. El estrés oxidativo y el mediador inflamatorio juegan un papel clave en el desarrollo de estas alteraciones, alterando las vías de señalización y el aparato secretor de las glándulas lagrimales (Rocha & Saad, 2000). Todos estos eventos contribuyen al daño tisular, promueven un microambiente inflamatorio que retrasa o impide la cicatrización de las lesiones en la superficie de la córnea y la glándula lagrimal, lo que resulta en el síndrome de ojo seco (Cassia & Barreto).

La cornea a diferencia de otros tejidos posee una captación de glucosa independiente de la insulina, y mediado por el transportador GLUT 1. En condiciones donde aumenta la demanda metabólica, como después de una herida, el epitelio corneal responde aumentando el número de transportadores GLUT1 para proporcionar suficiente energía para la proliferación, migración y supervivencia.

La insulina tópica se ha limitado al manejo de defectos epiteliales persistentes. Su mecanismo no es completamente conocido, pero teniendo en cuenta la fisiología se concluye que este dado por la interacción adecuada con las proteínas de unión, con los receptores transmembrana y vesículas intracelulares que contienen los transportadores de insulina. La insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina se encuentran en los queratocitos y en las células epiteliales en abundante cantidad, así como también ha sido encontrada en la película lagrimal y en menor proporción en el humor acuoso.

El uso de insulina en el tratamiento de lesiones corneales se describió por primera vez en 1945. Dicho estudio estuvo conformado por 5 casos heterogéneos (no se especificaba si los pacientes sufrían o no diabetes), en uno de ellos la insulina se administró mediante colirio (sin detallarse la concentración ni la dosis empleada), en cuatro casos se utilizó vía sistémica, observándose una evolución positiva en todos los pacientes.

La insulina puede prepararse a dosis de 0.1 hasta 0.5 UI/ml. En el campo de la oftalmología su uso está empezando a establecerse. Pacientes con defectos de córnea permanente de distinta etiología (traumática, cáustica, infecciosa y otras) que son refractarios a terapia convencional son puestos en tratamiento con colirios de insulina de 1UI/ ml., normalmente cuatro veces al día.

## 7. Hipótesis de investigación

La insulina tópica *podría* tener la misma efectividad que el suero autólogo en el tratamiento del ojo seco moderado a severo en los pacientes atendidos en el Centro Nacional de Oftalmología en el período de octubre a diciembre 2022 y con un menor costo, menor tiempo de elaboración y menor incomodidad por parte del paciente.

## **8. Diseño metológico**

### **8.1 Tipo de estudio**

Según el método de investigación se trata de un estudio observacional, cuasiexperimental. Según el nivel inicial de conocimientos el tipo de estudio es descriptivo (Piura 2012). De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es prospectivo, por el período y secuencia del estudio es longitudinal. De acuerdo a la clasificación de Hernández, Fernández, Baptista 2006, el tipo de estudio es correlacional y según el análisis y alcance de los resultados se trata de un estudio analítico predictivo (Canales, Alvarado y Pineda 1996).

### **8.2 Área de Estudio**

El área de estudio fue el servicio de primera vez del Centro Nacional de oftalmología, ubicado en Managua Nicaragua en el Barrio Bóer, contiguo al INSS central.

### **8.3 Universo y muestra**

Para el desarrollo de la presente investigación y por sus características particulares, el universo o población objeto de estudio está representado por todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión de la presente investigación. Este fue constituido por 30 pacientes (60 ojos) que fueron atendidos en el Centro Nacional de oftalmología, en Managua – Nicaragua, en el período comprendido entre Enero y Marzo 2023. Se estudiaron 30 pacientes (60 ojos) que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se seleccionó la muestra por un tipo de muestreo probabilístico, aleatorizado, doble ciego y se asignaron a sus grupos correspondientes, los cuales quedaron distribuidos de la siguiente manera:

Grupo A	Pacientes con ojo seco tratados con suero autólogo	15 pacientes (30 ojos)
Grupo B	Pacientes con ojo seco tratados con insulina tópica	15 pacientes (30 ojos)

### **8.3.1 Criterios de inclusión y exclusión**

#### **Inclusión**

- Mayores de 20 años
- Test de Shirmer  $\leq 10$
- Test de OSDI  $\geq 23$
- Fondo de ojo sin alteraciones
- Agudeza visual  $\leq 20/200$
- Pacientes que firmaron el consentimiento informado
- Pacientes que acudieron a todas las citas

#### **Exclusión**

- Infección activa ocular
- Anormalidades de los párpados
- Pacientes con enfermedades transmisibles positivas (VIH, Hepatitis B o C, Sífilis)
- Pacientes con enfermedades cerebro o cardiovasculares
- Pacientes que estén utilizando antihistamínicos o antidepresivo

### 8.4 Matriz de Operacionalización de Variables (MOVI)

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Subvariables, o Dimensiones	Variable Operativa o Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información			Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
				Encuesta	Cuasi experimento	Ficha de recolección de datos		
<b>Objetivo 1.</b> Describir las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.	características socio-demográficas de los pacientes en estudio.	1.1 Sexo.	1.1.1 Género al que pertenece el paciente	X			Cualitativa nominal (dicotómica)	1= femenino 2= masculino
		1.2. Edad	1.2.1 Edad de vida, en años, que tiene el paciente	X			Cuantitativa discreta	1= 20 - 40 2= 41 – 60 3= 61 a más.
		1.3. Procedencia	1.3.1 Lugar de Nicaragua, cual es originario el paciente	X			Cualitativa nominal	1 = Urbana 2 = Rural
		1.4. Ocupación	1.4.1 Oficio o trabajo al cual se dedica el paciente	X			Cualitativa nominal	3. 1 = Trabajo en oficina 2 = Trabajo en casa 3 = Trabajo en la calle o el campo
<b>Objetivo 2.</b> Identificar las características clínicas y las comorbilidades	1. Características clínicas	1.1 Test de Shirmer		X		X	Cualitativa nominal	
		1.2 Agudeza visual		X		X	Cualitativa nominal dicotómica	1=20/20- 2'/40 2=20/50– 20/80 3=20/100- 20/200

en los pacientes en estudio		1.3 Test de OSDI		X		X	Cualitativa ordinal	
	1. Comorbilidades	1.1 DM		X			Dicotómicas	1= Si 2= No
		1.2 HTA		X			Dicotómicas	1= Si 2= No
		1.3 Artritis		X			Dicotómicas	1= Si 2= No
		1.4 Enfermedades cardiovasculares		X			Dicotómicas	1= Si 2= No
		1.5 Enfermedades trasmisibles (VIH, Hepatitis B y C, Sífilis)		X			Dicotómicas	1= Si 2= No
		1.6 Anemia		X		Dicotómicas	1= Si 2= No	
<b>Objetivo 3.</b> Establecer relaciones de correlación entre el test de Shirmer, test de OSDI y agudeza visual	1. Test de Shirmer		Idem	X		X	Cuantitativa discreta	
	2. Test de OSDI		Idem	X		X	Cuantitativa discreta	
	3. Agudeza visual		Idem	X		X	Cualitativa nominal	



## **8.5 Métodos, Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos e Información**

La presente investigación se adhiere al paradigma socio-crítico. De acuerdo a esta postura, todo conocimiento depende de las prácticas de la época y de la experiencia. No existe, de este modo, una teoría pura que pueda sostenerse a lo largo de la historia. Por extensión, el conocimiento sistematizado y la ciencia se desarrollan de acuerdo a los cambios de la vida social. La praxis, de esta forma, se vincula a la organización del conocimiento científico que existe en un momento histórico determinado. A partir de estos razonamientos, la teoría crítica presta especial atención al contexto de la sociedad (Pérez Porto, 2014).

En cuanto al enfoque de la presente investigación, por el uso de datos y análisis de la información tanto cuantitativa como cualitativa, así como por su integración y discusión holística-sistémica de diversos métodos y técnicas cuali-cuantitativas de investigación, esta investigación se realiza mediante la aplicación del enfoque filosófico mixto de investigación (Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, P., 2014).

A partir de la integración metodológica antes descrita, en el presente estudio se aplicaron las siguientes técnicas cuantitativas y cualitativas de investigación.

### **8.5.1 Técnicas cuantitativas de investigación**

#### Técnicas descriptivas

1. Las estadísticas descriptivas para variables de categorías (nominales u ordinales).
2. Las estadísticas descriptivas para variables numéricas. IC=95% para variables discretas o continuas.
3. Gráficos para variables dicotómicas, individuales o en serie.
4. El análisis de frecuencia por medio del análisis de contingencia.

## Técnicas de asociación

1. U de Mann-Whitney
2. T-Student
3. Wilcoxon

## Técnicas de causa-efecto

- ✓ Análisis de varianza o prueba de Fisher. El eje de causalidad está determinado por las variables de categoría en dos tipos: grupo de pacientes tratados con suero autólogo, grupo de pacientes tratados con insulina tópica. Los efectos fueron dados por el test de shirmer, test de OSDI y agudeza visual de los pacientes en estudio
- ✓ Prueba LSD de Fisher con  $\alpha=0.05$

### **8.5.2 Técnicas cualitativas de investigación**

- 1) Encuesta
- 2) Ficha de recolección de datos

### **8.6 Procedimientos para la Recolección de Datos e Información**

La fuente de información fue primaria, se elaboró una encuesta la cual se realizó de forma directa a cada paciente en la primera fase del estudio, donde se recogió datos como características sociodemográficas, comorbilidades, así como también los valores iniciales de las pruebas de efecto. También se elaboró una ficha de recolección la cual se utilizó en una segunda fase para obtener los resultados finales de las pruebas de efecto. Un residente de oftalmología realizó dichos procedimientos.

Los análisis estadísticos descriptivos, de asociación y de causa-efecto, fueron realizados según el compromiso definido en los objetivos específicos de la presente investigación, de acuerdo a los procedimientos descritos por (Pedroza P., M.E. y Dicovski R., L.M. , 2006). Las técnicas cualitativas de investigación implementadas fueron las siguientes: Encuesta, observación clínica, análisis de contenido (Álvarez, 2020).

En un primer encuentro se realizaron las pruebas AV, Test shirmer, Test OSDI por parte de la investigadora a cada uno de los pacientes con diagnóstico de ojo seco. Una vez se obtuvieron los resultados de dichas pruebas, se escogieron aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión para ser parte del estudio, se les explicó en que consistía dicho estudio y los que deseaban participar en éste de forma voluntaria firmaron el consentimiento informado. Se seleccionaron de forma aleatoria los grupos de tratamiento, al primer paciente se le asignó al grupo de suero autólogo, el segundo paciente al grupo de insulina tópica y así sucesivamente. Esta técnica constituyó de hecho una intervención médica, dando el carácter de cuasi-experimento a la investigación.

Los pacientes del grupo de suero autólogo se citaron 3 días después del llenado de la encuesta para la toma de las muestras y preparación del suero autólogo.

Preparación del suero autólogo: Se realizó la toma de muestra en el área de laboratorio de nuestra institución CENAO, a cada paciente se le extrajo 20 ml de sangre (4 jeringas de 5cc), de la fosa antecubital, la sangre se colocó en tubos de ensayo y se dejó reposar por 2 horas aproximadamente. Luego se procedió a centrifugar la muestra a 5.000 revoluciones por minuto, una vez centrifugada, se procedió a la preparación del colirio, en un cuarto con medidas de asepsia, se extrajeron 1 ml de suero autólogo y 4 ml de solución salina normal 0.9% ambas se colocaron en frascos estériles previamente identificados con los datos del paciente y la fecha de la toma, para una concentración del suero autólogo del 20%, los colirios se colocaron en refrigeración, hasta el día de la entrega a los pacientes.

Preparación de la insulina tópica: En un cuarto con previas medidas de asepsia, se procedió a colocar 10 ml de Solución salina normal 0.9% en los frascos estériles previamente

rotulados, luego se extrajo 0.1 ml de solución y se agregó 0.1 ml de insulina, para una concentración de 1UI/ml, posterior a ellos se colocaron en refrigeración hasta la entrega al paciente.

Los pacientes de ambos grupos se citaron 5 días posterior a la primera visita para hacer la entrega del colirio y recomendaciones generales. Se les orientó la frecuencia de administración 4 veces al día y que debían mantener el colirio en refrigeración. Luego se citaron semanalmente para hacer cambio de colirio y valorar efectos adversos, última cita a los 21 días para control de las pruebas de efecto mediante una ficha de recolección.

### **8.6.1 Consideraciones Bioéticas del Ensayo**

Como todo Ensayo Biomédico, se mantuvo el criterio del respeto a la dignidad y protección de los derechos y bienestar de los pacientes. Por tanto, a fin de garantizar los aspectos éticos de esta investigación biomédica, se solicitó al Comité de Bioética del Centro nacional de oftalmología, la aprobación del presente protocolo.

Como parte del proceso de selección de los pacientes, se les explicó el “consentimiento informado” a cada uno de ellos, a sus familiares o a ambos, a fin de lograr su aceptación para ser parte integral del presente Ensayo Biomédico.

La investigadora, antes de realizar el cuestionario, se les dio a leer y explicó sobre el estudio a través del consentimiento informado, para la participación en dicho estudio, en donde cada paciente decidió libremente participar o no en el estudio, si la respuesta fue afirmativa se le realizó el cuestionario y cada dato fue manejado con la mayor discreción posible y sin publicaciones de nombres e información, si la respuesta fue negativa, no se le obligó a participar en el estudio.

## **8.7 Plan de Tabulación y Análisis Estadístico**

### **8.7.1 Plan de tabulación**

Para responder al objetivo específico número 1, de tipo descriptivo, se presentan los cuadros de salida con el análisis de frecuencia de las variables. Las variables analizadas individualmente o presentadas en cuadros y gráficos, son las siguientes: edad, sexo, procedencia y ocupación

Para responder al objetivo específico número 2, de tipo descriptivo, se presentan los cuadros de salida con el análisis de frecuencia de las variables. Las variables analizadas individualmente o presentadas en cuadros y gráficos, son comorbilidades y características clínicas de los pacientes.

Para responder al objetivo específico número 3, de asociación y correlación se realizaron los análisis de contingencia correspondientes, según la naturaleza y calidad de las variables. Los cuadros de salida especifican el nivel de significancia y los gráficos el valor medio obtenido con las pruebas de U de Mann-Whitney, T-Student y Wilcoxon.

Para responder al objetivo específico número 4, sobre relación de causalidad, se realizaron los análisis de varianzas no paramétricos correspondientes, según la naturaleza y calidad de las variables. Las variables que definieron la relación de causa-efecto fueron un grupo de pacientes tratados con suero autolólogo, y el grupo de pacientes tratados con insulina tópica. Los efectos fueron dados por Test de OSDI, test de shirmer, agudeza visual.

### **8.7.2 Plan de análisis estadístico**

Después de recolectar los datos, fueron elaboradas diferentes bases de datos en el programa estadísticos SPSS (versión 22) y Excell Office 2019.

De acuerdo a la naturaleza de cada una de las variables (cuantitativas o cualitativas) y guiados por el compromiso definido en cada uno de los objetivos específicos, se realizaron los análisis descriptivos siguientes: Para variables nominales transformadas en categorías se realizó análisis de frecuencia. Para variables numéricas (continuas o discretas) se realizaron las

estadísticas descriptivas, enfatizando en el intervalo de confianza (**IC al 95 %**) para variables numéricas. Se elaboraron gráficos del tipo: a) pastel de manera univariadas, para variables de categorías en un mismo plano cartesiano; b) gráfico de cajas y bigotes, que describieran en forma clara y sintética, la respuesta de las variables numéricas, discretas o continuas.

Se realizaron los análisis de contingencia para examinar la asociación entre variables, con categorías pertinentes, a las que se pudo aplicar las pruebas de U de Mann-Whitney, T-Student y Wilcoxon, las cuales permiten demostrar la correlación entre variables de categorías, mediante la comparación de la probabilidad aleatoria del suceso y el nivel de significancia pre-establecido para la prueba entre ambos factores, de manera que, cuando  $p \leq 0.05$  se rechazó la hipótesis nula planteada de  $\rho=0$ .

De acuerdo a la demanda definida en los objetivos específicos, para estudios analíticos de causa-efecto, se realizó la prueba T-Student y el test de Fisher LSD, para evidenciar la existencia o no de diferencias significativas entre las muestras independientes. Se realizó la prueba de LSD de Fisher para determinar la eficacia del tratamiento de las terapias aplicadas; se consideraron estadísticamente significativos valores de  $p \leq 0.05$ . Se aplicaron contrastes ortogonales a los grupos que resultaron más eficaces. Los análisis estadísticos antes referidos, se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos por (Pedroza P., M.E. y Dicovski R., L.M. , 2006).

## 9. RESULTADOS

La distribución por grupo resultó de la siguiente manera:

- Suero autólogo: 17 pacientes con un total de 34 ojos. Del total de pacientes no finalizaron el estudio 2 (4 ojos) cuya causa de abandono fue la presencia de conjuntivitis en 1 caso (Paciente decidió no continuar el tratamiento) y no presentarse a revisión en 1 caso. Por tanto, para el estudio estadístico este grupo contó con 15 pacientes, 30 ojos, de estos 30 ojos no se reportó efectos adversos como dolor u ojo rojo.
- Insulina tópica: 17 pacientes, 36 ojos, de los cuales 2 pacientes (4 ojos) no se presentaron a revisión. Por tanto, para el estudio se incluyeron 15 pacientes, 30 ojos. No se reportó efectos adversos como ojo rojo, conjuntivitis o dolor.

### 9.1 Características sociodemográficas de los pacientes en estudio

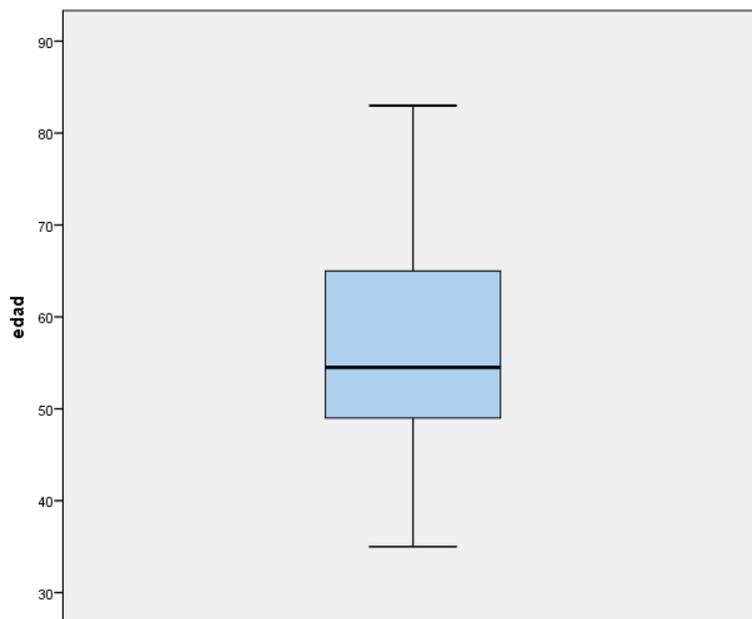
La media de edad en el grupo de Suero autólogo fue de 56.47, el cual está representando por el **IC95%: L.I. = 52.01 y L.S.= 60.93** (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) rango comprendido entre los 35 y 83 años.

TABLA 1 EDAD DE LOS PACIENTES

Descriptivos				
			Estadístico	Error típ.
Edad en años	Media		56.47	1.111
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	52.01	
		Límite superior	60.93	

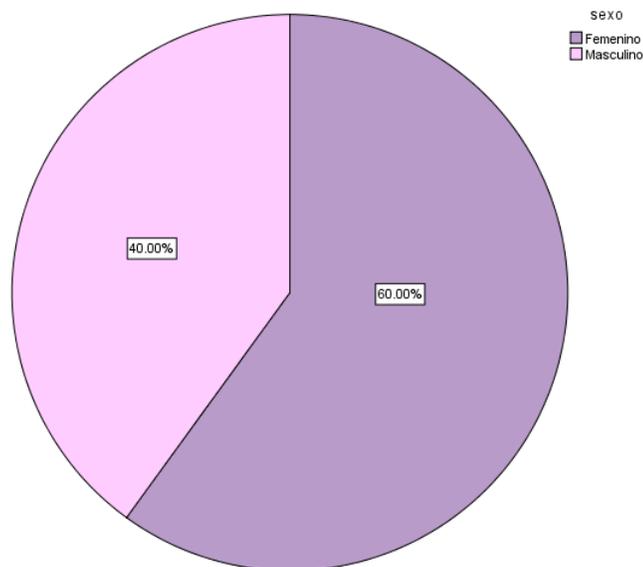
El gráfico de caja y bigotes de los pacientes tratados con suero autólogo, permite interpretar un rango intercuartílico (Q3 - Q1) que acumula el 50 % centrado de la edad de los pacientes, entre los 48.75 y 65.25 años. En el Q1 se acumula el 25% de los más jóvenes por debajo de 48.75 años y en el Q3 se acumula el 25% de los más pacientes de mayor edad por encima de 65.25 años de edad (ver ilustración 1)

ILUSTRACIÓN 1 EDAD DE LOS PACIENTES



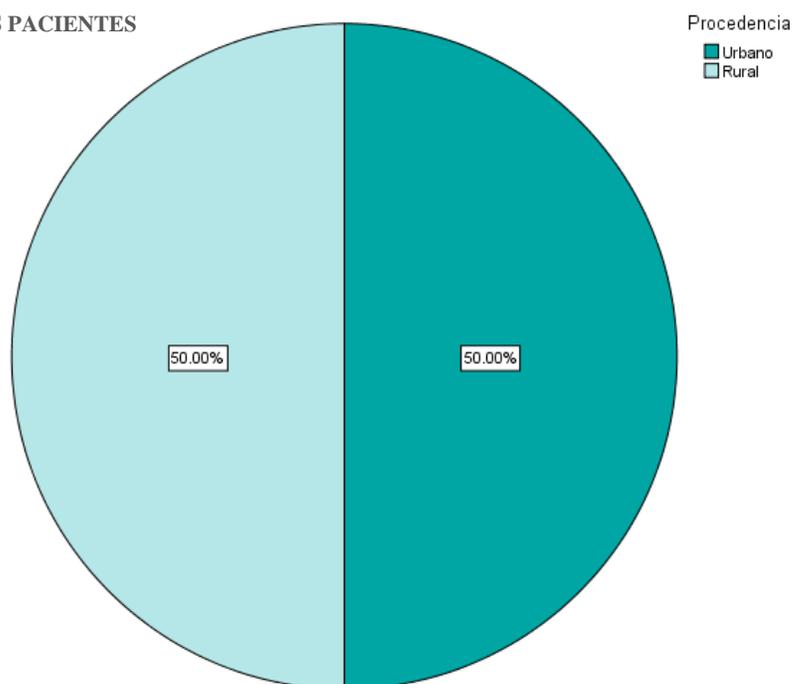
En relación al sexo en ambos grupos el 60% fueron mujeres y 40% hombres. (ver ilustración 2)

ILUSTRACIÓN 2 SEXO DE LOS PACIENTES



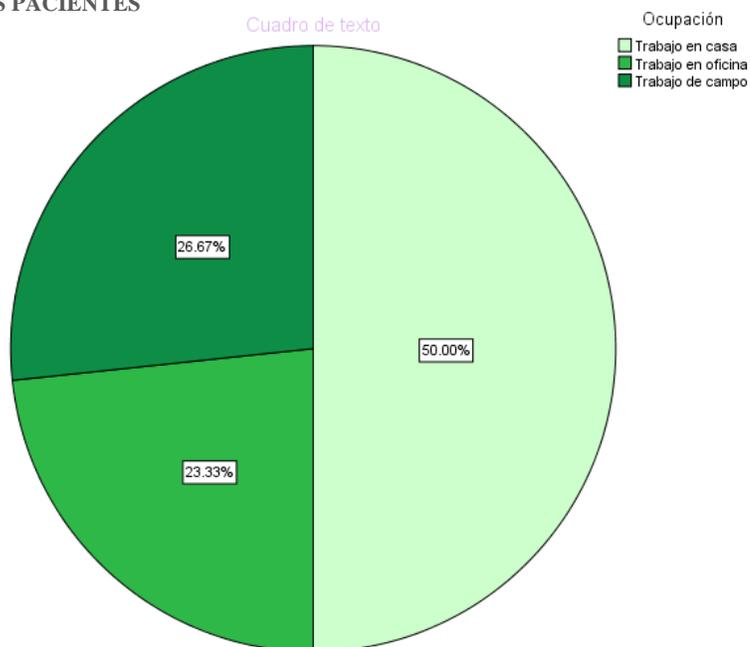
En relación a procedencia, 50% eran de procedencia urbana y 50% rural. (Ver ilustración 3)

ILUSTRACIÓN 3 PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES



En relación al tipo de trabajo se clasificaron en 3 valores: En casa (Ama de casa) En oficina (Trabajos en los que el paciente pasa mucho tiempo sentado, usando un ordenador, con papeles, se incluyeron: secretario, profesor, contador) En campo (Oficios en los cuales el paciente esta más expuesto al ambiente, sol, viento, polvo. Se incluyeron: Albañil, agricultor, comerciante, carpintero). 50% trabajan en casa, 26.67% en campo y un 23.33% en oficina. (ver ilustración 4)

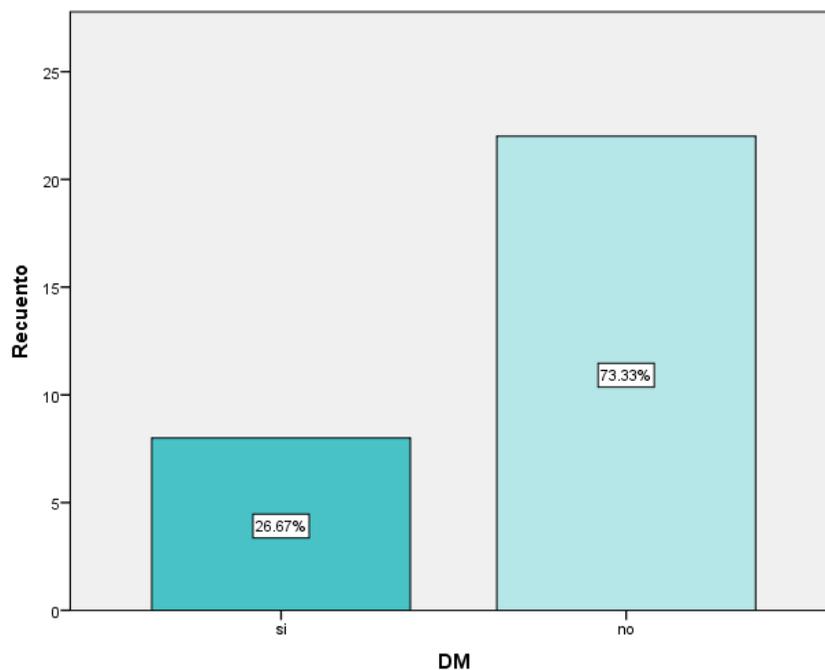
ILUSTRACIÓN 4 TIPO DE TRABAJO DE LOS PACIENTES



## 9.2 Características clínicas y comorbilidades de los pacientes en estudio

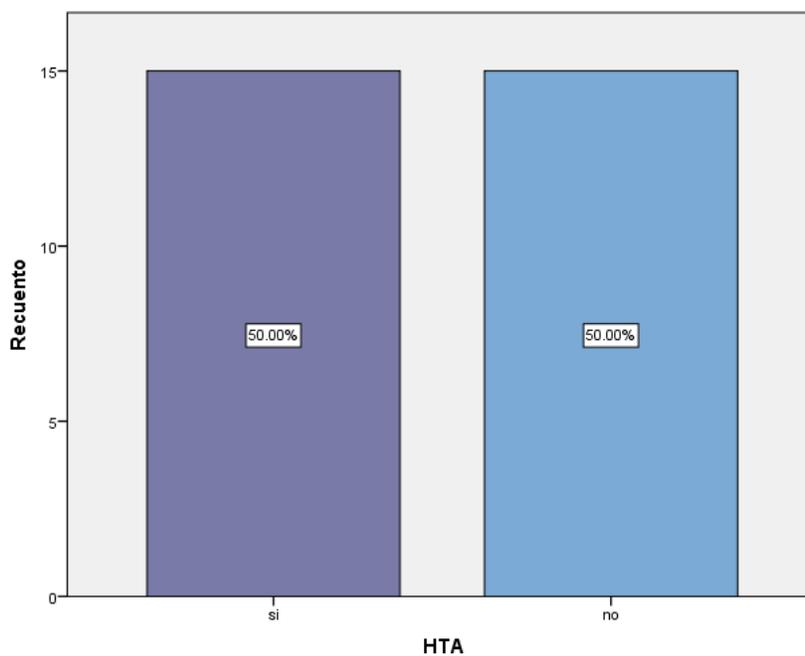
Con respecto a la presencia de comorbilidades 73.33% eran diabéticos (ver ilustración 5)

ILUSTRACIÓN 5 DIABETES MELLITUS EN LOS PACIENTES



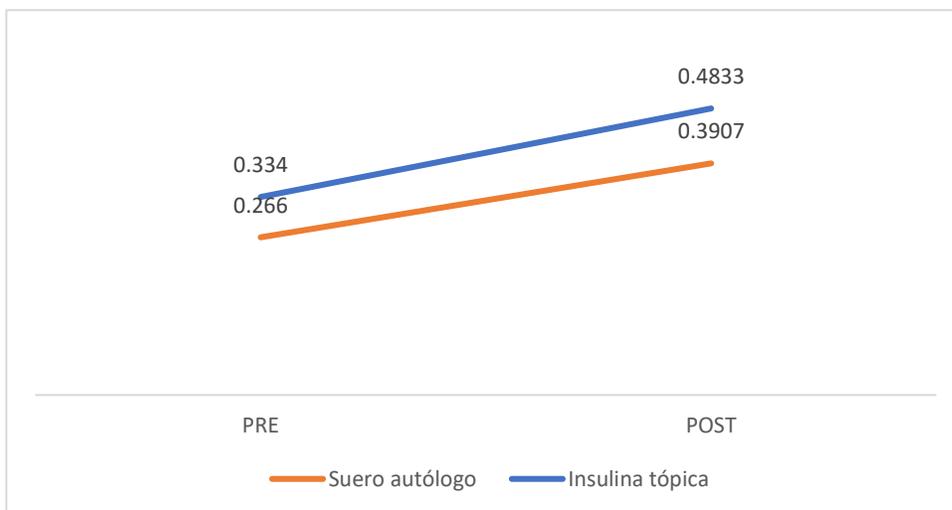
Se destacó también que el 50% de la población era hipertensa. (ver ilustración 6)

ILUSTRACIÓN 6 HTA EN LOS PACIENTES



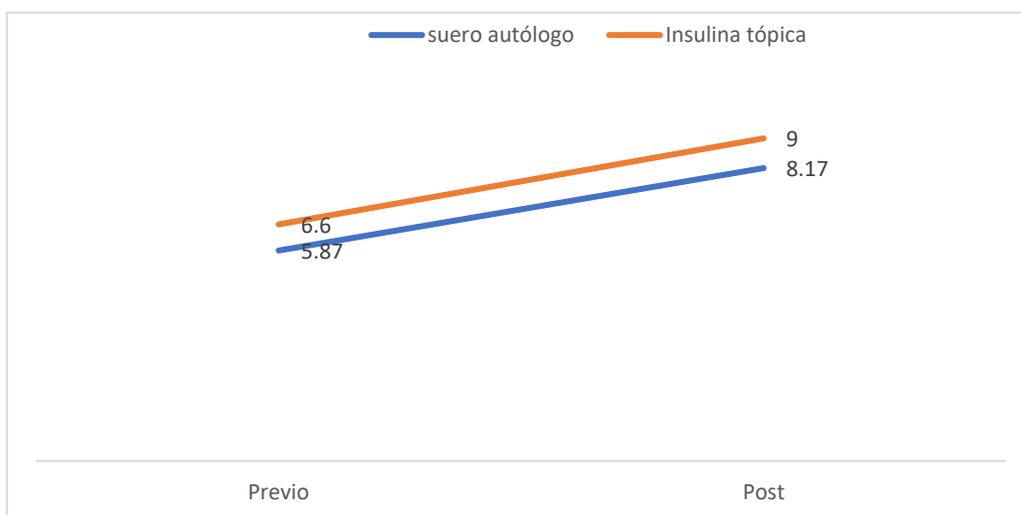
En la figura 7 Se observa la agudeza visual de los pacientes previo y posterior al tratamiento. (ver ilustración 7)

**ILUSTRACIÓN 7 AGUDEZA VISUAL DE LOS PACIENTES**



En cuanto a la prueba de Shirmer el valor medio del grupo de Suero autólogo previo al tratamiento fue de 5.87 y posterior al tratamiento 8.13. En el grupo de Insulina tópica el valor previo fue de 6.60 y posterior al tratamiento 9. (ver ilustración 8)

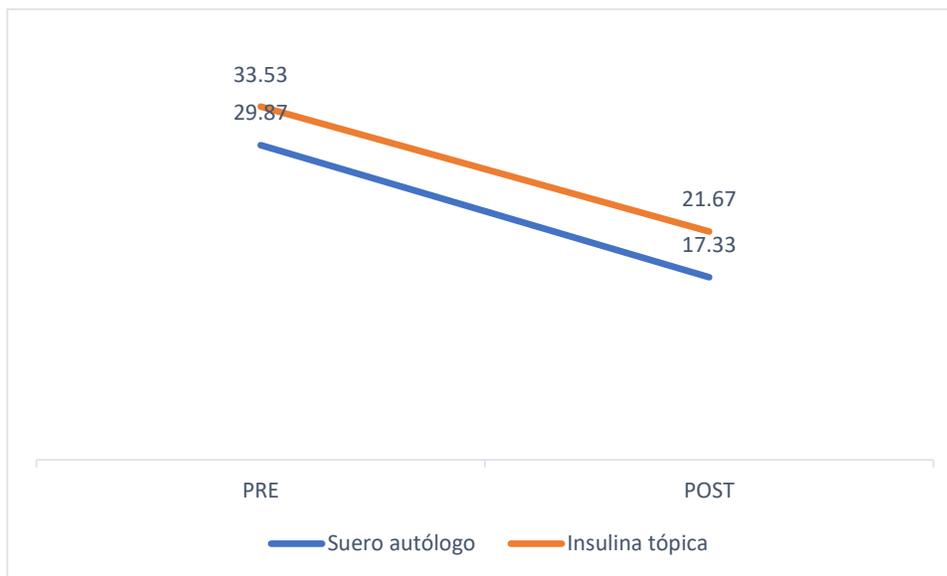
**ILUSTRACIÓN 8 TEST DE SHIRMER EN LOS PACIENTES**



Resultados del test de OSDI del grupo de pacientes tratados con suero autólogo.

En cuanto al puntaje final del Test de OSDI el valor medio del grupo de Suero autólogo previo al tratamiento fue de 29.87 y posterior al tratamiento 17.33. En el grupo de Insulina tópica el valor previo fue de 33.53 y posterior al tratamiento 21.67. (ver ilustración 9)

ILUSTRACIÓN 9 TEST DE OSDI EN LOS PACIENTES



### 9.3 Relaciones de Correlación entre test de OSDI y test de shirmer y Agudeza visual.

La prueba de *Wilconson*, realizada para Agudeza visual en el grupo de Insulina tópica pre y postratamiento, aportó las evidencias estadísticas de una asociación significativa, con valor de  $p = 0.001$ . En este contexto, rechazamos la hipótesis nula, es decir los resultados de AV en el grupo de pacientes tratados con Insulina tópica pre y postratamiento fueron diferentes. (ver tabla 2)

TABLA 2 SIGNIFICANCIA AV PRE Y POSTRATAMIENTO EN EL GRUPO DE INSULINA TÓPICA

Z	P
- 3.307	0.001

La prueba de *Wilconson*, realizada para Agudeza visual en el grupo de Suero autólogo pre y postratamiento, aportó las evidencias estadísticas de una asociación significativa, con valor de  $p = 0.001$ . En este contexto, rechazamos la hipótesis nula, es decir los resultados de AV en el grupo de pacientes tratados con suero autólogo pre y postratamiento fueron diferentes. (Ver tabla 3)

TABLA 3 SIGNIFICANCIA DE AV PRE Y POSTRATAMIENTO EN EL GRUPO DE SUERO AUTÓLOGO

Z	P
- 3.308	0.001

La prueba de *Wilconson*, realizada para Test de OSDI en el grupo de Insulina tópica pre y postratamiento, aportó las evidencias estadísticas de una asociación significativa, con valor de  $p = 0.001$ . En este contexto, rechazamos la hipótesis nula, es decir los resultados de test de OSDI en el grupo de pacientes tratados con Insulina tópica pre y postratamiento fueron diferentes. (Ver tabla 4)

**TABLA 4 SIGNIFICANCIA DEL TEST DE OSDI PRE Y POSTRATAMIENTO CON INSULINA TÓPICA**

Z	P
- 3.416	0.001

La prueba de *Wilconson*, realizada para Test de OSDI en el grupo de suero autólogo pre y postratamiento, aportó las evidencias estadísticas de una asociación significativa, con valor de  $p = 0.001$ . En este contexto, rechazamos la hipótesis nula, es decir los resultados de test de OSDI en el grupo de pacientes tratados con suero autólogo pre y postratamiento fueron diferentes. (Ver tabla 5)

**TABLA 5 SIGNIFICANCIA DEL TEST DE OSDI PRE Y POSTRATAMIENTO CON SUERO AUTÓLOGO**

Z	P
- 3.450	0.001

La prueba de *Wilconson*, realizada para Test de shirmer en el grupo de Insulina tópica pre y postratamiento, aportó las evidencias estadísticas de una asociación significativa, con valor de  $p = 0.000$ . En este contexto, rechazamos la hipótesis nula, es decir los resultados de test de OSDI en el grupo de pacientes tratados con Insulina tópica pre y postratamiento fueron diferentes. (Ver tabla 6)

TABLA 6 SIGNIFICANCIA DEL TEST DE SHIRMER PRE Y POSTRATAMIENTO CON INSULINA TÓPICA

Z	P
- 3.482	0.000

La prueba de *Wilconson*, realizada para Test de shirmer en el grupo de Suero autólogo pre y postratamiento, aportó las evidencias estadísticas de una asociación significativa, con valor de  $p = 0.000$ . En este contexto, rechazamos la hipótesis nula, es decir los resultados de test de shirmer en el grupo de pacientes tratados con Suero autólogo pre y postratamiento fueron diferentes. (Ver tabla 7)

TABLA 7 SIGNIFICANCIA DEL TEST DE SHIRMER PRE Y POSTRATAMIENTO CON SUERO AUTÓLOGO

Z	P
- 3.497	0.000

#### 9.4 Efectividad del suero autólogo vs insulina tópica en los pacientes en estudio

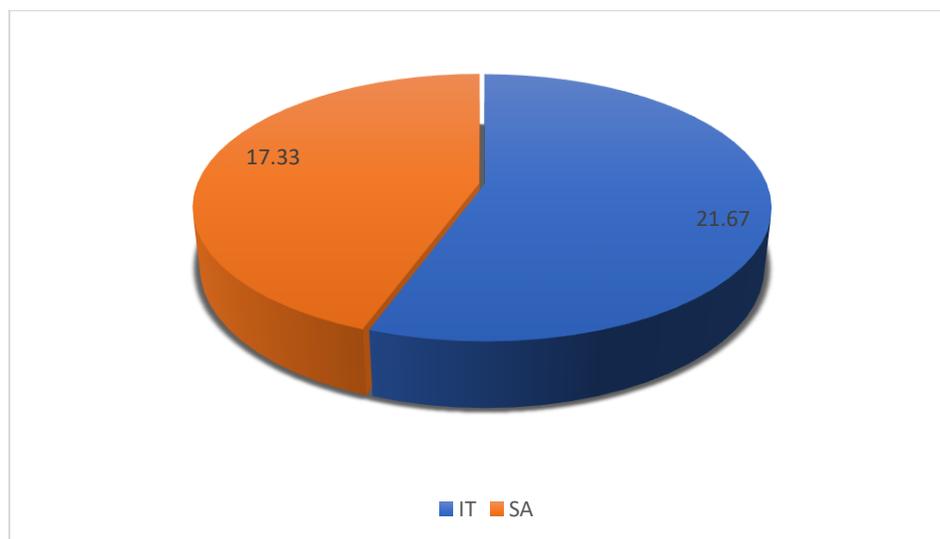
La prueba de *U de Mann-Whitney*, realizada entre Agudeza visual posterior al tratamiento con suero autólogo y Agudeza visual posterior al tratamiento con insulina tópica, aportó las evidencias estadísticas de una asociación significativa, con valor de  $p = 0.325$ . En este contexto, aceptamos la hipótesis nula, es decir la media de agudeza visual es igual en ambos grupos de tratamiento. (ver tabla 8)

TABLA 8 SIGNIFICANCIA DE LA AV EN EL GRUPO DE SUERO AUTÓLOGO E INSULINA TÓPICA

Z	P
- 1.005	0.325

Valor de agudeza visual media posterior al tratamiento con suero autólogo vs insulina tópica en los pacientes en estudio. (ver ilustración 13)

ILUSTRACIÓN 10 AGUDEZA VISUAL POSTRATAMIENTO



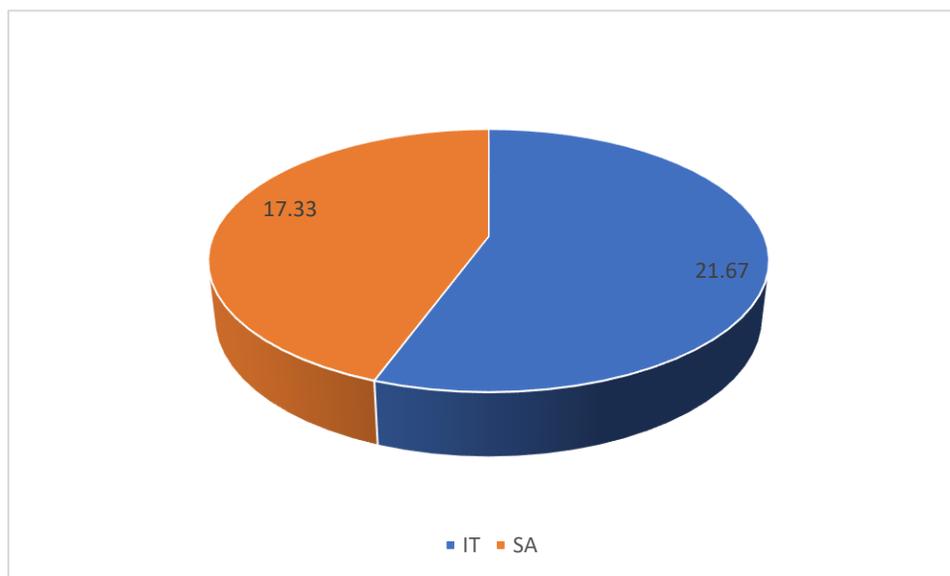
La prueba de *T-Student* realizada entre Test de OSDI posterior al tratamiento con suero autólogo y Test de OSDI posterior al tratamiento con insulina tópica, aportó las evidencias estadísticas de una asociación significativa, con valor de  $p = 0.000$  En este contexto, aceptamos la hipótesis nula, es decir la media de agudeza visual es igual en ambos grupos de tratamiento. (ver tabla 9)

**TABLA 9 SIGNIFICANCIA DEL TEST DE OSDI EN EL GRUPO DE SUERO AUTÓLOGO E INSULINA TÓPICA**

T	P
6.431	0.000

Valor de test de OSDI posterior al tratamiento con suero autólogo vs insulina tópica en los pacientes en estudio. (ver ilustración 14)

**ILUSTRACIÓN 11 TEST DE OSDI POSTRATAMIENTO**



La prueba de *U de Mann-Whitney*, realizada entre test de shirmer posterior al tratamiento con suero autólogo y test de shirmer posterior al tratamiento con insulina tópica, aportó las evidencias estadísticas de una asociación significativa, con valor de  $p = 0.029$ . En este contexto, rechazamos la hipótesis nula, es decir la distribución del test de shirmer es diferente en ambos grupos de tratamiento. (ver tabla 10)

**TABLA 10 SIGNIFICANCIA DEL TEST DE SHIRMER EN EL GRUPO DE SUERO AUTÓLOGO E INSULINA TÓPICA**

Z	P
- 2.281	0.029

Valor de Test de shirmer posterior al tratamiento con suero autólogo vs insulina tópica en los pacientes en estudio. (ver ilustración 15)

**ILUSTRACIÓN 12 TEST SHIRMER POSTRATAMIENTO**



## **10. Discusión de los resultados**

### **10.1 Principales Hallazgos a partir de los Resultados obtenidos**

1. Los pacientes en estudio se caracterizan por tener una edad de 56 años en su mayoría entre los 48 y 65 años, del sexo femenino, con trabajo en casa.
2. En las características clínicas la mayoría de pacientes tenían una visión de 0.3, test de shirmer de 6 y un puntaje del test de OSDI de 29. Respecto a las comorbilidades la mitad de los pacientes tenía Hipertensión Arterial, mientras la Diabetes Mellitus estuvo presente en menos de la mitad de los pacientes del estudio.
3. Se evidenciaron relaciones de correlación entre agudeza visual pre y postratamiento, Test de shirmer pre y postratamiento, ambas aumentaron sus valores después del tratamiento y Test de OSDI pre y postratamiento en el que se observó una disminución de su valor posterior al tratamiento.
4. Se demostró la efectividad de ambos tratamientos la agudeza visual fue igual en ambos grupos de tratamiento, en cuanto al test de shirmer se observó mayor respuesta en el grupo de insulina tópica y según los resultados del test de OSDI se observó mayor disminución de los síntomas en el grupo de Suero autólogo con una diferencia de 0.68 en comparación con el grupo de insulina tópica.

### **10.2 Limitaciones del Estudio**

- ✓ El tamaño de la muestra fue pequeño ya que se estudiaron únicamente pacientes con ojo seco moderado a severo
- ✓ Se excluyeron 4 pacientes del estudio por falta de acudir a sus citas de seguimiento
- ✓ Se excluyeron pacientes con agudeza visual mayor de 0.1 ya que la causa de su mala visión está asociada a otras patologías.

### **10.3 Relación de Resultados Obtenidos con las Conclusiones de otras Investigaciones**

En el presente estudio, los pacientes se caracterizaron por una edad promedio de 56 años y sexo femenino; lo cual coincide con Luisa Guijarro respecto a la edad donde la media fue 58 años y el 78.5% fueron femeninas. (Hernández, 2015)

Se observó un aumento en los valores de Agudeza visual, Test de shirmer y disminución en la respuesta al Test de OSDI posterior al tratamiento de ambos grupos, esto coincide con el estudio realizado por Giovanna Murillo en el cual tanto la agudeza visual y test de shirmer mejoraron sus valores, es decir aumentaron; en cambio la respuesta al test de OSDI fue disminuyendo a medida que los síntomas mejoraban. (Paz, 2020)

Por otro lado, se observaron resultados similares en ambos grupos de tratamiento respecto a test de shirmer, agudeza visual y test de OSDI. El único estudio encontrado que se comparo suero autólogo vs insulina fue en el de David Diaz y Colaboradores, en el cual comparan la eficacia de ambos tratamientos en los defectos epiteliales persistentes corneales, en los cuales se observó mayor respuesta con el uso de insulina tópica. (David Diaz, 2022)

## **10.4 Aplicaciones e Implicaciones de los Resultados obtenidos**

### **Aplicaciones del estudio:**

Los resultados obtenidos nos ayudan en la práctica profesional a ofrecer una alternativa de tratamiento eficaz para nuestros pacientes con ojo seco que son refractarios al tratamiento convencional. De esta manera mejoramos la calidad de vida de nuestros pacientes y disminuimos los índices de consultas por esta enfermedad.

### **Implicaciones del estudio:**

Los resultados alcanzados permitieron demostrar que ambos tratamientos son igual de eficaces para tratar la enfermedad de ojo seco, por tanto, una opción económica y más accesible para nuestros pacientes es el uso de colirios de insulina tópica. Si comparamos precios, material a utilizar, equipos a utilizar, menor incomodidad del paciente, menor tiempo de preparación, etc. Resulta más conveniente el uso de la insulina y se obtienen resultados similares. De esta forma se logrará un mejor manejo de nuestros pacientes.

## 11. Conclusiones

1. Los pacientes en estudio se caracterizan por ser del sexo femenino y de edad promedio de 56 años, representados por el intervalo de confianza **IC95%: L.I. = 52.01 y L.S.= 60.93.**
2. En las características clínicas predominó una agudeza visual de 0.3 con el 16.67% de los pacientes, el valor del test de shirmer fue 6 con un 43.33% y la puntuación del test de OSSDI fue de 29 en 23.33%. Los pacientes con Diabetes Mellitus representaron un 26.67% y la Hipertensión Arterial estuvo presente en el 50% de los pacientes del estudio.
3. Si se evidenció diferencias entre Agudeza visual, test de shirmer y test de OSDI pre y postratamiento. Con valores de  $p = 0.001$ ,  $p = 0.001$  y  $p = 0.000$ .
4. Ambos tratamientos suero autólogo e insulina tópica tienen eficacias similares para la reducción de la sintomatología y mejoría del ojo seco.
5. La insulina tópica puede ser entonces la primera opción de tratamiento en pacientes con ojo seco moderado a severo que tengan serología positiva, mal acceso venoso, tratamiento anticoagulante, anemia severa, enfermedades cardiovasculares, etc.

## **12. Recomendaciones**

### **Al Centro Nacional de Oftalmología**

Agregar al protocolo de tratamiento de ojo seco, el uso de insulina tópica sobre todo en aquellos pacientes refractarios al tratamiento ya que el uso de suero autólogo implica mayor gasto, uso de centrífuga de laboratorio (solo hay una en nuestra unidad la cual no es estéril), incomodidad para el paciente y tiempo de espera para iniciar el tratamiento.

Proveer cuestionarios de OSDI, y tiras de pruebas de shirmer para que los médicos oftalmólogos realicen un correcto diagnóstico y clasificación de los pacientes.

### **Al servicio de córnea y segmento anterior**

Agregar al protocolo de diagnóstico de ojo seco el uso del test de OSDI

Clasificar el ojo seco en leve, moderado o severo, para de esa forma lograr un mejor manejo en nuestros pacientes.

### 13. Referencias bibliográficas

- Aniuska Pérez, I. S. (2022). Dry eye disease. *Revista cubana de oftalmología*.
- Cassia, M. d., & Barreto, J. (2008). Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. *Scielo Brazil*.
- David Diaz Valle, B. B. (2020). Insulina tópica para defectos epiteliales corneales persistentes refractarios. *Revista Europea de Oftalmología*, vol 31 N°5.
- David Diaz, B. B. (2022). Comparación de la eficacia de la insulina tópica con el colirio de suero autólogo en defectos epiteliales persistentes corneales. *sociedad española de oftalmología*.
- Durán, P., León, A., Márquez, M., & Veloza, C. (2006). EVALUACIÓN DE LA PELÍCULA LAGRIMAL CON MÉTODOS DIAGNÓSTICOS INVASIVOS. *Investigaciones ANDINA*.
- Franco Manzur Yarura, G. O. (2021). Suero autólogo comparado con lágrimas artificiales para ojo seco.
- Garg, A. (2008). Fisiopatología de la película lagrimal. En A. Garg, *Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular* (págs. 2-28). India: Panamericana.
- Geerling, G., & Mclennan, S. (2004). Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *BMJ Journal*, 1467-74.
- Gupta, A., & Monroy, D. (2009). Transforming growth factor beta-1 and beta-2 in human tear fluid. *Current Eye research*.
- Hernández, L. G. (2015). *Evaluación de la eficacia del suero autólogo vs heterólogo en el síndrome de ojo seco*. Málaga.
- Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, P. (2014). Metodología de la Investigación (Sexta ed.). México: Mc Graw-Hill.
- I-Hsin Ma, L. W.-H. (2017). componentes séricos y eficacia clínica de colirios de suero autólogo en pacientes con ojo seco con síndrome de Sjogren activo e inactivo. *Taiwan J Ophthalmol*, 213-220.
- J.A, L. (4 de Diciembre de 2019). *Causalidad como herramienta para la investigación clínica*. Sexta conferencia. Obtenido de unan.edu.ni: <http://msceducav.unan.edu.ni/course/view.php?id=291#section-8>
- Jaime L. Quiroz-Mendoza, M. G.-R.-M.-C. (2021). Ensayo clínico de insulina tópica y hialuronato sódico en el tratamiento del defecto epitelial producido por debridamiento corneal transquirúrgico. *revista mexicana de oftalmología*, 63-70.
- Jennifer Craig, K. N. (2017). TFOS DEWS II Definición y clasificación. *The ocular surface*.

- Jesús Merayo Lloves, J. M. (2018). Guías españolas para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco. *Sociedad española de superficie ocular y córnea*.
- Jiménez, V. G., & Villaverde, B. V. (2010). The elaboration, use and evaluation of eye-drops with autologous serum in corneal lesions. *Farmacia hospitalaria*, 8-13.
- Juan Vicente Cienfuentes, D. J. (1 de enero de 2017). *COLIRIO DE SUERO AUTÓLOGO: ESTÁNDARES DE ELABORACIÓN Y OBTENCIÓN*. Obtenido de Ciencia Unisalle: [https://ciencia.lasalle.edu.co/optometria/266/?utm\\_source=ciencia.lasalle.edu.co%2Foptometria%2F266&utm\\_medium=PDF&utm\\_campaign=PDFCoverPages](https://ciencia.lasalle.edu.co/optometria/266/?utm_source=ciencia.lasalle.edu.co%2Foptometria%2F266&utm_medium=PDF&utm_campaign=PDFCoverPages)
- Kantor, A. (2010). Actualización clínica en ojo seco para el médico no oftalmólogo. *revista médica clínica las condes*, 883-890.
- Kazuo Tsubota, E. G. (1999). Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *American Academy of ophthalmology*, 1984-1989.
- Khanal, S., & Tomlinson, A. (2008). Diagnóstico de ojo seco. *IOVS*, 1407-1414.
- Krause, F. E., & Tseng, S. C. (1993). Serum differentially modulates the clonal growth and differentiation of cultured limbal and corneal epithelium. *IOVS*, 2976-2989.
- Lagnado, R., & King, A. J. (2004). A protocol for low contamination risk of autologous serum drops in the management of ocular surface disorders. *BMJ Journals*, 464-5.
- Liu, L., Hartwig, D., & Harloff, S. (2005). An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Springer link*, 706-714.
- Lyndon Jones, L. (2017). Informe sobre gestión y tratamiento. *The Ocular Surface*.
- Lyndon Jones, L. D. (2017). TFOS DEWS II. *The Ocular Surface*, 580-634.
- Maria Barceló, M. A. (2011). El síndrome del ojo seco, el uso de lágrimas artificiales. *Boletín de información terapéutica*, 177-87.
- MD, & Marube, J. (2008). La triple clasificación del ojo seco. *Visión panamericana*, 36-42.
- Messmer, E. (2015). The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Deutstsch Arzteblatt international*, 71-82.
- Moss, S. E., & Klein, R. (2000). Prevalence of and Risk Factors for Dry Eye Syndrome. *JAMA Ophthalmology*, 1264-1268.
- Nakamura, N., & Nishida, T. (1993). Effects of antimicrobials on corneal epithelial migration. *Current eye research*, 733-740.
- Nishida, T., & Nakamura, M. (1996). Synergistic effects of substance P with insulin-like growth factor-1 on epithelial migration of the cornea. *Journal of cellular Physiology*, 159-166.

- Nishida, T., & Ohashi, Y. (1983). Fibronectin A New Therapy for Corneal Trophic Ulcer. *JAMA ophthalmology*, 1046-1048.
- Noble, R. A., Loh, R. S., & McLennan, S. (2004). Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *BMJ Journal*, 647-52.
- Noor Aniah Azmi, M.-L. C. (2020 vol 46). Resultados a corto plazo del ensayo de insulina tópica para el tratamiento de ojo seco en Diabéticos. *Eye and contact lens*, S25-S32.
- Ohashi, Y., & Mooakura, M. (1989). Presence of epidermal growth factor in human tears. *IOVS*.
- Pastor, J. C., & Calonge, M. M. (1992). Epidermal Growth Factor and Corneal Wound Healing a multicenter study. *CORNEA The journal of cornea and external disease*, 311-314.
- Paz, G. M. (2020). *eficacia del suero autólogo vs vehículo en la enfermedad de ojo seco inducida por cirugía refractiva corneal*. Valladolid.
- Pedroza P., M.E. y Dicovskiy R., L.M. . (2006). Sistema de Análisis Estadístico, con SPSS.
- Pedroza, M. E. (7 de julio de (2016). . *Recuperado el 7 de Julio de 2019, de*. Obtenido de Programa de Doctorado Gestión y Calidad de la Investigación Científica. UNAN-Managua, Managua. Managua: UNAN-Managua.: <http://msceducav.unan.edu.ni/my/>
- Pérez Porto, J. (2014). *Definición de Recuperado el 18 de Julio de 2016, de Definición de Teoría Crítica*. Obtenido de <http://definicion.de/teoria-critica/>
- Poon, A. C., & Geerling, G. (2001). Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies . *BMJ Journal*, 1188-1197.
- Ricci, G., & Clive, J. (2005). Effect of honey and autologous serum on corneal epithelial healing in rabbits. *Scielo España*, 347-351.
- Robert Fox, R. C. (1984). Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis & Rheumatology*.
- Rocha, E. M., & Saad, M. (2000). Characterization of the insulin-signaling pathway in lacrimal and salivary glands of rats. *Current eye research*, 833-842 .
- Shaffi Balal, M. M. (2019). Suero autólogo por punción digital en el tratamiento de defectos epiteliales coneales persistentes. *Clinical Science*, 1-4.
- Shimmura, S., & Matsumoto, Y. (2003). Albumin as a tear supplement in the treatment of severe dry eye. *British Journal of ophthalmology*, 1279-1283.
- Stapleton F, A. M. (2017). TFOS DEWS II Epidemiology Report . *The ocular surface*, 334-365.

- Steven E. Wilson, Q. L. (1999). Lacrimal gland HGF, KFG, and EGF mRNA levels increase after corneal epithelial wounding. *IOVS Investigative ophthalmology visual & science*, 2185-2190.
- Susmita G, T. Y. (2006). Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular. *Panamericana*, 54-6.
- Tsubota, K. (1999). Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren syndrome. *British journal of ophthalmology*, 390-395.
- V. Galvis, C. N. (2018 ). Insulina tópica en queratopatía neurotrófica tras resección de neurinoma . *Arch de la sociedad española de oftalmología*.
- Valle, D. D. (2021). Comparación de la eficacia de la insulina tópica con colirios de suero autólogo en defectos epiteliales persistentes de la córnea. *Acta oftalmológica vol 100*, e912-e919.
- Virgilio Lima-Gómez, Y. Z.-R.-V. (2019). Reducción de la sensibilidad foveal en edema macular. *CIRUGIA Y CIRUJANOS*, 373-376.

## 14. Anexos

### 14.1 Ficha de recolección de datos

Ficha de recolección de datos sobre “Efectividad de suero autólogo vs insulina tópica en los pacientes con ojo seco moderado a severo del Centro Nacional de Oftalmología de Enero a marzo del 2023.”

Objetivo General: Establecer la efectividad del suero autólogo vs insulina tópica en la reducción de la sintomatología en los pacientes con ojo seco moderado a severo.

El presente instrumento pretende recopilar información sobre dos aspectos: características sociodemográficas y características clínicas para dar respuesta a la pregunta de investigación previamente mencionada. Por lo cual se le pide lea previamente el documento y que se responda fidedignamente.

#### I. Características sociodemográficas

Este punto corresponde a una hoja de registro acerca de las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.

1) Edad \_\_\_\_\_

2) Sexo: Femenino  Masculino

3) Procedencia: Urbano  Rural

4) Tipo de trabajo: En casa  En oficina  Terreno/calle

## II. Características Clínicas y comorbilidades

Marque si o no según sea su caso, si padece alguna de las siguientes enfermedades crónicas.

Diabetes Mellitus	
Hipertensión arterial	
Artritis	
Anemia	
Enfermedades cardiovasculares	
Enfermedades transmisibles (Hepatitis B y C, VIH, Sífilis)	

Asignación del grupo \_\_\_\_\_

	Pre	Post
AV		
Test de shirmer		

## **14.2 Consentimiento informado**

### Consentimiento Informado

Centro Nacional de Oftalmología

Declaraciones de Consentimiento: Población co

Tema: “Eficacia del Suero autólogo vs Insulina tópica en pacientes con ojo seco moderado-severo atendidos en el Centro Nacional de oftalmología durante el primer trimestre 2023

#### Participante

He leído la hoja de información del participante de la investigación para este estudio, o alguien me lo ha explicado en un idioma que entiendo. Se me han respondido todas las preguntas que pueda tener, y estoy satisfecho con las respuestas que he recibido. Doy mi consentimiento voluntario para participar en este estudio.

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Firma (o huella digital): \_\_\_\_\_

#### Investigador (Persona que obtiene el consentimiento)

He explicado la información en la hoja de información del participante de la investigación al participante, o se lo he explicado al participante en un idioma que entienda. He respondido todas las preguntas lo mejor que puedo. El consentimiento fue dado voluntariamente por el participante en la investigación.

Nombre del investigador: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Firma (o huella digital): \_\_\_\_\_

## Test OSDI

El test de OSDI es un cuestionario para clasificar el grado de ojo seco.

Responda las siguientes preguntas, marcando con una X la casilla que mejor se ajuste a sus molestias.

**Ha experimentado alguna de las siguientes alteraciones durante la última semana**

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

**Has tenido problemas en los ojos que le han limitado e impedido realizar alguna de las siguientes acciones durante la última semana**

B. ACTIVIDADES DIARIAS	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	
6. Leer						
7. Conducir de noche						
8. Trabajar con un ordenador o utilizar un cajero automático						
9. Ver la TV						

**Has sentido incomodidad en los ojos en alguna de las siguientes situaciones durante la última semana**

<b>C. FACTORES AMBIENTALES</b>	<b>En todo momento</b>	<b>Casi en todo momento</b>	<b>El 50% del tiempo</b>	<b>Casi en ningún momento</b>	<b>En ningún momento</b>	
<b>10. Viento</b>						
<b>11. Lugares muy secos</b>						
<b>12. Zonas con aire acondicionado</b>						

Puntaje \_\_\_\_\_