

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA


Uso de suero autólogo, heterólogo y
suero de cordón umbilical en
pacientes con enfermedad
autoinmune con síndrome de ojo
seco moderado-grave

Gustavo Rodríguez Moreno
Málaga, 2015



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Gustavo Rodríguez Moreno

 <http://orcid.org/0000-0002-7558-2549>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA

Uso de suero autólogo, heterólogo y suero de cordón umbilical en pacientes con enfermedad autoinmune con síndrome de ojo seco moderado-grave

MEMORIA PARA ACCEDER AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:
GUSTAVO RODRÍGUEZ MORENO

DIRECTOR: PROF. D. ANTONIO MORENO GUERRERO



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Agradecimientos

Al doctor Moreno Guerrero por su respaldo y apoyo incondicional.

Al doctor Villalvilla Castillo, jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Regional de Málaga, por iniciarme en el estudio de la lágrima y todo lo que nos aporta.

A la Dra. Rodríguez Calvo de Mora por su brillantez, su entrega y su inestimable y desinteresada ayuda, sin la que este trabajo no habría sido posible, y sobre todo, por su apoyo y cariño constante.

A todos mis compañeros del Servicio de Oftalmología de Hospital Regional de Málaga y Hospital Comarcal de Antequera, sin los que hubiera sido mucho más complicado elaborar el presente trabajo.

A los miembros del Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Málaga, en especial a la Dra. Hernández Lamas y la Dra. Antúnez Rodríguez por profesionalidad y su buen hacer.

A la Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS), en especial a las Sras. Patricia Vergara por la colaboración en la consecución de este ensayo clínico y a la Sra. Rita González, por el análisis estadístico.

Al Dr. Juan Domínguez Martínez, profesor titular de la Universidad de Málaga en el departamento de Estadística, por el desinteresado y complicadísimo cálculo del número muestral.

A la Asociación de Síndrome de Sjögren por colaborar en el reclutamiento de pacientes.

Y, por supuesto, a los pacientes, sin los que este trabajo no sería posible ni tendría sentido.

El trabajo de investigación aquí presentado ha sido financiado a través de una beca concedida por el Ministerio de Sanidad en el marco de las Ayudas para la Investigación Clínica Independiente de 2011 (EC11-506), cuyo promotor es la Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS).

Índice

Índice

Importancia y justificación del trabajo	15-21
1. Contexto	15
2. Antecedentes	15-17
3. Justificación del estudio	17-18
4. Hipótesis y objetivos	18-19
4.1. Hipótesis específicas	18-19
4.2. Objetivos	19
5. Síntesis.....	19-21

Introducción	23-76
1. Antecedentes históricos	23-24
2. El sistema de la superficie ocular	24-31
2.1. Repaso anatómico y fisiológico	24-30
2.2. Unidad funcional lagrimal	30-31
3. Síndrome de ojo seco	31-62
3.1. Introducción.....	31-32
3.2. Factores de riesgo	32
3.3. Clasificación.....	33-41
3.4. Fisiopatología del SOS	41-42
3.5. Sintomatología del SOS	43
3.6. Diagnóstico del SOS	43-50
3.7. Tratamiento	50-57
3.8. Colirios de suero de hemoderivados	57-62
4. Enfermedades autoinmunes y SOS	63-76
4.1. Síndrome de Sjögren	63-69
4.2. Otras enfermedades autoinmunes y SOS	69-70
4.3. Guía terapéutica del SOS asociado al síndrome de Sjögren	71-76

Material y métodos	78-84
1. Universo y muestra	78-79
1.1. Ámbito de estudio	78
1.2. Criterios de inclusión	78-79
1.3. Criterios de exclusión	79
2. Metodología	79-84
2.1 Justificación del tamaño muestral	80-81
2.2. Recogida de datos	81-83
2.3. Variables	83-84
3. Métodos de recolección de la información	84

Resultados 86-99

1. Datos demográficos 86-90

2. Respuesta clínica a la terapia con los distintos sueros. 90-99

2.1. Análisis estadístico mediante test ANOVA 91

2.2. Test de Schirmer 92-93

2.3. Tiempo de rotura lagrimal o BUT 93-95

2.4. Tinción con fluoresceína 95-96

2.5. Tinción con verde de lisamina 97-98

2.6. Cuestionario 98-99

Discusión 101-112

1. Datos demográficos 101-104

2. Respuesta al tratamiento del ojo seco 105-108

3. Rentabilidad de los colirios 108-109

4. Limitaciones del estudio 109-112

Conclusiones 114-115

Bibliografía 117-125

Abreviaturas 127

Importancia y justificación del trabajo

Importancia y justificación del trabajo

1. Contexto

El síndrome de ojo seco (SOS) es la patología más frecuente en oftalmología, su prevalencia oscila entre varias series del 8 al 33%^{1,2} de la población, sin embargo todavía no existe un tratamiento satisfactorio para las formas moderadas-severas, lo que afecta a la calidad de vida de los pacientes.

Existe una asociación bien conocida entre el ojo seco y enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo. Se estima que un 25% de los pacientes con síndrome de ojo seco moderado-severo padecen una condición autoinmune subyacente³.

Se considera que el síndrome de Sjögren es la segunda enfermedad reumática autoinmune más frecuente, sólo superada por la artritis reumatoide⁴. Podemos considerar al síndrome de Sjögren como el paradigma de enfermedad autoinmune asociada al ojo seco.

2. Antecedentes

Los avances en el conocimiento del ojo seco han desvelado un origen etiológico multifactorial asociado a un estatus inflamatorio, así como un aumento en la osmolaridad de la lágrima, hechos que ayudan a mantener el carácter crónico de la enfermedad.

Hasta la fecha no existe un tratamiento curativo, los tratamientos se limitan al control sintomático y a medidas ambientales. En la mayoría de los casos éste abordaje es

suficiente para el control de la enfermedad, pero existe un porcentaje de pacientes en los que este control resulta claramente defectuoso.

Los efectos del colirio de suero autólogo (SA) en el tratamiento del ojo seco fueron descritos inicialmente por Fox en 1984⁵, sin embargo poco se conocía referente a su mecanismo de acción, por lo que su uso se relegó a un segundo plano.

A finales de los años 90 se retoma el interés por el SA, estudiándose tanto sus características físico-químicas como su composición y su mecanismo de acción. Se llega a la conclusión que el SA lubrica, hidrata y “nutre” la superficie ocular, frente a los tratamientos convencionales con sustitutivos lagrimales que sólo aportan lubricación e hidratación.

El SA tiene un pH y una osmolaridad muy similares a la lágrima, tiene un efecto antimicrobiano, aporta factores de crecimiento y vitaminas, propiedades que le confieren un efecto que promueve el trofismo, la nutrición y la regeneración de la superficie ocular⁶.

Desde la década pasada, su uso se ha ido generalizando y han surgido numerosas publicaciones sobre el empleo de SA en diversas patologías de la superficie ocular, aclarándose parcialmente su mecanismo de acción y ampliando sus indicaciones terapéuticas.

En condiciones normales, las glándulas lagrimales realizan la secreción de los componentes de la lágrima. En el contexto de las enfermedades autoinmunes, la afectación inmunológica de las glándulas lagrimales de forma mantenida, conlleva una pérdida tanto de la cantidad como de la calidad de la secreción lagrimal, esto se traduce en un déficit tanto de nutrientes como una alteración de la superficie ocular de base inflamatoria. En estas circunstancias el tratamiento con SA y otros colirios de hemoderivados con capacidad regeneradora y de regular el equilibrio inflamatorio adquiere un papel relevante.

Hay pacientes que no son candidatos al tratamiento con SA, bien sea por ser portadores de enfermedades infecciosas (VHB, VHC, VIH, Sífilis) para evitar contagios, bien que por sus condiciones no sean candidatos a extracciones periódicas de sangre

(anemia, mal estado general, discrasias sanguíneas, insuficiencia cardiaca, obesos, ancianos, niños, pacientes psiquiátricos) o bien por padecer enfermedades sistémicas que pueden alterar la calidad y eficacia del suero (tratamientos quimioterápicos y enfermedades mediadas por citoquinas como las enfermedades autoinmunes⁷). En esta parcela tiene cabida las indicaciones de sueros heterólogos, de sangre periférica y de cordón umbilical. El colirio de suero heterólogo (SH) tiene las mismas características que el SA⁸ y el colirio suero de sangre de cordón umbilical (SCU) parece superar los efectos tróficos del SA^{9,10}.

Desde 1999 el servicio de Oftalmología del Hospital Civil de Málaga, emplea SA y SH para diversas patologías oftalmológicas, principalmente para el tratamiento del SOS. Ambos sueros son elaborados por el Banco sectorial de tejidos de Málaga.

Asimismo, la existencia en Málaga del primer Banco de Sangre de Cordón Umbilical de Europa en número de unidades almacenadas, ha facilitado el acceso al SCU por parte del servicio de Oftalmología y la posibilidad de realizar este estudio.

3. Justificación del estudio

A pesar de la importante mejora terapéutica que ha supuesto la implantación del suero autólogo (SA) como tratamiento del síndrome de ojo seco asociado a enfermedades autoinmunes, aún existen formas graves no respondedoras a dicho tratamiento y pacientes en los que no está indicado. Por lo que podríamos resumir la justificación de este estudio clínico en:

- La alta prevalencia del ojo seco en el contexto de las enfermedades autoinmunes y su inefectivo tratamiento en los casos más severos justifica la búsqueda de nuevos tratamientos capaces de superar a los actuales.
- A pesar de la generalización del uso del suero autólogo, existen casos en los que su uso en el tratamiento de las enfermedades de la superficie ocular está limitado o contraindicado.

- El empleo de suero autólogo en enfermedades autoinmunes mediadas con citoquinas proinflamatorias podría influir en las características del suero y en su eficacia.
- Valorar si la terapia del SOS en pacientes autoinmunes con colirios heterólogos de sangre periférica y de cordón umbilical superan en eficacia al empleo de SA.
- Complementar los estudios existentes acerca del efecto terapéutico en pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con suero heterólogo y suero de cordón umbilical.

4. Hipótesis y objetivos

4.1 Hipótesis específicas

- La aplicación de suero autólogo 5 veces al día mejora la sintomatología y los signos del síndrome de ojo seco en pacientes autoinmunes durante tres meses de tratamiento. Como demuestra Tsubota¹¹ en su estudio sobre pacientes con ojo seco moderado-severo asociado a síndrome de Sjögren (Nivel III de evidencia).
- La aplicación de suero heterólogo 5 veces al día mejora la sintomatología y los signos del síndrome de ojo seco en pacientes autoinmunes durante tres meses de tratamiento. Este hecho no ha sido estudiado en la literatura hasta ahora.
- La aplicación de suero cordón umbilical 5 veces al día mejora la sintomatología y los signos del síndrome de ojo seco en pacientes autoinmunes durante tres meses de tratamiento. Como demuestra Yoon¹⁰ en su estudio, aunque sus resultados son a 2 meses de tratamiento y con una cohorte de pacientes con ojo seco no exclusivamente afectos de enfermedad autoinmune.
- No inferioridad del suero de heterólogo frente al suero autólogo en el tratamiento del síndrome de ojo seco en pacientes autoinmunes.

- No inferioridad del suero de cordón umbilical frente al suero autólogo en el tratamiento del síndrome de ojo seco en pacientes autoinmunes.

4.2 Objetivos

4.2.1 General

Comprobar la eficacia y la tolerancia de los distintos sueros (autólogo, heterólogo y de cordón umbilical) en el tratamiento del ojo seco moderado-severo de pacientes con enfermedades autoinmunes.

4.2.2 Específicos

- Evaluar los cambios en la superficie ocular efectuando: test de Schirmer, tiempo de rotura lagrimal o BUT, tinción con fluoresceína, tinción con verde de lisamina y el cuestionario validado de Donate¹², tras tres meses de tratamiento.
- Comparación de los efectos clínicos sobre la película lagrimal y la superficie ocular de los distintos sueros entre sí (suero autólogo, suero heterólogo y suero de cordón umbilical) a lo largo de los tres meses de tratamiento empleando las pruebas anteriormente mencionadas.

5. Síntesis

Se define el síndrome de ojo seco como una enfermedad multifactorial del sistema lagrimal y de la superficie ocular que conlleva síntomas de malestar, alteración visual e inestabilidad de la película lagrimal, con una afectación de la superficie ocular. Está acompañado de un aumento de la osmolaridad lagrimal e inflamación de la superficie ocular (DEWS)¹³.

Fisiopatológicamente podemos distinguir entre dos formas de ojo seco, por defecto de producción (hiposecretor o aquodeficiente) o por aumento de la evaporación (evaporativa).

El síndrome de Sjögren es una exocrinopatía autoinmune crónica, consistente en la aparición de ojo seco hiposecretor en combinación con síntomas de xerostomía asociados a infiltración linfocítica de las glándulas afectas. Se estima que afecta al 1% de la población¹⁴.

Podemos encontrar características del síndrome de Sjögren en casi todas las enfermedades autoinmunes reumáticas¹⁵. Se distingue habitualmente entre una forma de síndrome de Sjögren primario que consiste en la afectación de las glándulas exocrinas, principalmente lacrimales y salivares con presencia de autoanticuerpos, y una forma de síndrome de Sjögren secundario cuando está asociado a otra enfermedad autoinmune del tejido conectivo conocida.

Como se ha comentado, el síndrome de ojo seco tiene una alta prevalencia, y una proporción elevada de pacientes con ojo seco padece un síndrome de Sjögren subyacente, una condición autoinmune progresiva, de ahí la importancia de encontrar un tratamiento satisfactorio.

El tratamiento con suero autólogo ha demostrado eficacia en patologías de superficie ocular y en ojos secos que no responden a tratamientos convencionales, sin embargo, existen pacientes no respondedores o en los que el uso del suero autólogo está limitado o contraindicado.

Basándonos en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes se acepta que existe una condición inflamatoria de base mediada por citoquinas proinflamatorias, por lo que se preconiza que el suero autólogo de pacientes autoinmunes posee dichas características inflamatorias. En este contexto, el uso de sueros heterólogos de sangre periférica y cordón umbilical podría suponer una ventaja terapéutica en los pacientes autoinmunes con SOS asociado.

Existen pocos estudios que empleen suero de cordón umbilical y suero heterólogo como sustitutivo lagrimal para ojos secos refractarios, aunque los resultados obtenidos hasta ahora son prometedores.

Se justifica el uso de colirios de hemoderivados por sus componentes biológicamente activos, especialmente factores de crecimiento, cuyo contenido en el suero de cordón umbilical supera al de la lágrima¹⁶.

En este ensayo clínico se pretende comparar el efecto del suero autólogo, del suero heterólogo y del suero de cordón umbilical sobre la superficie ocular en pacientes con ojo seco moderado-grave y enfermedad autoinmune de base.

Introducción

Introducción

1. Antecedentes históricos

El ojo seco se conoce desde Hipócrates, ya en la antigua Grecia se utilizó el término “xeroftalmía” (de xérós, seco, ophthalmos, ojo e -ía, sufijo de enfermedad) para aquellos ojos con una sequedad absoluta de la superficie ocular y alteraciones corneales irreversibles que provocaban ceguera. Hipócrates (460-375 a.C.) clasificaba las patologías oculares en húmedas y secas y consideraba que éstas últimas eran más graves y estaban ocasionadas por los “humores” del paciente y el ambiente¹⁷.

El síndrome de Sjögren fue descrito inicialmente por el oftalmólogo sueco Henrik Samuel Conrad Sjögren (1899-1986) en su tesis doctoral “*Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca*” del año 1933, basándose en cuatro casos que había publicado anteriormente donde halló la triada de ojo seco, boca seca y dolor articular. El término que empleó para definir el ojo seco fue *keratoconjunctivitis sicca*.

Tanto Gougerot, en 1925, como Houwer, en 1927, habían ya descrito parcialmente la entidad. Sin embargo, fue Sjögren el que más datos clínicos e histológicos aportó al conocimiento de este síndrome y el que propuso su naturaleza generalizada, asociado a enfermedades del tejido conectivo¹⁸.

En 1950, von Rötth acuña el término “Dry Eye” para cualquier tipo de insuficiencia de las glándulas lagrimales¹⁹.

En 2007 ante la necesidad de unificar criterios en torno al ojo seco, clasificarlo y establecer un protocolo terapéutico en base a la evidencia científica, se reúne un comité de expertos, se trata del “Dry Eye Workshop” (DEWS)¹³. Como resultado de este trabajo se introduce el concepto de “Superficie ocular” y se actualiza la definición de Síndrome de ojo seco en base a los nuevos conceptos.

Por otra parte el uso terapéutico oftalmológico de la sangre también está descrito desde la antigüedad, Hipócrates²⁰ (460-375 a.C.) describió que el sangrado de los ojos los mejora, y Plinio²¹ en el siglo I, que la sangre menstrual calma el lagrimal.

Ya en el siglo 20 comienzan las aplicaciones terapéuticas sobre el componente sérico de la sangre, Rucker²² en 1938 utilizó suero autólogo diluido al 10% en solución de Locke para el tratamiento de una conjuntivitis sicca filamentosa, y Hamilton²³ en 1940 utilizó suero autólogo al 10% en solución Ringer como lágrima artificial medicamentosa.

2. El sistema de la Superficie Ocular

Entendemos la superficie ocular como la unidad anátomo-funcional de las estructuras oculares y sus anejos que permiten mantener una adecuada integridad y homeostasis funcional. La superficie ocular es una estructura compleja y altamente dinámica, funciona como una única unidad. Todos los componentes están íntimamente relacionados entre sí y reaccionan conjuntamente ante cambios fisiológicos o patológicos.

La superficie ocular está compuesta por:

- Anejos oculares
- Glándulas lagrimales
- Conjuntiva
- Limbo
- Córnea
- Película lagrimal

2.1 Repaso anatómico y fisiológico

2.1.1 Anejos

Lo constituyen los párpados, las cejas y las pestañas, y contribuyen a la defensa y lubricación de la superficie ocular.

Los párpados actúan como barrera mecánica inicial, también evitan la desecación corneal, mediante la renovación de la película lagrimal a través del parpadeo. La unión mucocutánea del borde libre palpebral constituye una zona de transición entre la epidermis (epitelio queratinizado) y el epitelio conjuntival (no queratinizado), en dicha unión drenan su secreción las glándulas de Zeiss y Meibomio, contribuyendo a su lubricación de la superficie y constituyendo una barrera que impide el rebosamiento del menisco lagrimal²⁴.

Las cejas y pestañas, por su parte, recogen pequeñas partículas, además éstas últimas actúan como sensores estimulando el reflejo de parpadeo, evitando así el contacto de cuerpos extraños con la superficie ocular.

2.1.2 Glándulas lagrimales

La glándula lagrimal principal es una glándula sebácea modificada especializada. Se ocupa de la secreción lagrimal refleja por estimulación parasimpática del VII par. Vacía su contenido a los fondos de saco conjuntivales súpero-temporales.

Las glándulas lagrimales accesorias de Wolfring y Krause se encuentran inmersas en el estroma conjuntival y se encargan de la secreción lagrimal basal.

2.1.3 Conjuntiva

La conjuntiva es una membrana mucosa transparente formada por un epitelio estratificado no queratinizado y un estroma laxo. Tapiza el globo ocular (conjuntiva bulbar), reviste los fondos de saco (conjuntiva del fórnix) y recubre la superficie interna de los párpados hasta el borde libre (conjuntiva tarsal).

Sus funciones son la secreción de mucina a cargo de las células caliciformes presentes en la conjuntiva. La mucina es el componente más interno de la película lagrimal y resulta esencial para la estabilidad de la lágrima y la transparencia corneal. Presenta gran potencial inmunogénico gracias a su rica vascularización, a la presencia de células inmunocompetentes y a la secreción de inmunoglobulinas y enzimas bactericidas.

Permite un adecuado deslizamiento de los párpados sobre el globo ocular. Posee la capacidad de absorber sustancias diluidas en la película lagrimal (bien por fagocitosis,

bien sea a través de las uniones intercelulares). Esta propiedad permite el efecto terapéutico de los colirios, que se instilan en los fondos de saco²⁴.

2.1.4 Limbo

El limbo representa la zona de transición entre el epitelio conjuntival y corneal, con características fenotípicas y bioquímicas intermedias entre ambos epitelios²⁵. A este nivel, la conjuntiva adopta una disposición en forma de pliegues radiales visibles oftalmoscópicamente llamados empalizadas de Vogt.

Entre sus funciones cabe destacar la regeneración del epitelio corneal y la inhibición de la conjuntivalización corneal a través de las células madre corneales, la nutrición de la córnea periférica, la cicatrización corneal, la inmunovigilancia de la superficie ocular y las respuestas de hipersensibilidad²⁴.

2.1.5 Córnea

La córnea es la porción más anterior, transparente y avascular del globo ocular. Es la superficie refractiva más importante del ojo, presenta una anatomía y regulación inmunológica complejas, así como una inervación profusa.

A continuación resumimos sus características:

I. Poder refractivo.

Tiene un poder de refracción de unas 43 dioptrías aproximadamente y representa el 70% de la capacidad refractiva ocular²⁶.

II. Transparencia.

Se basa en sus características anatómicas. La córnea posee cinco capas: el epitelio corneal, la membrana de Bowman, el estroma, la membrana de Descemet y el endotelio. El epitelio corneal es la porción de la córnea que forma parte del concepto "superficie ocular". Se trata de un epitelio escamoso no estratificado. Las células epiteliales se encuentran fuertemente conectadas entre sí por uniones intercelulares (desmosomas y *gap-junctions*) y a la membrana basal por hemidesmosomas y

monofilamentos. Éstas uniones confieren al epitelio corneal impermeabilidad (evitando el paso de agua al estroma) y capacidad de adherencia. La nutrición del epitelio corneal procede del humor acuoso en su mayor parte mientras que casi todo el oxígeno se obtiene a través de la película lagrimal por difusión²⁴.

III. Privilegio inmunológico.

La reacción frente a antígenos extraños (incluido el trasplante corneal) se encuentra disminuida. Esto es debido a la ausencia de vasos sanguíneos y linfáticos y por lo tanto de células inmunes, a la existencia de factores inmunoreguladores de acción depresora en la córnea, como el Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF- β) y la Hormona Alfa Estimuladora de los Melanocitos (α -MSH). Y también a la expresión del ligando Fas en las células corneales, que actúa induciendo la apoptosis de los linfocitos activados²⁵.

IV. Inervación.

La córnea es el tejido más densamente inervado del organismo. La inervación sensitiva de la córnea²⁶ tiene lugar a través de las ramificaciones de los nervios ciliares largos, rama del trigémino. Los nervios penetran a través del estroma corneal formando el plexo estromal anterior y un plexo denso a nivel subepitelial, finalmente, terminan su trayecto entre las células epiteliales como terminaciones libres epiteliales²⁷. Estas terminaciones nerviosas responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos, constituyendo el arco aferente del reflejo del parpadeo y la secreción lagrimal.

V. Trofismo corneal.

Los neurotransmisores liberados desde las terminaciones nerviosas superficiales regulan el trofismo corneal, desde el metabolismo hasta la diferenciación celular.

2.1.6 Película lagrimal

La película lagrimal es fundamental para el correcto funcionamiento de la visión y la integridad de la superficie ocular.

2.1.6.A Propiedades físico-químicas y funciones

La lágrima en situación normal tiene un pH entre 6,5 y 7,6 , una osmolaridad entre 300 \pm 10 mOsm/l y un volumen de 6-9 μ l²⁴.

La lágrima presenta las siguientes funciones:

1. Óptica: es la primera superficie refractiva del ojo, generando una interfase entre el aire y el epitelio corneal.
2. Defensiva: tiene propiedades antimicrobianas y antiadherentes.
3. Lubricante: actúa como lubricante entre la superficie corneal y los movimientos oculares o el parpadeo.
4. Nutricional: aporta oxigenación e hidratación al epitelio corneal y factores tróficos como los factores de crecimiento.

2.1.6.B Composición

Se calcula que la lágrima contiene más de 500 tipos de proteínas²⁷. La composición de la película lagrimal debe mantenerse dentro de límites cuantitativos y cualitativos bastante estrechos para conservar sus funciones.

Se mencionan a continuación algunos de los componentes de la secreción lagrimal con una función más relevante^{27,28,29}:

I. Factores de crecimiento:

- Factor de Crecimiento Epitelial (EGF).
Favorece la proliferación, migración y diferenciación de células epiteliales. Tiene efecto antiapoptótico. Se ha mostrado efectivo en la curación de erosiones epiteliales. Aumenta la producción de fibronectina.
- Factores de Crecimiento Transformante Beta (TGF- β).
Implicados en los procesos de reparación epitelial y estromal. Inhibe la proliferación celular. Inhibe las metaloproteinasas. El TGF- β también se considera una citoquina antiinflamatoria. Favorece la migración de fibroblastos y la formación de matriz extracelular y neovascularización.
- Factor de Crecimiento Transformante Alfa (TGF- α), Factor de Crecimiento de

Hepatocitos (HGF), Factor de Crecimiento Básico de Fibroblastos (FGF-2), Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF).

Implicados en procesos de respuesta a lesión epitelial.

- Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF).
Favorece la mitosis y la cicatrización. Regula la expresión de otros factores de crecimiento, como el TGF- β . Regula las relaciones entre células epiteliales y estroma durante los procesos de cicatrización. Favorece migración y diferenciación de fibroblastos.
- Factor de Crecimiento Insulin-like 1 (IGF-1).
Implicado en la migración y adhesión del epitelio corneal. Tiene efecto antiapoptótico. Favorece la diferenciación de células limbares en estirpe epitelial. Participa en la regeneración de nervios corneales.
- Factor de Crecimiento Neuronal (NGF).
Importante para la neurogénesis. Favorece la migración, proliferación y diferenciación de células epiteliales. Induce neovascularización corneal.

II. Moléculas con actividad antimicrobiana: IgG, IgE, IgA, leucocitos, y factores del complemento. Lisozima. Vitamina A, Lactoferrina y transferrina. Ácidos grasos de cadena corta y larga. Lipocalina, lipofilina, catepsinas, metaloproteinasas y fosfolipasa A2.

III. Moléculas esenciales para apoyar la proliferación, migración y diferenciación de los epitelios córneo-conjuntivales:

- Fibronectina. Capital en la migración celular.
- α -2 macroglobulina. Presenta actividad anticlagenasa.
- Albúmina. Posee actividad antiapoptótica.
- Vitamina A. Mantiene y repara las células epiteliales corneales y conjuntivales. Previene los procesos de metaplasia escamosa epitelial.
- Sustancia P y calcitonina. Implicadas en la migración y adhesión del epitelio corneal.

2.1.6.C Estructura

La película lagrimal está compuesta por tres capas: mucosa, acuosa y lipídica. Clásicamente se ha aceptado su estructura trilaminar *in vivo*³⁰, pero actualmente se postula que las capas mucosa y acuosa no están netamente diferenciadas y que existirían conjuntas con consistencia de gel con la mucina más concentrada en la capa más interna³¹.

La capa mucosa es la más interna, está producida por las células caliciformes conjuntivales, su composición es rica en glicoproteínas y proporciona adherencia de la película lagrimal al epitelio corneal, convirtiendo el epitelio corneal en una superficie hidrofílica²⁷. Además tiene efecto barrera frente a la invasión microbiana²⁴.

La capa acuosa es la capa intermedia y la de mayor volumen (entre el 90-60% del grosor de la lágrima). Está secreta por las glándulas lagrimales principales y accesorias. Se compone principalmente de agua y electrolitos, transporta los nutrientes hidrosolubles y facilita el lavado de desechos²⁵.

La capa lipídica es la más fina y externa, está formada por ácidos grasos y es producida por las glándulas de Meibomio, Zeis y Mol. Mantiene la tensión superficial de la película lagrimal y evita su evaporación y el rebosamiento.

2.2 Unidad Funcional Lagrimal (UFL)

El concepto de UFL surge para integrar la relación entre la superficie ocular, la secreción lagrimal y la red nerviosa que interconecta estas estructuras³².

La UFL está compuesta por³¹:

- Las glándulas lagrimales (principales, accesorias, Meibomio y células caliciformes)
- La superficie ocular (córnea, conjuntiva, limbo y película lagrimal).
- Los párpados y demás anejos.
- Los nervios sensoriales y motores que interconectan éstas estructuras.

La UFL controla la secreción de los 3 componentes de la lágrima a través de red nerviosa y mantiene el equilibrio, la homeostasis y el trofismo de la superficie ocular.

2.2.1 Mecánica lagrimal

La película lagrimal se secreta y mantiene gracias a un sistema elaborado: el aparato lagrimal, que tiene componentes secretores, de distribución y excretores²⁷.

Las glándulas lagrimales secretan la lágrima, el parpadeo y los movimientos oculares la distribuyen uniformemente sobre la superficie ocular y el sistema de drenaje elimina la porción de la película lagrimal que no se ha evaporado. La eliminación de las secreciones lagrimales se basa en el movimiento a través del ojo, favorecido por el parpadeo y un sistema de drenaje que consta de los puntos lagrimales, los canalículos, el saco lagrimal y el conducto lacrimonasal.

2.2.2 Inervación UFL

El arco aferente de la secreción lagrimal está constituido por los nervios sensoriales de la córnea, la conjuntiva y los párpados, que responden a la temperatura, el grado de humedad y las agresiones del entorno enviando señales al ganglio trigémino. La respuesta del lagrimeo se trasmite a través de los núcleos preganglionares parasimpáticos³³. Otra vía neural controla el reflejo del parpadeo, la vía trigeminal y las fibras eferentes somáticas del séptimo par craneal.

3. Síndrome de ojo seco

3.1 Introducción

Definimos el síndrome de ojo seco como una alteración multifactorial de la Unidad Funcional Lagrimal con resultado de síntomas de molestias y alteración de la agudeza visual y como hechos fisiopatológicos establece la inestabilidad de la película lagrimal, el aumento de la osmolaridad y la inflamación con carácter crónico.

Recientes estudios muestran que el SOS es una enfermedad inflamatoria con muchas características en común con las enfermedades autoinmunes^{34,35}.

El síndrome de ojo seco (SOS) es la patología más frecuente en oftalmología, su prevalencia oscila entre varias series del 8 al 33%^{1,2} de la población, se asocia sobre todo a edad avanzada, mujeres post-menopáusicas, enfermedades autoinmunes, el uso de algunos fármacos y a enfermedad de la superficie ocular. Se trata, por lo tanto, de un problema de salud pública de primer orden.

Los síntomas más frecuentes son las molestias oculares (quemazón, picor, sensación de pinchazos, arenilla, cuerpo extraño, fatiga o lagrimeo) y visión borrosa. En ocasiones, las alteraciones oculares pueden ser graves, requiriendo intervenciones quirúrgicas o bien ocasionando una pérdida importante de la agudeza visual.

Se ha avanzado mucho en los últimos años en el conocimiento de la fisiopatología del SOS, no así en su tratamiento, que sigue siendo en muchos casos insatisfactorio.

3.2 Factores de Riesgo

El SOS es una enfermedad multifactorial. Se han identificado una serie de factores de riesgo para el ojo seco, como la edad avanzada, el sexo femenino, terapia hormonal sustitutiva, niveles bajos de andrógenos y una serie de medicamentos. En la siguiente tabla (Tabla 1) se resumen los factores de riesgo para el ojo seco y su nivel de evidencia.

Factores de riesgo para el SOS		
Alto nivel de evidencia	Moderado nivel de evidencia	Bajo nivel de evidencia
<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Sexo femenino - Terapia estrogénica postmenopáusica - Antihistamínicos - Colagenopatías - Lasik - Radiación - Trasplante de progenitores hematopoyéticos - Hipovitaminosis A - Hepatitis C - Insuficiencia androgénica 	<ul style="list-style-type: none"> - Medicación sistémica: Antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, diuréticos y betabloqueantes - Diabetes mellitus - Infección por HIV/HTLV1 - Quimioterapia - Cirugía de cataratas con gran incisión - Queratoplastia - Isotretinoína - Humedad baja - Sarcoidosis - Disfunción ovárica 	<ul style="list-style-type: none"> - Tabaco - Hispanos - Fármacos anticolinérgicos - Alcohol - Menopausia - Toxina botulínica - Acné - Gota - Anticonceptivos orales - Embarazo

Tabla 1. Factores de riesgo para el SOS³⁶

3.3 Clasificación

Existen varias clasificaciones referentes al SOS, en función de sus causas etiológicas, en función de su patogénesis y en función de la severidad del cuadro. Al ser una enfermedad compleja y multifactorial, las clasificaciones son necesarias y nos facilitan su comprensión como una herramienta de ayuda.

3.3.1 Clasificación etiológica del ojo seco

La clasificación de Madrid de Murube¹⁹ proporciona una completa etiología del ojo seco por factores:

I. Factores etarios.

A partir de los 60 años existe un mayor o menor grado de insuficiencia lagrimal en todos los individuos.

II. Factores hormonales.

Los andrógenos tienen efecto en las glándulas lagrimales y de Meibomio, y modulan la respuesta inmune mediante el TGF- β . Por tanto, se producen síntomas de ojo seco en estados carentes de andrógenos como el climaterio, la postmenopausia, la anticoncepción estrogénica y el uso de antiandrogénicos.

III. Factores autoinmunes.

- En enfermedades autoinmunes sistémicas.

En el síndrome de Sjögren, se produce una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas y mucosas que da lugar a una disminución secundaria de la secreción lagrimal.

- En enfermedades mucosinequiantes.

El penfigoide ocular cicatricial y el síndrome de Stevens-Johnson se producen autoanticuerpos contra la membrana basal epitelial de la piel y las mucosas que provocan una cicatrización conjuntival con obstrucción secundaria de los conductos de la glándula lagrimal que impide la liberación de la secreción

lagrimal.

- En enfermedad injerto contra huésped (EICH).

La causa principal de queratoconjuntivitis seca es la afectación de la glándula lagrimal principal, que es infiltrada por linfocitos, causando su destrucción.

IV. Factores farmacológicos.

Multitud de fármacos de uso frecuente provocan ojo seco: benzodiazepinas, antidepresivos, anticolinérgicos, betabloqueantes, diuréticos, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, antiparkinsonianos, anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva postmenopáusica, antihistamínicos, espasmolíticos, Interferón, Tamoxifeno, Isotretinoína y Amiodarona.

V. Factores nutricionales.

La hipovitaminosis A produce un ojo seco grave, la xeroftalmía. El alcoholismo crónico y la desnutrición también pueden provocar ojo seco.

VI. Factores traumáticos.

La destrucción de las glándulas acuosas (radiación, extirpación de tumores), mucínicas (causticaciones, intervenciones quirúrgicas) o lipídicas (reconstrucciones palpebrales) producen una alteración cualitativa de la lágrima.

VII. Factores inflamatorios.

La inflamación de las glándulas secretoras, ya sea infecciosa o de otra causa, conduce a la alteración lagrimal: dacrioadenitis (glándulas acuosas), conjuntivitis cicatriciales (células caliciformes) o blefaritis (glándulas de Meibomio).

VIII. Factores neurodeprivativos.

La queratopatía neurotrófica está causada por la pérdida de la sensibilidad y el trofismo corneal dependiente del V par, lo que conduce a la destrucción del epitelio y provoca trastornos de la reepitelialización. Asimismo se produce una depresión del reflejo del lagrimeo, que agrava el cuadro. La causa más frecuente son las infecciones oculares por herpes, sobretudo zóster. Puede deberse también a traumatismo

quirúrgico, accidentes cerebro-vasculares, aneurismas, esclerosis múltiple, tumores, lepra, abuso de anestésicos tópicos y causas hereditarias, como el síndrome de Riley-Day.

IX. Factores tantálicos.

Situaciones en las que no existe propiamente déficit o alteración lagrimal, sino imposibilidad para aprovecharla. Se produce un ojo seco funcional, es decir, existe una producción lagrimal normal pero debida a una epitelopatía corneal hidrofóbica o incongruencia palpebroocular, se produce la sintomatología de ojo seco. Las alteraciones palpebrales impiden la correcta distribución de la lágrima sobre la superficie ocular (ectropion, entropion, exoftalmos, síndrome del párpado flácido, pterigium). Las superficies corneales hidrófobas no pueden aprovechar la lágrima, como ocurre en las epitelopatías o en las distrofias corneales. Es un término introducido por Murube¹⁹ y que se inspira en la mitología griega.

X. Enfermedades sistémicas.

Parkinson, diabetes, SIDA y hepatitis C.

XI. Disgenesias.

Se asocian con ausencia o reducción del tejido lagrimal: alacrimia, displasia ectodérmica anhidrótica, aniridia, síndrome de epicantus-blefarofimosis, etc.

XII. Factores ambientales.

Baja humedad ambiental, las altas temperaturas, o actividades laborales relacionadas con la baja frecuencia de parpadeo, como el uso de pantallas de ordenador, pueden causar SOS leve o agravar el ya existente.

XIII. Lentes de contacto (LDC).

El 43% de los usuarios de LDC presentan síntomas de ojo seco y el 28%, muestra síntomas moderados-graves³⁷.

3.3.2 Clasificación Patogénica

Basándonos en la principal causa patogénica tenemos la clasificación que divide el ojo seco en hiposecretor o aquodeficiente y en ojo seco evaporativo o aquosuficiente³⁸. Aunque en la práctica diaria ambas situaciones coexisten frecuentemente.

Clasificación Ojo Seco			
Hiposecretor		Evaporativo	
Sjögren	No Sjögren	Intrínseco	Extrínseco
Primario	Glándula	Glándulas de	Déficit Vit. A
Secundario	Lagrimal	Meibomio	Conservantes
	Obstrucción	Apertura	medicación
	Deficiencia	palpebral	tópica
	Arco Reflejo	Tasa de parpadeo	Lentes de
	Medicación	baja	contacto
	sistémica	Fármacos	Enfermedad
		(Isotretionina)	superficie ocular
			(alergia)

Tabla 2 Clasificación fisiopatológica del ojo seco³⁸

3.3.2.A Ojo seco hiposecretor o aquodeficiente

Implica que el ojo seco es debido a un fracaso de la secreción glandular lagrimal. Los pacientes afectos de ojo seco hiposecretor se dividen entre los que padecen síndrome de Sjögren y aquellos que no.

I. Síndrome de Sjögren.

En estos enfermos se produce una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas y mucosas que da lugar a una disminución secundaria de la secreción, produciendo en el caso de la glándula lagrimal alteraciones en la película lagrimal y enfermedad de la superficie ocular. Los mediadores inflamatorios de la glándula infiltrada, se liberan en las lágrimas afectando a la superficie ocular. Las principales manifestaciones son la queratoconjuntivitis *sicca* y la xerostomía.

- Síndrome de Sjögren primario.

Para el diagnóstico de síndrome de Sjögren primario se requiere ausencia de otra enfermedad autoinmune y cuatro de los seis criterios que se mencionan a continuación, incluyendo obligatoriamente la histopatología positiva y la serología (autoanticuerpos) positiva. Criterios clasificatorios del síndrome de Sjögren revisados en 2002 por el Consenso Europeo-Americano (AECG)³⁹:

1. Síntomas oculares (una respuesta positiva):
 - Sensación de ojos secos por un período superior a 3 meses.
 - Sensación de arenilla ocular recurrente.
 - Utilizar lágrimas artificiales más de tres veces al día.
2. Síntomas orales (una respuesta positiva):
 - Sensación de boca seca por un período superior a 3 meses.
 - Parotidomegalia recurrente.
 - Necesidad constante de beber líquidos.
3. Signos oculares (una prueba positiva):
 - Prueba de Schirmer inferior o igual a 5 mm a los 5 min.
 - Puntuación de 4 o más en la escala de van Bijsterveld en la tinción con rosa de Bengala.
4. Alteración de las glándulas salivales (una prueba positiva):
 - Gammagrafía parotídea con déficit difuso de captación.
 - Sialografía con alteraciones difusas ductales y acinares.
 - Flujo salival sin estimular de 1,5 ml o menos en 15 min.
5. Histopatología.
 - Biopsia obtenida de mucosa de aspecto normal en glándulas salivares menores: sialodentitis linfocítica focal, evaluado por un patólogo experto, con ≥ 1 focos por 4mm^2 de tejido glandular, los focos linfocíticos deben estar adyacentes a acinos mucosos de aspecto normal y con un contenido de más de 50 linfocitos.
6. Autoanticuerpos (una prueba positiva):
 - Anti-Ro/SS-A.
 - Anti-La/SS-B.

* Se consideran criterios de exclusión de síndrome de Sjögren:

- Tratamiento radioterápico previo sobre cabeza y cuello.
 - Infección por el VHC.
 - SIDA.
 - Linfoproliferación previa.
 - Sarcoidosis.
 - EICH.
 - Uso de fármacos anticolinérgicos.
-

- Síndrome de Sjögren secundario.

Presenta las mismas características del primario, pero asociado con otras enfermedades autoinmunes subyacentes, la artritis reumatoide es la más frecuente.

- Otras enfermedades autoinmunes sistémicas
 - Artritis reumatoide.
 - Lupus eritematoso sistémico.
 - Esclerodermia.
 - Policondritis recidivante.
 - Enfermedad mixta del tejido conectivo.
 - Polimiositis.
 - Fibromialgia.
 - Síndrome de Raynaud.
 - Enfermedad de Still del adulto.
- Enfermedades autoinmunes organoespecíficas
 - Cirrosis biliar primaria.
 - Miastenia grave.
 - Tiroiditis de Hashimoto

II. Sin síndrome de Sjögren.

- Hiposecreción lagrimal relacionada con la edad o por lacrimodeficiencia primaria.
- Afectación del tejido glandular, ya sea por destrucción, ausencia o reducción de tejido lagrimal (tumor, inflamación, cirugía, agenesias) o por enfermedades cicatrizales como el penfigoide, el síndrome de Stevens-Johnson, quemaduras o

el tracoma.

- Ojo seco iatrogénico, por el uso de medicamentos que disminuyen la secreción lagrimal, como los ya comentados previamente.
- Deficiencia lagrimal de causa refleja (neural). Por afectación del arco neural reflejo que conlleva disminución del lagrimeo y de la frecuencia del parpadeo.
- Hipovitaminosis A

3.3.2.B Ojo seco evaporativo

La función lagrimal es normal, la afectación lagrimal es consecuencia de un aumento de la evaporación. Las causas principales del ojo seco evaporativo son:

I. Disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM)

Alteración crónica y difusa de las glándulas de Meibomio, normalmente caracterizada por la obstrucción de los conductos terminales y/o cambios cualitativos/cuantitativos en la secreción glandular. Esto puede resultar en una alteración de la película lagrimal, síntomas de irritación ocular, inflamación clínicamente aparente y enfermedad de la superficie ocular⁴⁰. La DGM parece ser la causa principal de SOS en todo el mundo^{37,40,41}.

Las DGM pueden clasificarse según su secreción en de baja producción (*sicca meimobiana*) o de alta producción (*seborrea meimobiana*). Ambas pueden ser primarias o secundarias a una patología ocular o sistémica.

Independientemente del mecanismo etiológico, la consecuencia final de la DGM es la baja secreción de lípidos procedentes de las glándulas de Meibomio. Este déficit ocasiona alteraciones en la capa lipídica externa de la película lagrimal, lo que puede ocasionar la evaporación, hiperosmolaridad y la inestabilidad de la misma, así como aumentar el número de bacterias en el borde palpebral⁴⁰. Podemos describir DGM en patologías oculares muy frecuentes tales como blefaritis posterior, rosácea y queratoconjuntivitis atópica.

II. Uso de LDC.

Incrementan la osmolaridad al aumentar la evaporación lagrimal. Parece que la hipoestesia corneal secundaria que produce su uso continuado también puede contribuir en el proceso⁴².

III. Factores ambientales.

La baja humedad ambiental, las altas temperaturas o actividades laborales relacionadas con la baja frecuencia de parpadeo, como el uso de pantallas de ordenador.

IV. Alteraciones palpebrales.

Aumento de tamaño de la apertura palpebral (exoftalmos) o la mala congruencia párpado/globo ocular, lagoftalmos, baja frecuencia de parpadeo o parpadeo defectuoso.

V. Interacciones con los conservantes de los fármacos tópicos.

3.3.3 Clasificación en base a la gravedad

El DEWS clasifica el SOS en cuatro estadios según la gravedad de los síntomas y los signos clínicos¹³:

I. Grado 1

Molestias leves o esporádicas, a menudo en respuesta a estímulos ambientales, con o sin síntomas visuales. Signos leves, si los hubiera, de hiperemia conjuntival, tinción de la superficie ocular o enfermedad palpebral. La estabilidad de la lágrima, medida mediante test de rotura lagrimal, y la producción de la misma, medida mediante test de Schirmer, queda afectada de forma variable.

II. Grado 2

Molestias leves y síntomas visuales intermitentes con o sin exposición a estímulos que los provoquen; más frecuentemente muestran tinción corneal o conjuntival, así como secreción leve. Puede aparecer enfermedad palpebral y la estabilidad y producción de

la lágrima suele quedar afectada. El test de Schirmer presenta valores entre 6-10 mm y el test de rotura lagrimal, entre 6-10 segundos. Es un grado de SOS moderado.

III. Grado 3

Síntomas frecuentes o constantes sin provocación o síntomas visuales que pueden limitar las actividades. Tinción moderada de la superficie ocular (corneal y conjuntival). La enfermedad palpebral es común y la estabilidad y producción de la película lagrimal suelen estar considerablemente reducidas. Frecuentemente se asocia con disfunción glandular de Meibomio. El test de Schirmer presenta valores entre 3-5 mm y el test de rotura lagrimal, entre 3-5 segundos. Es un grado de SOS severo.

IV. Grado 4

Síntomas constantes e incapacitantes. Marcada enfermedad palpebral a menudo presente. Inyección conjuntival marcada. Tinción córneo-conjuntival $> 2/3$ con densidad de tinción elevada. Tasa de producción lagrimal mínima. El test de Schirmer presenta valores ≤ 2 mm y el test de rotura lagrimal, ≤ 2 segundos. Es un grado de SOS muy severo.

3.4 Fisiopatología del SOS

Actualmente entendemos el SOS como una pérdida de la homeostasis de la llamada Unidad Funcional Lagrimal (UFL). El SOS es considerado como una enfermedad inflamatoria, tanto el ojo seco hiposecretor como el evaporativo ocasionan inestabilidad de la película lagrimal y aumento de la osmolaridad, lo que altera el equilibrio de la superficie ocular provocando una cascada inflamatoria, que si no se soluciona, mantiene el proceso.

La medida de la osmolaridad lagrimal se considera una de las mejores pruebas para el diagnóstico del SOS y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad².

Al disminuir la capa acuosa de la lágrima por hiposerceción, por evaporación o por ambos fenómenos, los solutos presentes en ella se concentran, aumentando la

osmolaridad. Este incremento ocasiona, por un lado, que las células del epitelio corneal liberen agua para contrarrestar el aumento de solutos de la lágrima, lo que puede conducir al estrés osmótico y, finalmente, a la apoptosis celular^{43,44}. El daño de las células epiteliales estimula las terminaciones nerviosas, lo que a su vez ocasiona la pérdida de la señalización nerviosa en la glándula lagrimal, menor secreción lagrimal refleja y disminución de la sensibilidad corneal, agravando por un lado el déficit lagrimal y estimulando la inflamación, por otro³⁷.

En la inflamación de la superficie ocular secundaria a la osmolaridad y la apoptosis celular⁴⁴⁻⁴⁸, se superponen alteraciones hormonales, neurológicas e inflamatorias. En este proceso inflamatorio crónico se infiltran los tejidos MALT (conjuntiva y glándulas lagrimales) por parte de células inmunocompetentes, que secretan citoquinas proinflamatorias y reclutan más linfocitos dañando la superficie ocular y las glándulas lagrimales por inflamación neurogénica y activación patológica del proceso de apoptosis, cerrando el círculo del ojo seco.

Aunque no se conoce con certeza el mecanismo exacto, la hiperosmolaridad de la superficie ocular podría causar sobre-expresión del HLA DR y la acción de las células presentadoras de antígeno de la conjuntiva que, mediante la acción de citoquinas proinflamatorias, activarían de manera masiva y progresiva a los linfocitos. Éstas, a su vez, reclutarían más células inmunes y activarían la secreción de más citoquinas proinflamatorias en la conjuntiva y en las glándulas lagrimales, como la interleukina 1 y el interferon γ que promueven la metaplasia escamosa y el descenso de células caliciformes^{49,50}, la interleukina 17 que estimula la producción de proteasas que causan la pérdida de células epiteliales⁵¹, el factor de necrosis tumoral α (FNT α) y metaloproteasas de matriz 9 (MMP 9)⁵². Se ha correlacionado la población celular positiva para HLA DR con la gravedad del ojo seco⁵³.

Este ciclo se conoce como “el círculo vicioso del ojo seco”. No importa cómo se inicie el ciclo, una vez que se establece de manera crónica conduce a un SOS, que puede ocasionar daños graves en la superficie ocular si no se instaura un tratamiento correcto a tiempo⁵⁴.

3.5 Sintomatología del SOS

Los pacientes afectados de ojo seco refieren habitualmente hiperemia ocular y del borde palpebral; párpados engrosados que pueden estar acompañados de escamas o espuma. Refieren ojos pegados al despertar. Presentan secreciones. Sensación de arenilla o cuerpo extraño, prurito ocular y sensación de pinchazos, quemazón o malestar ocular. Padecen lagrimeo, ojos llorosos o ausencia de lágrimas, fotofobia o visión borrosa transitoria o bien notan los ojos secos y los párpados cansados o con sensación de pesadez¹². También describen una mayor sensibilidad a viento, humo, polvo o productos cosméticos. Los factores ambientales (aire acondicionado, climas secos, trabajo con ordenador) empeoran los síntomas. Interesa conocer también si los síntomas se modifican a lo largo del día o mediante el uso de tratamiento.

3.6 Diagnóstico del SOS

Las pruebas complementarias para el diagnóstico del SOS presentan limitaciones debido a que:

- En la actualidad no existe ninguna prueba complementaria considerada *Gold Standard* que permita diagnosticar el síndrome.
- La etiología y fisiopatología variada del SOS no permite ningún cociente que pueda ponderar la importancia de dichas pruebas complementarias, distintos tests objetivos analizan los diversos aspectos de la fisiología lagrimal⁵⁵.
- No hay puntos de corte claros para considerar patológicas o no las pruebas complementarias⁵⁶.
- Existe una baja reproducibilidad de las pruebas objetivas.
- No existe una correlación clara entre las pruebas objetivas y los síntomas⁵⁷.

Por otro lado la sintomatología se evalúa mediante cuestionarios, los síntomas subjetivos del SOS son poco específicos.

La combinación de las pruebas complementarias nos permite diagnosticar el SOS.

3.6.1 Pruebas complementarias

I. Tiempo de ruptura lagrimal.

El tiempo de rotura lagrimal o BUT (*Break-Up Time*), se define como el intervalo de tiempo transcurrido entre un parpadeo y la primera aparición de un islote de desecación en la superficie corneal. Se trata de un test cualitativo que estima la estabilidad de la película lagrimal, pero no aclara cuál es el factor deficitario. Está alterado en el SOS tipo evaporativo, siendo la DGM una causa frecuente, pero también en las irregularidades de la superficie ocular.

Se realiza instilando una gota de fluoresceína en fondo de saco inferior, a continuación tras varios parpadeos y eliminado el exceso de colorante se examina al paciente en la lámpara de hendidura bajo luz azul cobalto. El tiempo normal de ruptura de la película lagrimal debe ser > 10 segundos. La aparición de islotes de desecación corneal antes de los 10 segundos se considera patológica.

II. Test de Schirmer.

El test de Schirmer es un método cuantitativo que determina la secreción glandular lagrimal permitiéndonos diferenciar entre ojo seco hiposecretor y evaporativo. Sus diversas formas, así como las distintas variantes introducidas para la realización de este test, tratan de medir la producción lagrimal tanto basal como refleja.

Se realiza colocando una tira de papel de filtro milimetrado (5 x 35 mm) en el tercio externo de los fondos de saco inferiores durante 5 minutos. Tras lo cual se retira la tira y se miden los milímetros humedecidos. Existen tres modalidades:

1. Schirmer tipo I sin anestesia: Mide la secreción basal y refleja. Se considera normal un valor > 10 mm de la tira.
2. Schirmer tipo I con anestesia: La prueba mide la secreción basal incrementada por el reflejo trigeminal naso-lacrimal. Se considera normal un valor > 6 mm de la tira.
3. Schirmer tipo II (con estimulación nasal): Mide la secreción basal y refleja

máximas. Es de gran utilidad a la hora de distinguir entre pacientes con síndrome de Sjögren de aquéllos sin síndrome de Sjögren. En los pacientes no Sjögren presentan un considerable aumento secretorio lagrimal tras la estimulación nasal, mientras que casi no hay cambios secretorios en los pacientes con Síndrome de Sjögren.

III. Tinciones vitales.

Para valorar las características histopatológicas de la superficie ocular se emplean diversos colorantes vitales: fluoresceína, rosa de Bengala y verde de lisamina. Cada una de estas tinciones presenta apetencias tisulares diferentes.

- **Fluoresceína:** Se fija a las membranas basales tiñendo las células epiteliales que presentan membranas celulares dañadas o abrasiones corneales. Por lo tanto sirve para observar defectos epiteliales y áreas en las que las estructuras de unión intercelulares están dañadas⁵⁷. Se instila una gota de fluoresceína sódica al 2% en el fondo de saco conjuntival inferior. Tras 2 minutos de la instilación se evalúa el grado de tinción de la córnea y de la conjuntiva con luz azul cobalto.
- **Rosa de Bengala y verde de lisamina:** Muestran las zonas donde no existe epitelio corneal o conjuntival o éste está alterado. Ambos colorantes son repelidos por la mucina de la película lagrimal, tiñen las células desvitalizadas y en fase de queratinización⁵⁸. El verde de lisamina es mejor tolerado, por lo que se emplea más a menudo.

Para la evaluación de estas tinciones se dispone actualmente de dos métodos: el método de Oxford⁵⁷, empleado normalmente para la tinción con fluoresceína y el método de van Bijsterveld⁵⁹ para el verde de lisamina y el rosa de Bengala:

La tinción, según el esquema de Oxford, divide en seis grados la zona de la córnea y la conjuntiva, numerados del 0 al 5, captando gradualmente más colorante (figura 1).

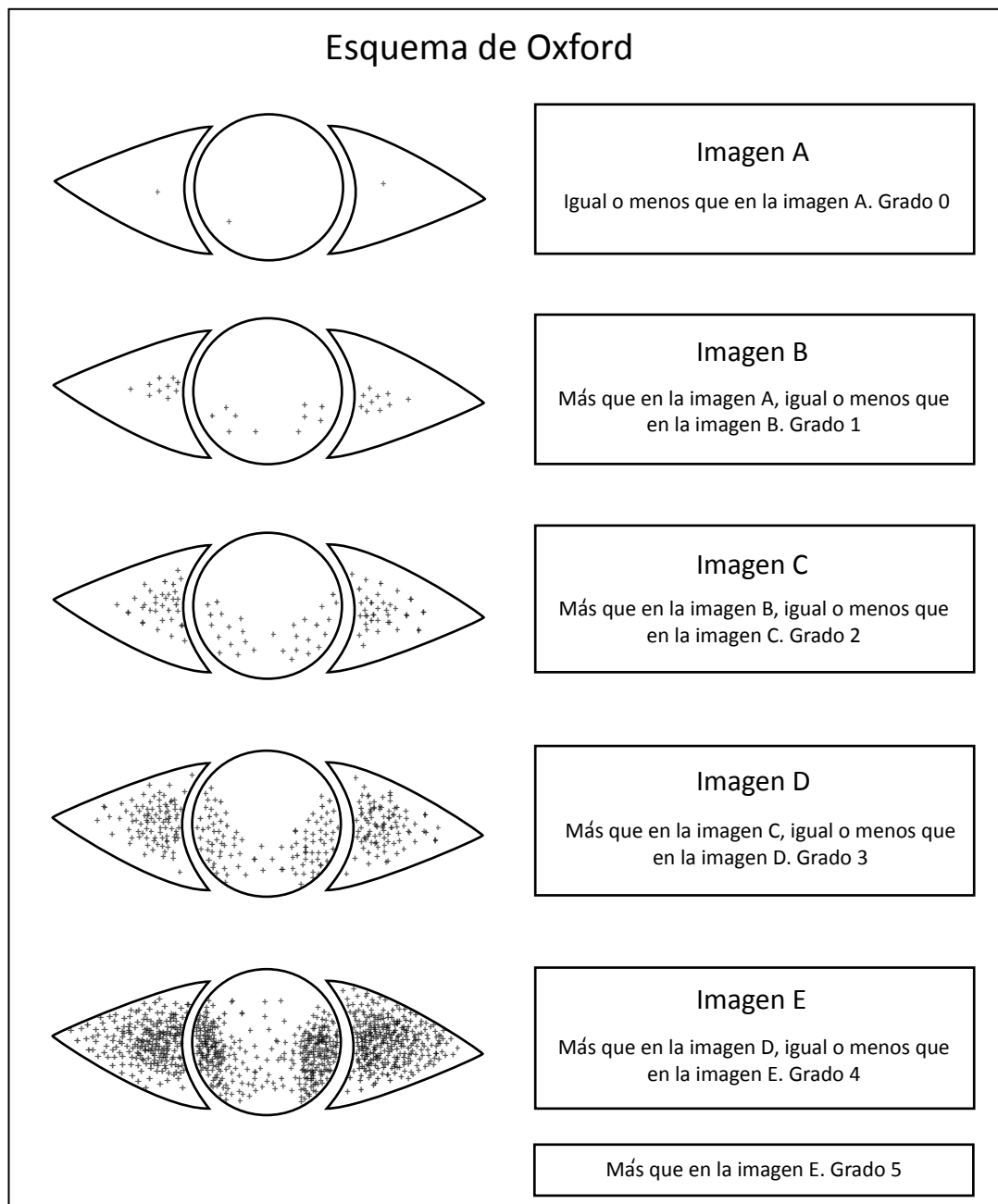


Figura 1. Escala de Oxford.

La puntuación de van Bijsterveld (figura 2) divide la superficie ocular en tres áreas (conjuntiva nasal, córnea y conjuntiva temporal) y se puntúa la tinción de cada una de ellas del 0 al 3, considerando valor 0 la ausencia de puntos impregnados, 1 presencia de algunos puntos impregnados, 2 zonas impregnadas bien definidas y 3 impregnación total. La puntuación global corresponde a la suma de las 3 áreas. Una puntuación $\geq 3,5$ se considera como patológica.

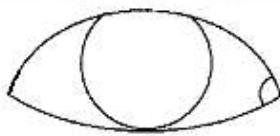
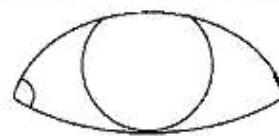
OD			OI		
Conjuntiva temporal	Córnea	Conjuntiva nasal	Conjuntiva nasal	Córnea	Conjuntiva temporal
A	B	C	C	B	A
					
A	B	C	C	B	A
0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puntuación total = A+B+C =			Puntuación total = C+B+A =		

Figura 2. Escala de van Bijsterveld.

IV. Citología de impresión conjuntival.

La citología de impresión de la conjuntiva es una técnica no invasiva que permite determinar el grado de metaplasia escamosa de la superficie conjuntival. Hay varios criterios de graduación de la metaplasia escamosa basados en parámetros morfológicos⁶⁰.

La citología de impresión de la superficie ocular se realiza con anestesia tópica de la córnea y conjuntiva. A continuación, con una pinza se toma una tira de papel de filtro de acetato de celulosa (Millipore HAWP304) y se coloca sobre la superficie ocular que deseamos estudiar, y se retira el papel de filtro, que arrastrará pegadas a él una o dos capas superficiales del epitelio conjuntival y una sola capa del epitelio corneal. Se suelen realizar tomas de varias áreas (conjuntiva bulbar subpalpebral superior, conjuntiva bulbar expuesta conjuntiva bulbar subpalpebral inferior y centro de la córnea), para analizar la mayor parte de la superficie ocular.

En el microscopio se analizan las alteraciones en las células epiteliales, calciformes e inflamatorias y la aparición de queratinización.

El grado de metaplasia escamosa evalúa el estado de la superficie ocular, correlacionándose directamente a la gravedad de la enfermedad. En el ojo seco hiposecretor el grado de metaplasia escamosa es mayor que en el evaporativo⁶¹.

V. Otras pruebas complementarias.

- **Aclaramiento lagrimal:** Consiste en la medición de la desaparición progresiva de fluoresceína tras su aplicación en el fondo de saco inferior⁶². En el SOS existe una tasa de recambio disminuida, definida como concentración de fluoresceína en lágrima por minuto después de la instilación. El aclaramiento lagrimal presenta mayor correlación con los síntomas que el test de Schirmer⁶³.
- **Osmolaridad lagrimal:** La medida de la osmolaridad lagrimal se considera una de las mejores pruebas para el diagnóstico del SOS y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, existe una relación lineal entre la severidad y el aumento de la osmolaridad². La hiperosmolaridad lagrimal del SOS es una de las causas de la inflamación crónica y el daño a la superficie ocular y está presente tanto en el SOS tipo hiposecretor como evaporativo. El valor más aceptado para considerar la lágrima hiperosmolar es $> 316 \text{ mOsm/l}$ ³⁷.
- **Meibografía:** Método no invasivo que evalúa la estructura y función de las glándulas de meibomio in vivo, los nuevos dispositivos utilizan luz infrarroja.
- **BUT automatizado (NIBUT):** Método no invasivo, automatizado y reproducible para calcular el tiempo de rotura lagrimal o BUT sin necesidad de colorantes.
- **Meniscografía:** Método no invasivo para calcular el menisco lagrimal, que nos informa sobre el volumen de lágrima. Pueden realizarse medidas estimatorias en lámpara de hendidura o automatizadas mediante dispositivos infrarrojos, un valor inferior a 0,2 mm se considera patológico para mediciones automatizadas.
- **Estesiometría:** Estudia la sensibilidad corneal, se puede valorar pasando una hebra de algodón sobre la córnea o mediante un estesiómetro, para medidas más precisas y cuantitativas. El estesiómetro de Cochet-Bonet es el más empleado.
- **Test Jenvis:** El informe Jenvis para ojo seco asiste al diagnóstico del SOS, este informe engloba el examen con lámpara de hendidura para valorar el LIPCOF (pliegues de la conjuntiva paralela al párpado), un cuestionario para ojo seco (OSDI⁶⁴ o McMonnies⁶⁵) y las mediciones automatizadas y no invasivas del NIBUT,

meibografía, meniscografía y cuantificación del grado de hiperemia conjuntival. Como herramienta resulta muy útil y visual, ya que aporta un gráfico que engloba los 6 valores y ayuda al diagnóstico diferencial del tipo de ojo seco que se padece.

3.6.2 Cuestionarios

Los signos y síntomas de ojo seco no se correlacionan bien⁵⁷, pero los síntomas se consideran importantes en el diagnóstico y tratamiento del ojo seco. La sintomatología del ojo seco tiende a ser inespecífica y con síntomas que suelen superponerse. Para valorar los síntomas de forma más sistemática y emplearlos para medir la efectividad de los tratamientos y facilitar su reproducibilidad, se han elaborado cuestionarios.

Los tres cuestionarios validados más conocidos para el ojo seco son: el elaborado por Donate¹², el OSDI (*Ocular Surface Disease Index*)⁶⁴ y el cuestionario de McMonnies⁶⁵. Formulan preguntas sencillas sobre diferentes aspectos de la enfermedad, ya sea acerca de la severidad (nula, leve, moderada, severa, muy severa) o la frecuencia (nunca, raramente, algunas veces, con frecuencia, todo el tiempo) de los síntomas más comunes.

Para el presente trabajo se empleó el cuestionario validado de Donate¹² (Tabla 3).

Preguntas:

- Enrojecimiento ocular
- Borde de párpado inflado
- Escamas o costras en párpados
- Ojos pegados al levantarse
- Secreciones (legañas)
- Sequedad de ojo
- Sensación de arenilla
- Sensación de cuerpo extraño
- Ardor/Quemazón
- Picor
- Malestar de ojos
- Dolor agudo (pinchazos en los ojos)
- Lagrimeo
- Ojos llorosos
- Sensibilidad a la luz (fotofobia)
- Visión borrosa transitoria que mejora con parpadeo
- Cansancio de ojos o párpados
- Sensación de pesadez ocular o palpebral

Cada uno de estos síntomas se clasificará según la gravedad que tuvo durante la última semana según la siguiente escala:

0. No tiene ningún síntoma.
1. Pocas veces tiene este síntoma.
2. A veces tiene ese síntoma pero no le molesta.
3. Frecuentemente tiene ese síntoma, le molesta, pero no interfiere en sus actividades.
4. Frecuentemente tiene ese síntoma, le molesta e interfiere en sus actividades.

Tabla 3. Cuestionario validado de Donate¹²

3.7 Tratamiento

No existe un tratamiento curativo para el SOS, actualmente las actuaciones terapéuticas van dirigidas al control de los síntomas y a la prevención del daño ocular, así como al tratamiento de las posibles enfermedades subyacentes. Existen cuatro tipos de intervenciones ⁶⁶:

- La sustitución lagrimal (básicamente el empleo de lágrimas artificiales y lubricantes).
- La conservación lagrimal.
- El aumento de la secreción lagrimal (empleo de sustancias secretagogas).
- El tratamiento antiinflamatorio y de las causas etiológicas (inmunosupresores, antibióticos, hormonas sexuales, hemoderivados...).

La elección del tratamiento depende de la severidad de la patología de la superficie ocular. El Subcomité nombrado por el DEWS⁶⁷, formuló las siguientes recomendaciones terapéuticas.

Ojo seco grado 1 (leve)

- Modificaciones ambientales.

Evitar ambientes secos y cálidos, uso de humidificadores y recomendaciones para los pacientes que trabajan con ordenadores (condiciones ergonómicas, iluminación

adecuada, descansos periódicos, estar debidamente refraccionados). Pueden padecer el “síndrome ocular de pantallas de visualización”.

Limitar el uso de lentes de contacto (LDC), el problema principal en el uso de LDC es la limitación del paso del oxígeno a través de la lágrima que la superficie corneal necesita para su normal funcionamiento. La hipoxia secundaria al uso continuado de LDC provoca que la córnea adopte metabolismo anaerobio y acidosis láctica, que inhibe la barrera normal y los mecanismos de bomba de la córnea⁴². Se producen así diversas alteraciones corneales en las células epiteliales y endoteliales, disminución de células calciformes conjuntivales, edema, hipoestesia, vascularización periférica, alteraciones lagrimales y cambios en la flora microbiana⁶⁸.

- Control de medicaciones concomitantes que producen ojo seco.

Antidepresivos, ansiolíticos, antiparkinsonianos, antihistamínicos, anticolinérgicos, antihipertensivos, diuréticos...

- Higiene adecuada del borde palpebral.

Para los pacientes con disfunción de las glándulas de meibomio asociada, la aplicación de compresas o dispositivos calientes en los párpados y a continuación masaje de los mismos, ayudan a la expresión del contenido de las glándulas de meibomio, mejorando los síntomas de ojo seco.

- Lágrimas artificiales / lubricantes tópicos.

A pesar de los avances que se han producido en el entendimiento de la patología del SOS y en su terapéutica, las lágrimas artificiales continúan siendo el tratamiento más empleado para su tratamiento⁶⁸.

La lágrima presenta una composición compleja (agua, sales, compuestos hidrocarbonatos, proteínas y lípidos) y cambiante según las necesidades de la superficie ocular⁴². Además, los sustitutivos no pueden reproducir la estructura de la película lagrimal y se administran de manera discontinua, a diferencia de la lágrima natural. Por todo lo anterior, resulta extremadamente difícil conseguir sustitutivos lagrimales eficaces⁶⁶.

En la fisiopatología del ojo seco existe una inflamación e hiperosmolaridad patológicas, por lo que para las lágrimas artificiales se han desarrollado de fórmulas iso o hipoosmolares. Asimismo, el pH de la película lagrimal debe permanecer constante para mantener el normal funcionamiento de las células epiteliales⁵⁷. Ciertos electrolitos como el potasio, el magnesio, el calcio, así como el bicarbonato como solución tamponadora ayudan a la conservación de la homeostasis de la superficie ocular⁶⁸.

Las formulaciones comerciales incluyen a menudo conservantes en sus productos, sobre todo cloruro de benzalconio o el tiomersal, que, paradójicamente, producen alteraciones de la superficie ocular parecidas a los síntomas del ojo seco, como disminución de la estabilidad de la película lagrimal, alteraciones de la barrera epitelial y reacciones de hipersensibilidad⁶⁹⁻⁷¹.

Para el SOS leve se emplean las formulaciones más fluidas como los derivados de la celulosa, el alcohol de polivinilo y el cloruro sódico, que lubrican la superficie ocular.

- Ésteres de celulosa.

Son mucílagos con buen tiempo de retención. Algunos de ellos son la hipromelosa, hidroxiethylcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa. La carboximetilcelulosa se fija al epitelio corneal. Están indicados en SOS hiposecretor⁶⁸. Versura⁷² encontró una disminución de la tinción patológica con rosa de Bengala en pacientes tratados con hidroximetilcelulosa.

- Povidona y polivinil alcohol.

Son polímeros que, combinados se han demostrado útiles para el tratamiento de patologías conjuntivales, ya que actúan sobre todo ante las alteraciones de las células calciformes⁶⁸.

Ojo seco grado 2 (moderado)

- Lágrimas artificiales / lubricantes tópicos.

Se emplean lágrimas artificiales sin conservantes ya sea en formato unidosis que no contienen dichos conservantes o bien envases especiales que no los requieren (con filtros de poliamida o polietersulfona) o que poseen conservantes más respetuosos con la superficie ocular (Poliquaternum). Se emplean también formulaciones más espesas, geles o ungüentos.

- Carbómeros y hialuronatos.

Se prefieren en este estadio del ojo seco, ya que contienen agentes viscosos que aumentan el tiempo de permanencia de la lágrima artificial sobre la superficie ocular.

- Ácido hialurónico.

Es un mucopolisacárido de alto peso molecular que disminuye la evaporación lagrimal, mejora el trofismo corneal y parece regular la respuesta inflamatoria, aunque no se ha hallado una correlación clínica evidente^{68,73}.

- Ungüentos.

Los lípidos de la lágrima disminuyen con la evaporación. Forman la capa más externa de la lágrima y son difíciles de sustituir⁶⁸. Con objeto de reducir la evaporación se emplean preparaciones con parafina y lanolina en forma de ungüentos o pomadas. Actualmente hay disponibles preparados mixtos, en los que se combinan lípidos y polímeros, con los que se pretende aunar los efectos de ambos compuestos.

- Antinflamatorios tópicos.

Al existir un mecanismo fisiopatológico inflamatorio crónico subyacente en el SOS, se emplea terapia antiinflamatoria. En este nivel se recomiendan corticoides tópicos y ciclosporina A al 0'05%.

- Corticoides tópicos.

La evidencia de una base inflamatoria en el SOS justifica su uso. Inhiben la cascada inflamatoria en varios puntos⁷⁴. La aplicación tópica de los mismos provoca una inmunosupresión a nivel local con aplicabilidad clínica en el SOS como ponen de manifiesto diversos estudios en los que se demuestra la mayor capacidad de estos compuestos frente a tratamientos convencionales para reducir tanto los síntomas como los signos de la enfermedad⁷⁵⁻⁷⁷.

Los corticoides con menor capacidad de penetración en la cámara anterior son los derivados fosfatos, que son los recomendados en este nivel. Su uso prolongado produce efectos secundarios bien conocidos⁷⁴. Por ello, se reservan para las exacerbaciones de los síntomas de ojo seco⁶² y se recomienda su uso en pautas cortas.

- Ciclosporina A al 0'05% tópica.

Inhibe la producción de la IL 2, lo cual disminuye la activación linfocitos CD4 y CD8 y la producción de citoquinas proinflamatorias, sin provocar ningún efecto citotóxico directo⁷⁴. También aumenta el número de células caliciformes^{78,79}. La ciclosporina tópica ha demostrado disminuir los síntomas y la enfermedad de la superficie ocular en ensayos clínicos aleatorizados⁸⁰, así como disminuir la expresión la IL 6 en el epitelio conjuntival⁸¹.

- Tetraciclinas vía oral.

Además del efecto antibiótico mediante la inhibición de la síntesis de proteínas de la pared bacteriana, las tetraciclinas presentan actividad antiinflamatoria y anticolagenolítica⁸². La inhibición directa de la síntesis de metaloproteasas (MMP) y de la actividad colagenasa^{83,84} así como de la secreción de mediadores de la inflamación como la IL 1 β , del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)⁸⁵ y del óxido nítrico⁸⁶, son los principales factores que contribuyen a una mejoría clínica en el ojo seco, ya que se reducen los procesos de destrucción de tejido corneal.

Se recomiendan especialmente, aunque no únicamente, en los cuadros asociados a DGM, como úlceras recalcitrantes, blefaritis, flictenulosis, y rosácea⁸³. Además regulan la presencia de ácidos grasos en la lágrima mediante la inhibición de producción de lipasas bacterianas⁸⁶.

- Secretagogos

- La pilocarpina vía oral en dosis de 20 mg/día se muestra eficaz en el tratamiento síndrome de Sjögren moderado, mejorando los síntomas de ojo seco, aunque resulta más eficaz para la xerostomía⁸⁷. Presenta el inconveniente de que no puede emplearse en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ni en casos de insuficiencia renal ni cardíaca.
- La cevilemina presenta menos efectos adversos y también mejora la sequedad bucal y ocular en diversos ensayos clínicos^{88,89}, aunque otros autores encuentran mejoría de los síntomas, pero no en los signos objetivos de ojo seco⁹⁰.

- Oclusión lagrimal transitoria: tapones lagrimales.

Proporcionan una oclusión transitoria del sistema de drenaje lagrimal. Se insertan fácilmente y son efectivos^{66,91,92}. Normalmente se emplean en casos de ojo seco hiposecretor como tratamiento temporal o bien para valorar la tolerancia del paciente a la oclusión puntal definitiva y el grado de epífora.

Entre los efectos de la oclusión de la vía lagrimal se encuentran⁹²: la disminución de la osmolaridad lagrimal, el aumento de las células caliciformes y la disminución de los síntomas y signos del ojo seco (test de Schirmer, tinción con fluoresceína, queratitis filamentosa, ulceraciones corneales).

- Medidas tectónicas.

Escudos y gafas protectoras. Crean un ambiente húmedo y cerrado en el que disminuye la evaporación lagrimal.

Ojo seco grado 3 (moderado-grave)

- Suero autólogo.
- Oclusión permanente de los puntos lagrimales.

Mediante cauterización de los mismos o bien cubriéndolos con un parche de conjuntiva. Pueden producir epífora molesta para el paciente.

- LDC terapéuticas.

Aunque el uso de LDC puede aumentar la evaporación de la película lagrimal y reducir el flujo lagrimal, el reservorio atrapado detrás de la lente puede contrarrestar este efecto⁹³. En ocasiones, se emplean las lentes de apoyo escleral permeables al gas como medida tectónica en ojos secos severos con exposición para evitar la formación de defectos epiteliales o bien para acelerar la curación de éstos.

Ojo seco grado 4 (muy severo)

- Cirugía.

Desde la inyección de toxina botulínica y las tarsorrafias para producir ptosis para disminuir la superficie ocular expuesta, el trasplante de membrana amniótica para sanar y mejorar la superficie, hasta procedimientos más agresivos para intentar aumentar la producción lagrimal como la transposición del conducto parotídeo o el trasplante de glándulas salivales.

- Tratamiento sistémico.
 - Fármacos inmunosupresores/inmunomoduladores. Su uso se basa en las manifestaciones extraganglionares mediadas por inmunocomplejos que acontecen en el síndrome de Sjögren⁸⁷. Pueden emplearse los corticoides y la ciclosporina orales, que no se han mostrado eficaces en los últimos estudios⁹⁴⁻⁹⁶. Se está investigando el uso de otros fármacos de efecto inmunodepresor como la hidroxiquina⁹⁷ el rituximab^{98,99}, los

llamados fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa: infliximab¹⁰⁰ y etanercept¹⁰¹; la D-penicilamina¹⁰², el ácido micofenólico¹⁰³ y el interferón $\alpha 2$ ¹⁰⁴, con resultados desiguales.

A pesar de las múltiples opciones terapéuticas anteriormente descritas, el tratamiento del ojo seco moderado-severo sigue siendo insatisfactorio, ya que se trata de una patología crónica sin tratamiento etiológico específico. A pesar de emplear los métodos arriba expuestos, algunos pacientes siguen presentando signos y síntomas de ojo seco. El uso de sustancias que aportasen no sólo hidratación, sino nutrición y factores de crecimiento constituye una alternativa esperanzadora.

3.8 Colirios de suero de hemoderivados

3.8.1 Suero autólogo

La utilización del suero autólogo (SA) en oftalmología se debe a la necesidad de encontrar sustitutos lagrimales que, además de humidificar, aporten componentes presentes en la lágrima (factores de crecimiento, vitaminas, inmunoglobulinas) y que se encuentran en menor concentración de la fisiológica en casos de sequedad ocular²⁹.

Propiedades biológicas

I. Acción óptica y lubricante por presentar pH y osmolaridad similares la lágrima.
II. Contenido en factores de crecimiento en mayor concentración que la lágrima, entre los que destacan²⁹:

- Factor de Crecimiento Epitelial (EGF).
- Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β).
- Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF).

- Factor de crecimiento de Fibroblastos (FGF).
- Factor de Crecimiento Tipo Insulina 1 (IGF-1).
- Factor de Crecimiento Neuronal (NGF).

III. Aportan moléculas reguladoras de la estabilidad y viabilidad de los epitelios de la superficie ocular²⁹:

- Vitamina A
- Albúmina.
- α 2-macroglobulina.
- Fibronectina.
- Sustancia P.

IV. Aportan efecto antimicrobiano:

- IgG, lisozima, lactoferrina y factores del complemento.

Efectos biológicos

I. Efectos sobre la viabilidad celular.

Poon¹⁰⁶ demostró que el SA aumenta los índices de viabilidad celular en mayor medida que terapia sustitutiva con lágrimas artificiales (hidroxipropilmetilcelulosa).

II. Efectos sobre el epitelio.

Es una de las funciones más destacadas del SA y se debe a la gran cantidad de factores de crecimiento y factores tróficos. Dichos factores suelen hallarse disminuidos en los pacientes afectados de SOS¹⁰⁵.

III. Efectos sobre la mucina.

El SA presenta una acción provocando el aumento de la expresión del receptor MUC1. Asimismo, la actividad de células caliciformes está muy relacionada con la presencia de la vitamina A, presente en el SA en mayor concentración que en la lágrima^{11,105,107}.

IV. Efectos sobre la metaplasia escamosa.

El tratamiento con SA mejora de forma significativa el grado de metaplasia escamosa de los epitelios corneal y conjuntival^{11,107,108}. La vitamina A parece ser el componente del SA más relacionado con la mejoría en el grado de metaplasia escamosa^{6,105}.

V. Efectos sobre la estabilidad de la película lagrimal.

- Efectos sobre el test de Schirmer. En general el tratamiento con SA tiene pocos efectos sobre el test de Schirmer^{11,107-108}.
- Efectos sobre el BUT. Kojima¹⁰⁹ encuentra mejoría en el BUT de pacientes tratados con SA al compararlos con el uso de humectantes comerciales. La mejoría del BUT se debe al efecto del suero sobre el epitelio y las mucinas¹⁰⁴.
- Efectos sobre la tinción con fluoresceína. Se ha descrito una disminución en el área teñida tras el uso de SA^{106,109,110}.

VI. Efectos sobre la sensibilidad corneal.

El SA contiene factores neurotróficos que contribuyen a la regenerar los nervios corneales. Matsumoto encontró que la sensibilidad corneal mejora tras el uso de SA¹¹¹.

VII. Efectos sobre la neovascularización y transparencia corneal.

El SA presenta un efecto indirecto sobre la neovascularización al potenciar la función limbar mediante los factores de crecimiento, mejorar la función de barrera de las células epiteliales y disminuir la inflamación derivada de los defectos epiteliales¹⁰⁵.

VIII. Efectos bactericidas.

- El SA, al mantener el óptimas condiciones la superficie ocular, permite indirectamente que actúen sus mecanismo defensivos:
 - La función mecánica de dilución y barrido de los gérmenes de la película lagrimal.
 - La capa de mucina disminuye la probabilidad de que los microorganismos se adhieran al epitelio corneal.

- El mantenimiento de la integridad epitelial es asimismo fundamental para evitar la invasión de microorganismos patógenos.
- Por otro lado, los componentes del SA ejercen directamente su función antimicrobiana¹⁰⁵: lisozima contra los Gram+, la lactoferrina interfiriendo en la captación de Fe^{++} por parte de los microorganismos y por último las inmunoglobulinas y los factores del complemento que forman parte de la inmunidad humoral.

Asimismo es importante señalar que el SA no contiene conservantes que puedan dañar la superficie ocular.

Preparación

La elaboración del SA no es especialmente compleja y no supone un alto coste sanitario. Se lleva a cabo bajo condiciones de esterilidad en campana de flujo laminar (grado A) y en entorno D de tratamiento de aire; bajo previa indicación facultativa y tras descartar patología infecciosa mediante control serológico.

Habitualmente se prepara al 20% salvo excepciones justificadas. Los viales se almacenan en nevera a 4°C, siendo su caducidad de 21 días. Se entregan al paciente los viales protegidos con papel de aluminio y se adjuntan las normas de empleo. El procedimiento de preparación puede variar según el centro de procesamiento, siendo variables en el proceso la concentración de la preparación, la utilización de filtros, el tiempo de almacenamiento en fresco así como el medio para realizar la concentración exigida.

3.8.2 Suero heterólogo de sangre periférica

Propiedades

Las características del suero heterólogo (SH) no difieren de las del SA. Puede ser beneficioso su uso en pacientes que presenten ciertas limitaciones en la extracción de su propio suero para realizar el colirio. Entre éstas limitaciones del paciente podrían

encontrarse la edad o un mal estado general, enfermedades hematológicas como anemia severa o EICH, tratamiento con quimioterapia, dificultad para realizar venopunciones como pacientes obesos, la falta de medios para desplazarse periódicamente a realizarlo, el padecimiento de enfermedades autoinmunes que puedan alterar la calidad y eficacia del suero y enfermedades infecciosas transmisibles, sobre todo infección activa por VHC, VHB, VIH o sífilis.

También sería interesante emplearlo en caso de niños y en adultos no colaboradores para una extracción periódica como pueden ser pacientes psiquiátricos o disminuidos psíquicos.

Preparación

Igual al proceso descrito para el SA, pero con sangre procedente del Banco de donantes de sangre del grupo AB para evitar rechazos antigénicos.

Como material biológico, no está exento de transmitir enfermedades infecciosas, por lo que al igual que el SA debe someterse a control serológico para descartar patologías infecciosas.

3.8.3 Suero de sangre de cordón umbilical

Propiedades

Yoon investigó la eficacia del suero de sangre de cordón umbilical (SCU) en pacientes con SOS grave de diversa etiología¹⁰ y SOS grave asociado a EICH¹¹², así como pacientes con defecto epitelial persistente⁹ y con queratitis neurotrófica¹¹³, quemaduras oculares^{114,115} y problemas de la superficie ocular tras cirugía refractiva^{114, 115}.

En el SOS el uso de colirio de SCU mejoró el BUT, la tinción epitelial, el grado de metaplasia escamosa, la densidad de células caliciformes y las puntuaciones en los cuestionarios¹⁰. Otros autores han hallado asimismo mejoras en el daño epitelial, la puntuación en los cuestionarios, la citología de impresión conjuntival, la osmolaridad lagrimal y la sensibilidad corneal¹¹⁶.

Preparación

Se centrifuga a 2800G, 20 minutos a 20°C, se decanta el sobrenadante y se prepara sobre viales de BSS un colirio al 20%. Se introducen en congelador eléctrico a -80°C. Se reservan alícuotas para la determinación de factores de crecimiento.

La SCU se dispensa en tubos de cristal de 10 mL estériles, los viales son etiquetados y protegidos con un papel de aluminio para evitar la degradación de vitamina A por la luz.

Consideraciones

Para la elaboración de los viales de nuestro estudio se han tenido en cuenta los siguientes criterios de selección:

- Test serológicos previos en las semanas 8 y 38 de gestación
- Unidades con menos de 24 horas desde la extracción a la separación.
- Historia y antecedentes obstétricos normales, de unidades no aptas para el procesamiento al banco público.
- Consentimiento informado específico.

Como controles de calidad se realiza un hemocultivo inicial y final del proceso y contaje celular del sobrenadante con ausencia de células.



Imagen 1. Extracción de sangre de cordón umbilical



Imagen 2. Vial de SCU

4. Enfermedades autoinmunes y SOS

La asociación entre el ojo seco y las enfermedades autoinmunes es bien conocida, con un nivel de evidencia alto en la literatura científica. Las asociaciones más frecuentes son el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo¹³.

La frecuencia con la que las enfermedades autoinmunes se asocian con el ojo seco no es conocida, pero se estima que un 25% de los pacientes con SOS padecen una enfermedad autoinmune subyacente³.

4.1. Síndrome de Sjögren

Como se ha comentado previamente, podemos considerar al síndrome de Sjögren como el paradigma de enfermedad autoinmune asociada al ojo seco.

Se considera que el SOS asociado al síndrome de Sjögren es más severo y progresivo que el no asociado, por lo que necesita un tratamiento más agresivo⁸⁷.

4.1.1 Definición y clínica

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune crónica, que afecta inicialmente a las glándulas exocrinas y mucosas, especialmente a las glándulas salivares y lagrimales, reduciendo su secreción, lo que provoca síntomas de xerostomía y queratoconjuntivitis *sicca* o xeroftalmia.

En un estudio reciente se demostró que un 10,9% de pacientes con síndrome de ojo seco padecían un síndrome de Sjögren primario subyacente³.

Se trata de la segunda enfermedad autoinmune reumática más frecuente tras la artritis reumatoide, y afecta principalmente a mujeres de mediana edad (proporción

mujer-hombre 9 a 1). A pesar de su alta prevalencia, el síndrome de Sjögren está infradiagnosticado¹¹⁷.

El síndrome se puede manifestar de forma aislada (síndrome de Sjögren primario) o asociado a otras enfermedades autoinmunes reumatológicas (síndrome de Sjögren secundario).

La patogénesis consiste en una respuesta inmune mediada por linfocitos y por la producción de autoanticuerpos, e histológicamente se basa en una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas¹¹⁸.

Un tercio de los pacientes sufre manifestaciones sistémicas. El espectro de la enfermedad abarca desde una enfermedad órgano-específica (exocrinopatía autoinmune) a un proceso sistémico con afectación extraglandular¹¹⁹.

La clínica de síndrome de Sjögren se caracteriza por la destrucción de las glándulas exocrinas, principalmente las glándulas salivares y lagrimales. Como consecuencia, las manifestaciones clínicas conllevan xerostomía y xeroftalmia, denominados síntomas *sicca*.

La afectación de las glándulas salivares provoca inflamación indolora, que suele comenzar unilateralmente, generando síntomas derivados de la sequedad de boca. Como problemas para la masticación, para la deglución y alteración del gusto de los alimentos (disgeusia). Se acompaña de signos como fisuras eritematosas en la lengua, caries atípicas, pérdida de piezas dentales y candidiasis oral¹²⁰. Los síntomas debidos a la reducción de la secreción de saliva generan una disminución de la calidad de vida de los pacientes.

La afectación oftalmológica ha sido previamente descrita, consistiría en un ojo seco hiposecretor o aquodeficiente por destrucción autoinmune de la glándulas lagrimales, con disminución de la secreción lagrimal y alteración en la composición de las lágrimas de carácter inflamatorio crónico. Los síntomas del ojo seco son el aspecto más incapacitante y limitante para la calidad de vida de los pacientes con síndrome de Sjögren.

Las manifestaciones clínicas de la afectación glandular se describen en la siguiente tabla (Tabla 4) ¹²¹.

Síntomas Orales(Xerostomía)	Síntomas genitourinarios
Ardor	Disuria
Dificultad para masticar	Dispaurenia
Disgeusia	Sequedad vaginal
Imposibilidad para escupir	
Aumento de caries	
Sialoadenitis	
Necesidad constante de beber agua	
Síntomas oculares(Xeroftalmia)	Síntomas respiratorios
Ardor ocular	Traqueobronquitis
Visión borrosa	Tos seca
Sensación de cuerpo extraño	
Fotosensibilidad	
Escozor	
Picor	
Síntomas nasales y de garganta	Síntomas cutáneos
Dificultad para deglutir	Xerosis
Epistaxis	
Nariz seca	
Ronquera	

Tabla 4. Síntomas secundarios a la disfunción glandular

A pesar de que la afectación glandular es la principal característica del síndrome, un tercio de los pacientes desarrollan manifestaciones sistémicas extraglandulares tales como fatiga, sinovitis, artromialgias, fenómeno de Raynaud y crioglobulinemia relacionada con vasculitis. Puede existir participación neurológica, dermatológica,

renal y pulmonar añadida. El componente neurológico incluye neuropatías centrales y periféricas, y una afectación similar a la esclerosis múltiple a nivel del sistema nervioso central. La afectación respiratoria, a parte de la traqueobronquitis ya mencionada, puede incluir broquiectasia, neumonitis intersticial y fibrosis. La afectación renal puede incluir nefritis intersticial, acidosis tubular renal e hipostenuria. La afectación dermatológica conlleva la aparición de púrpura, eritema nodoso, urticaria o lesiones similares al lupus cutáneo subagudo. La afectación autoinmune hepática y una pancreatitis también son manifestaciones extraglandulares posibles.

Los pacientes con mayor afectación de las glándulas salivares muestran un riesgo elevado de padecer linfoma no Hodgkin de células B¹²², mientras que los pacientes que expresan anticuerpos Anti-Ro /SS-A son más propensos a desarrollar manifestaciones extraglandulares hematológicas como anemia, leucopenia, trombocitopenia, vasculitis y crioglobulinemia^{123,124}.

4.1.2 Clasificación

Llegar al diagnóstico del síndrome de Sjögren es a menudo difícil, los síntomas de sequedad de mucosas son inespecíficos y frecuentes en la población anciana, ya sea por la atrofia relacionada por la edad o por el uso de fármacos. Además el curso insidioso de la enfermedad retrasa el diagnóstico.

Tampoco existen pruebas de laboratorios que nos permitan un diagnóstico directo.

Los criterios de clasificación más utilizados para el síndrome de Sjögren son los revisados en 2002 por el grupo del Consenso Europeo-Americano (AECG)³⁹.

Recientemente un consenso de expertos ha propuesto otra clasificación basada exclusivamente en criterios medibles y objetivables, ha sido realizado por la *SICCA (Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance)*¹²⁵.

La siguiente tabla (Tabla 5) muestra y compara los criterios de ambas clasificaciones.

Tabla 5. Comparación entre los criterios de 2002 y 2012 para el síndrome de Sjögren

Criterios clasificatorios del síndrome de Sjögren revisados en 2002 por el Consenso Europeo-Americano (AECG)	Criterios revisados en 2012 de la <i>Sjögren International Collaborative clinical Alliance (SICCA)</i>
<p>1. Síntomas oculares (una respuesta positiva)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensación de ojos secos por más de 3 meses. - Sensación de arenilla ocular recurrente. - Utilizar lágrimas artificiales más de tres veces al día. <p>2. Síntomas orales (una respuesta positiva)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensación de boca seca por más de 3 meses - Parotidomegalia recurrente - Necesidad constante de beber líquidos <p>3. Signos oculares (una prueba positiva):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prueba de Schirmer inferior o igual a 5 mm a los 5 min. - Puntuación de 4 o más en la escala de van Bijsterveld en la tinción con rosa de Bengala <p>4. Histopatología</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biopsia salival grado 3-4 de la clasificación de Chisholm y Mason <p>5. Alteración de las glándulas salivales (una prueba positiva)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gammagrafía parotídea con déficit difuso de captación - Sialografía con alteraciones difusas ductales y acinares - Flujo salival sin estimular de 1,5 ml o menos en 15 min <p>6. Autoanticuerpos (una prueba positiva):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de AntiRo (SS-A) o AntiLa (SS-B) o ambos 	<p>1. Síntomas oculares</p> <p>No incluidos</p> <p>2. Síntomas orales</p> <p>No incluidos</p> <p>3. Signos oculares :</p> <p>Queratoconjunctivitis sicca con de tinción ocular ≥ 3, según Whitcher et al (se prefiere usar tinción con fluoresceína o verde lisamina, pero BUT y Shirmer I sin anestesia también son válidos). Se asume que no se usa tratamiento glaucomatoso tópico ni se ha recibido cirugía cosmética de párpados en 5 años.</p> <p>4. Histopatología</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biopsia salival grado 3-4 de la clasificación de Chisholm y Mason <p>5. Alteración de las glándulas salivales</p> <p>No incluidos</p> <p>6. Autoanticuerpos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de anti-SS-A/Ro y/o anti-SS-B/La o (FR+ y título de ANA $\geq 1:320$)
<p>Criterios clasificatorios :</p> <p>Síndrome de Sjögren primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Presencia de 4 de los 6 criterios siempre que la histopatología y la serología sean positivas. -Presencia de 3 criterios objetivos (puntos 3, 4, 5 y 6) <p>Síndrome de Sjögren secundario:</p> <p>En presencia de otra enfermedad reumatológica, la presencia del criterio 1 o 2, más dos criterios más cualquiera entre 3,4 y 5.</p>	<p>Criterios clasificatorios:</p> <p>Al menos 2 de los 3 apartados positivos para diagnóstico de síndrome de Sjögren primario</p>
<p>Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tratamiento radioterápico previo sobre cabeza y cuello -Infección por el VHC o SIDA -Linfoproliferación previa - Sarcooidosis - EICH -Uso de fármacos anticolinérgicos 	<p>Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tratamiento radioterápico previo sobre cabeza y cuello, -Infección por el VHC o SIDA -Amiloidosis - Sarcooidosis - EICH -Enfermedades relacionadas con IgG4

4.1.3 Solapamiento (“OVERLAP”)

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas y mucosas originando una disminución de la secreción. Los síntomas principales son xerostomía y xeroftalmia por afectación de las glándulas salivares y lagrimales, pero una tercera parte de los pacientes pueden padecer manifestaciones extraglandulares sistémicas¹²⁶.

Podemos encontrar características síndrome de Sjögren en casi todas las enfermedades autoinmunes reumáticas, incluida la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia y las enfermedades mixtas del tejido conectivo¹²⁷.

Clásicamente clasificamos el síndrome de Sjögren en primario o secundario en relación con su asociación a otras enfermedades autoinmunes reumatológicas.

El diagnóstico diferencial puede resultar complejo, debido a la alta prevalencia de los síntomas inespecíficos de sequedad, fatiga y artromialgias en el resto de enfermedades autoinmunes y en la población anciana. Además la gran variedad de manifestaciones clínicas e inmunológicas del síndrome de Sjögren a menudo se solapan con otras enfermedades autoinmunes sistémicas dificultando el diagnóstico entre síndrome de Sjögren primario con afectación extraglandular, síndrome de Sjögren secundario asociado con otra enfermedad autoinmune reumatológica y en síndromes *sicca* similares al síndrome de Sjögren¹⁴.

Este solapamiento sugiere que los actuales criterios de clasificación del síndrome de Sjögren son útiles para diferenciarlo de procesos no autoinmunes, pero falla claramente a la hora de diferenciarlo de otros procesos autoinmunes sistémicos¹⁴. Aunque el significado clínico de las características solapadas no está establecido.

En la siguiente tabla (Tabla 6), se muestran las características solapadas, tanto clínicas como inmunológicas, entre el síndrome de Sjögren primario y otras enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune	Características solapadas	
	Clínicas	Inmunológicas
Lupus eritematoso sistémico	Artritis Leucopenia Trombocitopenia Lupus cutáneo	ANA Anti-DNA Hipocomplementemia
Artritis reumatoide	Artritis	FR
Esclerodermia	Fenómeno de Raynaud Fibrosis pulmonar	ACA
Enfermedad del tejido conectivo mixto	Manos hinchadas Fenómeno de Raynaud Miositis Sinovitis	Anti-RNP
Sarcoidosis	Agrandamiento de parótida Eritema nodoso	
Vasculitis sistémicas	Vasculitis vasos tamaño medio Lívido reticularis Púrpura Neuropatía	Crioglobulinas ANCA
Síndrome antifosfolípido	Trombocitopenia Lívido reticularis	Anticuerpos antifosfolípidos

Tabla 6. Solapamiento clínico e inmunológico entre Sd. Sjögren primario y otras enfermedades autoinmunes sistémicas¹⁴

4.2 Otras enfermedades autoinmunes y SOS

4.2.1 Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es la enfermedad autoinmune más frecuente de la población, se caracteriza por una poliartropatía inflamatoria y deformante asociada a manifestaciones extrarticulares y a anticuerpos antiglobulina circulantes, denominados factor reumatoide (FR).

En los pacientes con artritis reumatoide, la aparición de síntomas de ojo seco es muy frecuente, con una prevalencia del 30-50% según las series, sin embargo cumplen los criterios completos de síndrome de Sjögren un 4-31%^{128,129}. Los pacientes con

síntomas *sicca*, artritis y FR positivo pueden tener criterios de síndrome de Sjögren, artritis reumatoide o ambos.

La gravedad de los síntomas *sicca* está correlacionada con la gravedad de la afectación sistémica. Se ha postulado que la actividad de la artritis reumatoide puede predecir la producción de saliva¹³⁰.

Numerosos estudios han demostrado diferencias clínicas entre los pacientes con síndrome de Sjögren según su asociación o no con la artritis reumatoide^{131,132}. La asociación entre ambos confiere características distintivas con más afectación sistémica, más complicaciones y más graves⁶.

4.2.2 Lupus eritematoso sistémico (LES)

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo que afecta predominantemente a mujeres jóvenes.

Es probablemente la enfermedad autoinmune sistémica que guarda más relación con el síndrome de Sjögren, no sólo porque se asocian con frecuencia, también por el solapamiento entre su clínica y su expresión inmunológica¹⁴.

La prevalencia del síndrome de Sjögren entre los pacientes con LES varía considerablemente según las series y según los criterios de clasificación, se estima entre 8 y un 30%^{133,134}.

Aunque existe controversia, los estudios han demostrado que en la asociación LES-Sjögren, el Lupus parece ser relativamente más benigno, y los pacientes expresan una relativa elevada frecuencia de autoanticuerpos antiRo/SS-A y antiLa/SS-B y RNPs y factor reumatoide (FR)^{134,135}.

El síndrome de Sjögren es expresado como un cuadro de solapamiento dentro del LES, y resulta bastante similar al síndrome de Sjögren primario¹⁴.

4.3 Guía terapéutica del SOS asociado al síndrome de Sjögren

Tomando como punto de partida el informe del DEWS⁶⁷, la literatura científica y el arsenal terapéutico disponible, se elabora una guía de recomendaciones para el tratamiento del SOS asociado al síndrome de Sjögren, basada en la evidencia científica publicada hasta la fecha actual.

En general la terapia se basa en la severidad del cuadro y en la respuesta individual al tratamiento propuesto, pero como punto de partida, hay una serie de medidas preventivas que todos los pacientes deberían cumplir.

- Evitar medicación sistémica que reduzca la secreción lagrimal (antihistamínicos, antidepresivos, diuréticos, anticolinérgicos,...), como se ha comentado previamente.
- Higiene palpebral correcta, puede reducir los síntomas asociados de la DGM.
- Medidas nutricionales, evitando fumar y manteniendo una dieta saludable y rica en ácidos grasos omega 3.
- Medidas ambientales, como evitar ambientes muy secos o ventosos y limitar ciertas tareas que reducen la tasa de parpadeo como es la lectura o el uso del ordenador o terminales electrónicos por un tiempo prolongado.

Cuando las medidas preventivas son insuficientes para el manejo del SOS se inicia la cascada terapéutica, que irá avanzando en una secuencia lógica hasta conseguir un control adecuado de síntomas y signos clínicos:

1. Sustitutivos lagrimales y lubricantes tópicos

A pesar de que las lágrimas artificiales no imitan la compleja composición de las lágrimas, son la primera línea de tratamiento en el SOS en el síndrome de Sjögren⁸⁷. Su uso es tanto para reponer volumen y aumentar el tiempo de mantenimiento de la

lágrima en la superficie ocular así como para mejorar la lubricación, reduciendo la fricción entre el párpado y el globo, y aportando confort a la situación del ojo seco.

Las lágrimas artificiales tienen varias formulaciones. Los componentes de las lágrimas artificiales de última generación consisten en la asociación de varios agentes viscosos, entre ellos normalmente el ácido hialurónico, a los que se añaden electrolitos presentes en la película lagrimal normal que ayudan a prevenir el daño de la superficie⁶⁸, y pueden estar asociados a suplementos lipídicos que imitan la capa lipídica de la lágrima para retardar la evaporación. Todo ello en formulaciones hipotónicas y sin conservantes.

Geles, pomadas y ungüentos tópicos tiene una consistencia más densa que las lágrimas, por lo que aportan más lubricación y más tiempo de permanencia en la superficie ocular y también producen más visión borrosa. Son usados generalmente antes de dormir.

A pesar de la amplia variedad de sustitutivos lagrimales, ninguna preparación ha demostrado ser claramente superior¹³⁶.

2. Terapia antiinflamatoria

Partiendo de los hechos de que la inflamación es un factor importante en la patogénesis y mantenimiento del ojo seco^{35,36,37,45,49}, y de la infiltración inflamatoria, predominantemente de linfocitos T, en la conjuntiva y las glándulas lagrimales de los pacientes con síndrome de Sjögren^{46,53}, el control de la reacción inflamatoria mejorará el curso y los síntomas de la queratoconjuntivitis *sicca*.

a. Corticoides tópicos

Múltiples estudios han demostrado el valor clínico de los corticoides tópicos para el control de los síntomas y los signos del SOS moderado-severo en periodos de exacerbaciones^{75,76,137,138}. Sin embargo las posibles complicaciones de un tratamiento prolongado limitan su uso a tandas cortas de 2 a 4 semanas y usando preparaciones con menos capacidad de penetración como los derivados fosfatos sin conservantes.

b. Ciclosporina A tópica

La ciclosporina A tópica al 0,05% es un inmunomodulador que se viene usando desde 2002 en Estados Unidos, está pendiente de su aprobación en España.

Su mecanismo de acción consiste en inhibir la activación de los linfocitos T y la apoptosis, reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias y aumenta la densidad de células caliciformes^{74,78,79,139,140}. Ha demostrado disminuir los síntomas y la enfermedad de la superficie ocular en ensayos clínicos aleatorizados⁸⁰.

La terapia recomendada es aplicarla de manera tópica 2 veces al día, salvo escozor o ardor al instilarlo no se ha observado otro efecto adverso⁸⁰, utilizando corticoides tópicos de 2 a 4 semanas previo al tratamiento con ciclosporina se consiguen evitar dichos efectos indeseables¹⁴¹. El margen de seguridad a largo tiempo se ha demostrado tras un seguimiento durante 3 años de uso¹⁴².

c. Ácidos grasos Omega 3

Consiste en un ácido graso polinsaturado que no puede producir el ser humano, por lo que debe ser tomado a través de la dieta o de complementos nutricionales. De la digestión del omega 3 resultan metabolitos que están asociados con el descenso de la inflamación al inhibir la síntesis de mediadores proinflamatorios y bloquea la producción de IL-1 y FNT α . Por este motivo se ha recomendado su uso en pacientes con ojo seco asociado al síndrome de Sjögren^{143,144}, sin embargo la evidencia de su utilidad en el tratamiento del SOS es escasa.

3. Terapia Secretagoga

La secreción glandular exocrina es controlada principalmente mediante la acetilcolina, que actúa a través de los receptores muscarínicos. Se ha demostrado que los pacientes con síndrome de Sjögren poseen anticuerpos en suero contra los receptores muscarínicos M3 de las glándulas exocrinas⁸⁷.

Los fármacos secretagogos, pilocarpina y cevimelina, estimulan las glándulas exocrinas, entre ellas las glándulas lagrimales y salivares, para aumentar la secreción de lágrima y saliva.

a. Pilocarpina oral

Es un agonista muscarínico, colinérgico y parasimpaticolítico que se une a los receptores M3 y estimula las glándulas exocrinas. También encontramos receptores muscarínicos en las células caliciformes conjuntivales, en los pacientes con síndrome de Sjögren el uso de pilocarpina sistémica aumenta su número¹⁴⁵. Se usa vía oral en dosis de 20-30 mg/día repartidos en 4 tomas.

b. Cevimelina oral

Es un derivado de la acetilcolina que se une a los receptores M3 en las glándulas exocrinas aumentando la secreción glandular. Se administra oralmente en dosis de 30 mg cada 8 horas.

Los efectos adversos más frecuentes de ambos fármacos son el aumento de la sudoración, el aumento de la frecuencia urinaria, náuseas y salivación excesiva^{87,88}.

En general, ambas medicaciones han demostrado ser efectivas para reducir los síntomas del SOS, sin embargo la mejoría de los síntomas es mayor para la sequedad bucal que para los síntomas de ojo seco¹³⁶.

4. Oclusión lagrimal

La oclusión terapéutica del sistema de drenaje lagrimal preserva en la superficie ocular la propia lágrima, sustitutivos lagrimales o fármacos instilados. La oclusión lagrimal se realiza a nivel del canalículo o del punto lagrimal, y puede ser de carácter transitorio mediante tapones lagrimales o permanente mediante cauterización del punto lagrimal o bien cubriéndolos con un parche de conjuntiva.

La oclusión lagrimal aumenta el componente acuoso de la película lagrimal, disminuye la osmolaridad de la lágrima, aumenta el número de células caliciformes de la conjuntiva y mejora los síntomas y los signos del SOS^{66,91,92}.

Al aumentar el tiempo de contacto entre la lágrima y la superficie corneal, también lo hacen los componentes inflamatorios presentes en la lágrima, lo cual es contraproducente, para mejorar el curso clínico en estos casos, se puede utilizar una tanda corta de corticoides tópicos previo a la oclusión lagrimal⁷⁶.

La complicación más frecuente en el caso de oclusión transitoria es la extrusión, la pérdida o la migración de los tapones lagrimales, y en el caso de la oclusión permanente es la epifora.

5. Suero Autólogo

El uso de SA para el tratamiento del SOS se reserva para los casos severos o moderado-severos que no han respondido a otros tratamientos incluidos una lubricación intensiva y terapia antiinflamatoria.

En el SA están también presentes componentes esenciales de la lágrima para mantener la superficie ocular, como factores de crecimiento, vitamina A, fibronectina y otras citoquinas antiinflamatorias, este hecho ofrece ventajas sobre las lágrimas artificiales que lubrican pero no nutren¹⁰⁹.

Los beneficios de SA para el SOS se muestran en una mejoría significativa de los síntomas, del BUT y de la tinción corneal respecto a las lágrimas artificiales¹⁰⁹.

Tsubota¹¹ señala que el SA por presentar características bioquímicas y biomecánicas similares a la lágrima, ser hipoalergénico y aportar factores tróficos a la superficie ocular, es el tratamiento de elección en el SOS grave secundario al síndrome de Sjögren, ya que en éste, por encontrarse tanto la producción basal como refleja de lágrima muy disminuidas, es necesario aportar exógenamente los factores tróficos para mantener la integridad de la superficie ocular.

En este punto es válido el tratamiento con suero heterólogo, tanto de sangre periférica como de sangre de cordón umbilical¹⁰, como alternativa para los pacientes no candidatos a tratamiento con SA.

6. Lentes de contacto terapéuticas

Están recomendadas por el informe del DEWS⁶⁷ para el tratamiento de SOS moderado-severo, aunque no existe literatura específica que reporte su uso concreto en pacientes con síndrome de Sjögren. Su uso se justifica para acelerar la curación de la superficie corneal, reducir la desecación creando un reservorio para retener lágrimas o medicamentos, proteger la superficie ocular del roce palpebral y los efectos ambientales perjudiciales y para calmar el malestar generado por el ojo seco¹³⁶.

Los materiales de las lentes de contactos terapéuticas pueden ser de hidrogel de silicona, que son blandas y permeables al oxígeno, de hidrogel, también blandas que permiten un mayor diámetro de lente para obtener más retención pero poseen peor permeabilidad al oxígeno que las de hidrogel de silicona. También han mostrado beneficio las lentes rígidas gas permeable de gran diámetro, donde sí encontramos estudios donde participan pacientes con síndrome de Sjögren^{146,147}.

Es importante recalcar que la actual guía de recomendaciones para el manejo del SOS asociado al síndrome de Sjögren, ha consistido en agrupar una serie de evidencias procedentes de estudios clínicos sobre las opciones terapéuticas del ojo seco asociado al síndrome de Sjögren.

Material y métodos

Material y métodos

1. Universo y muestra

1.1 Ámbito de estudio

Los pacientes han sido reclutados entre los que acudieron al Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, tanto al Servicio de Oftalmología como del resto de servicios del Complejo Hospitalario, durante el periodo de septiembre del 2011 a mayo de 2015.

1.2 Criterios de inclusión

Es necesario cumplir obligatoriamente el primer criterio y cumplir dos o más criterios de los criterios 2, 3 o 4.

1. Padecer una enfermedad autoinmune diagnosticada previamente.
2. Síntomas de ojo seco por más de tres meses.
3. Test de Schirmer tipo I ≤ 5 mm.
4. Tiempo de ruptura lagrimal \leq a 5 segundos.

Se incluyen en el estudio los pacientes con SOS de las siguientes etiologías:

- SOS secundario a síndrome de Sjögren, que puede ser primario o secundario a otras enfermedades autoinmunes como:
 - Artritis reumatoide.
 - Lupus eritematoso sistémico.
 - Esclerodermia.
 - Síndrome de Raynaud
 - Dermatomiositis.
 - Enfermedad mixta del tejido conectivo.
 - Espondiloartrosis.

- Púrpura trombocitopénica.
- Tiroiditis de Hashimoto.
- Fibromialgia
- Hepatitis crónica autoinmune.
- Cirrosis biliar primaria.

1.3 Criterios de exclusión

- a) Menores de 18 años.
- b) Mujeres embarazadas o que puedan estarlo.
- c) Usuarios de lentes de contacto.
- d) Historia de alergia ocular en los últimos tres meses.
- e) Cirugía intraocular o refractiva en los últimos seis meses.
- f) Alteraciones anatómicas de párpado y pestañas.
- g) Enfermedades infecto-contagiosas (VIH, VHC, VHB).
- h) Tratamiento oftalmológico con medicación tópica en los últimos 6 meses.
- i) Tratamiento con medicación sistémica reconocida como factor de riesgo para el SOS (antihistamínicos, terapia estrogénica postmenopáusica, diuréticos, betabloqueantes, antidepresivos e isotretinoína).

2. Metodología

Los datos del presente trabajo se extrajeron de un ensayo clínico aleatorizado, unicéntrico, a doble ciego, de tres ramas paralelas (SA, SH, SCU) para el tratamiento del ojo moderado-severo, con número muestral de 62 pacientes (123 ojos). Para este trabajo sólo se ha tomado el subgrupo de pacientes que cumplía los criterios de inclusión referente al ojo seco y que padecía SOS secundario a síndrome de Sjögren primario o secundario, que consistió en 30 pacientes, de los cuales 59 ojos participaron en el estudio.

En cada grupo se evaluaron criterios subjetivos y objetivos de mejoría en el momento de inicio del tratamiento, al mes de la inclusión y tras un seguimiento de 3 meses.

2.1 Justificación del tamaño muestral

Para determinar el tamaño mínimo de la muestra se emplearon métodos estadísticos avanzados debido a la complejidad del estudio, al considerar tres grupos de tratamiento para ser comparados entre sí.

Se ha tenido como punto de partida (muestra piloto) las medias y desviaciones típicas ponderadas del estudio de Yoon¹¹⁵ en que comparaba SA con SCU en el tratamiento del ojo seco.

Se ha tomado como unidad de medida el milímetro (mm). Para el test de Schirmer se ha considerado una media de $\mu = 3.63$ mm y una desviación típica ponderada de $\sigma = 1.45$ mm (correspondientes al trabajo antes aludido). Si tomamos como error de estimación de la medida un 25%, se obtiene en la expresión (1) un $\delta = 0.90$ (siendo 0.9 el 25% de 3.63). Es un valor moderadamente alto ya que el coeficiente de variación (CV) en nuestro caso es:

$$CV = \frac{\sigma}{\mu} = \frac{1.45}{3.63} = 0.399 (\approx 39.9 \%)$$

Para aplicar el análisis, consideramos una significación $\alpha = 0,05$ (es decir, un intervalo de confianza $1 - \alpha = 0,95$); $k = 3$ (es decir 3 muestras) y una cuasivarianza $S^2 \cong 1,45^2 = 2,1$, el tamaño de la muestra (n) de cada uno de los grupos y la mínima diferencia $\delta = 0,9$ entre las medias, que puede detectarse con una potencia de $1 - \beta$, están relacionadas por la igualdad¹⁴⁸:

$$(1) \varphi = \sqrt{\frac{n \delta^2}{2 k S^2}} = \sqrt{\frac{n \cdot 0.9^2}{2 \cdot 3 \cdot 1.45^2}}$$

La potencia $1 - \beta$ y φ se relacionan mediante una familia de curvas que aparecen en las tablas del anexo 5 del citado texto¹⁴⁸ que depende de los grados de libertad $v_1 = k - 1 = 2$ y de $v_2 = k(n-1)$. Hay que tener en cuenta que la potencia que se utilice debe cumplir $v_2 > 81$ ($n-1 > \frac{81}{3} \rightarrow n - 1 > 27$):

Con una potencia para el test de 0,7, $\varphi \cong 1,6 \rightarrow \Phi = \sqrt{\frac{n \cdot 0.9^2}{2 \cdot 3 \cdot 1.45^2}} \rightarrow$

41 (N total = 3 x 41 = 123).

2.2 Recogida de datos

Se seleccionaron los pacientes con SOS que cumplieren dos de los tres criterios de inclusión oftalmológicos y ninguno de los de exclusión anteriormente mencionados, y que padecieran un SOS asociado a un síndrome de Sjögren primario o secundario, durante el periodo de septiembre de 2011 a mayo de 2015.

En primer lugar, se le explicó al paciente las características del ensayo y los posibles riesgos. En caso de que el paciente estuviera de acuerdo, firmó dos copias del consentimiento informado y se procedió a elaborar la historia clínica del paciente y a realizar una exploración oftalmológica exhaustiva, valorando el grado de ojo seco y alteración de la superficie ocular, así como otras patologías oftalmológicas concomitantes.

Siguiendo las recomendaciones del Subcomité para el Diseño de Ensayos Clínicos del Taller Internacional de Ojo Seco⁶⁷, incluimos en nuestro ensayo clínico los siguientes parámetros de valoración:

1. Determinación del volumen y la producción lagrimal mediante la prueba de Schirmer tipo I sin anestesia, mediante las tiras Alcon Tear Test Schirmer 35x5mm Strip 250/Bx, Laboratorios Alcon, Forth Worth, Texas.
2. Determinación del estado del epitelio córneo-conjuntival mediante las tiras de verde de lisamina Dina Strip Lissaver-Plus V, laboratorios Gecis, Villemorant, Neung-sur-Beuvron, Francia.
3. Determinación de la estabilidad lagrimal mediante test de la ruptura lagrimal con fluoresceína (BUT), mediante el colirio Colircusí Fluotest 3 ml, solución oftálmica, Laboratorios Alcon, Forth Worth, Texas.

4. Determinación de la integridad de la superficie ocular mediante la realización de la tinción con fluoresceína, mediante el colirio Colircusí Fluotest 3 ml, solución oftálmica, Laboratorios Alcon, Forth Worth, Texas.
5. Evaluación de los síntomas subjetivos del paciente mediante cuestionario validado para ojo seco¹².

Aquellos ojos de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaban ningún criterio de exclusión fueron incluidos en el ensayo clínico. El oftalmólogo, a continuación, instruyó al paciente en la técnica de la instilación de colirio y se insistió sobre la importancia del cumplimiento terapéutico.

Posteriormente, el paciente era derivado al Centro Regional de Transfusión Sanguínea donde se realizaba la extracción sanguínea, independientemente del tipo de suero que se le fuese a administrar. La elaboración de los colirios, así como de las pruebas de despistaje para la detección de enfermedades infecto-contagiosas, corrieron a cargo del técnico de laboratorio (realización del despistaje de agentes transmisibles en los pacientes, en el SH y en el SCU).

Una vez descartadas las enfermedades infectocontagiosas, el facultativo especialista en Hematología y Hematoterapia aleatorizaba el/los ojo/s del paciente. Dicha aleatorización se realizó en estratos, mediante el correspondiente procedimiento de minimización por bloques. El hematólogo poseía especificado en hoja de cálculo *Excel* qué colirio se dispensaba a cada paciente. El paciente recibía un sobre cerrado con la numeración correspondiente al envase que se le había asignado de manera aleatoria, de manera que el enmascaramiento fuese efectivo tanto para el paciente como para el oftalmólogo. La pauta de aplicación del suero ha sido de una gota en el/los ojo/s incluidos en el ensayo clínico 5 veces al día (se recomendaba la instilación cada 3-4 hora, durante el día, con descanso nocturno).

Los pacientes eran evaluados de nuevo por el oftalmólogo, realizando las pruebas anteriormente reflejadas al mes y a los tres meses desde el momento que comenzó el tratamiento.

Asimismo, en cada visita los pacientes completaban de nuevo el cuestionario para ojo seco, con escalas para los síntomas.

2.3 Variables

Variables primarias

Respuesta al tratamiento del ojo seco con los distintos sueros, mediante:

- Puntuación de test de Schirmer.
- Puntuación de la escala de van Bijsterveld para la tinción con verde de lisamina.
- Tiempo de ruptura lagrimal (BUT).
- Puntuación de la escala de Oxford para la tinción con fluoresceína.
- Puntuación del cuestionario de Donate ¹².

Variable secundaria

- Adherencia al tratamiento.

VARIABLE	TIPO	VALOR
Test de Schirmer	Cuantitativa continua	mm
BUT	Cuantitativa continua	seg
Tinción con fluoresceína (escala de Oxford)	Cuantitativa continua	0-9
Tinción con verde de lisamina (escala de van Bijsterveld)	Cuantitativa continua	0-5
Cuestionario (Donate)	Cuantitativa ordinal	0-72
Adherencia al tratamiento	Categoría dicotómica	Sí/no

Tabla 7. Variables de estudio. BUT: Break-up time (tiempo de rotura lagrimal).

Indicadores de mejoría para cada una de las pruebas

Para valorar la respuesta al tratamiento con cada uno de los sueros por separado, se consideró mejoría:

- a) Test de Schirmer: incremento de 3 mm.
- b) Tiempo rotura lagrimal: incremento 2 segundos.
- c) Fluoresceína: decremento de un grado o área.
- d) Verde lisamina: decremento de dos puntos.
- e) Cuestionario: decremento de tres puntos

3. Métodos de recolección de la información

La información de los pacientes y las pruebas efectuadas se guardaron en un PC específico para el ensayo clínico con ambiente de Windows VII. Los textos se procesaron con Word, y las tablas y gráficos, mediante con Excel.

Los cálculos estadísticos se realizaron mediante el programa estadístico de libre acceso R Project versión 3.1.2.

Resultados

Resultados

1. Datos demográficos

- Número de pacientes: 30 pacientes que aportan 59 ojos al estudio, de los cuales, 21 ojos recibieron tratamiento con suero autólogo, 16 con suero heterólogo y 22 con suero de cordón umbilical (Cuadro 1).
- Sexo: 27 mujeres (90%), 3 varones (10%) (Tabla 8, Cuadro 2).
- Edad media: 57,69 años, rango 26-79. La edad media era de 55,33 (\pm 10,28) años en el grupo tratado con suero autólogo, de 54,87 (\pm 19,47) años para el suero heterólogo y de 64,81 años (\pm 8,79) en el grupo tratado con suero de cordón umbilical. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,016$).
- Abandonos: 5 ojos, 3 pacientes, no terminan el estudio (Cuadro 3).
- Tratamiento previo con suero autólogo: 11 (52,4%) ojos del grupo tratado con suero autólogo, 2 (12,5%) en los ojos tratados con suero heterólogo y 6 (27,3%) ojos del grupo tratado con suero cordón umbilical (25%).
- Menopausia: el 73,58% de las 27 mujeres incluidas en el estudio (Cuadro 4).
- Enfermedades autoinmunes incluidas en el presente estudio:(Cuadro 5)
 - Síndrome de Sjögren primario: 24 ojos de 12 pacientes.
 - Síndrome de Sjögren secundario:
 - Artritis reumatoide (AR): 16 ojos de 8 pacientes.
 - Enfermedad de Raynaud: 6 ojos de 3 pacientes.
 - Lupus eritematoso sistémico: 4 ojos de 2 pacientes.
 - Otros:
 - Fibromialgia: 2 ojos de un paciente.
 - Espondiloartrosis: 2 ojos de un paciente.
 - Púrpura trombocitopénica: 2 ojos de un paciente.
 - Esclerodermia: 2 ojos de un paciente.
 - Tiroiditis de Hashimoto: 1 ojo de un paciente.

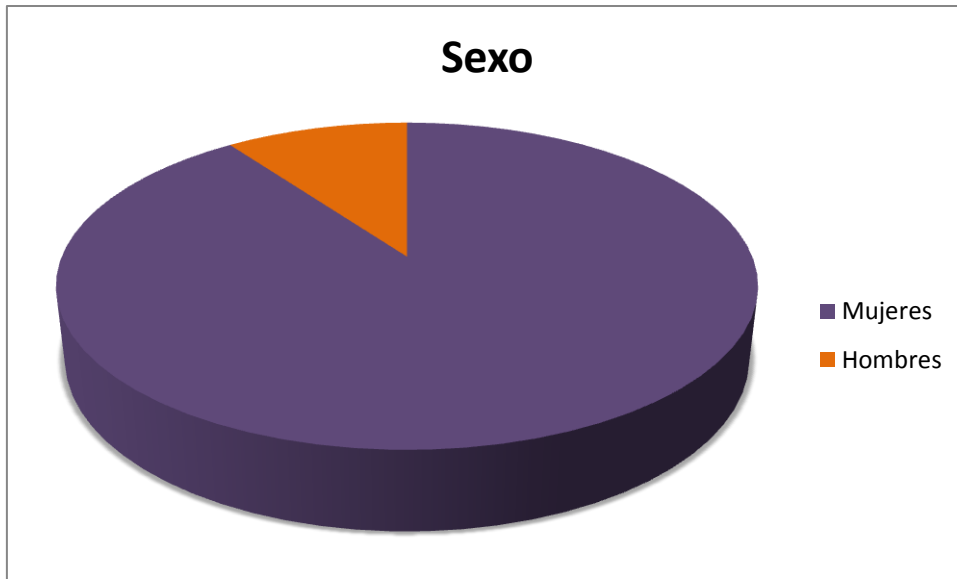
- De los datos anteriores se desprende la siguiente distinción: (Cuadro 6)
 - Sjögren primario: 24 ojos de 12 pacientes.
 - Sjögren secundario: 35 ojos de 18 pacientes.

Variable	Categorías	SA	%	SH	%	SCU	%	Ntotal	%total
Sexo	Hombre	0	0,0	0	0,0	6	27,3	6	10,2
	Mujer	21	100,0	16	100,0	16	72,7	53	89,8
Todos		21	100,0	16	100,0	22	100,0	59	100,0
Trat previo	No	10	47,6	14	87,5	16	72,7	40	67,8
	Si	11	52,4	2	12,5	6	27,3	19	32,2
Todos		21	100,0	16	100,0	22	100,0	59	100,0
Menopausia	No	6	28,6	6	37,5	2	12,5	14	26,4
	Si	15	71,4	10	62,5	14	87,5	39	73,6
Todos		21	100,0	16	100,0	16	100,0	53	100,0

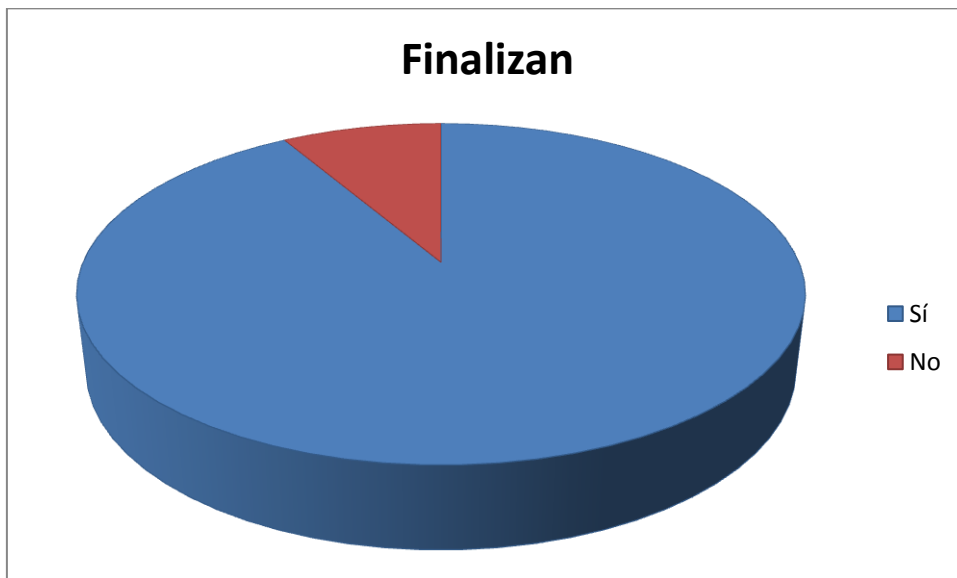
Tabla 8. Descriptivo variables cualitativas



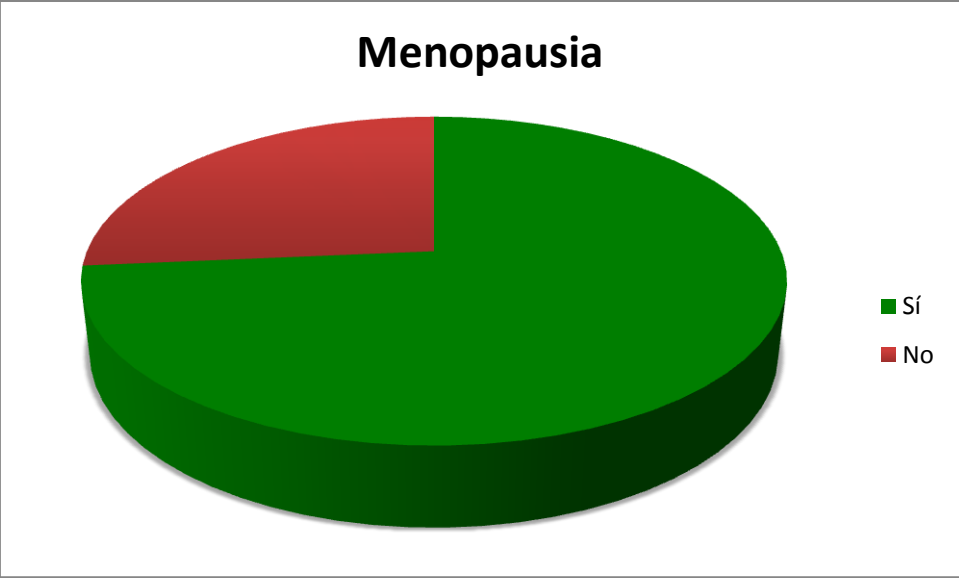
Cuadro 1. Distribución de pacientes según tratamiento.



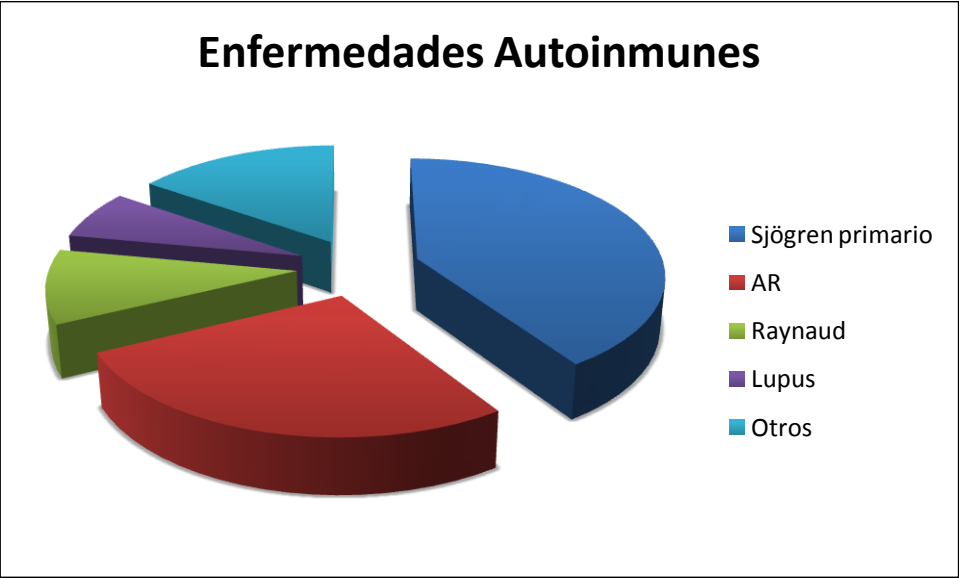
Cuadro 2. Distribución de pacientes según sexo.



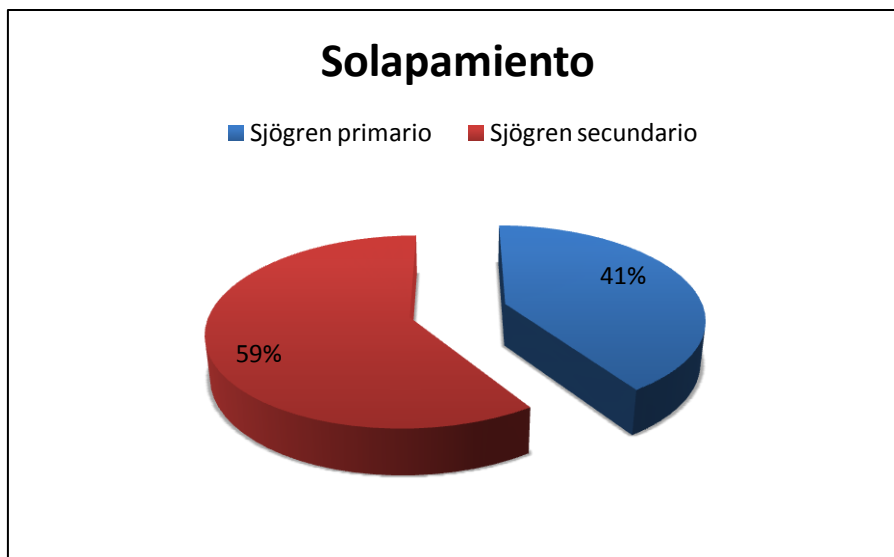
Cuadro 3. Distribución de pacientes según finalizan o no el ensayo.



Cuadro 4. Distribución de pacientes femeninas según la presencia de menopausia.



Cuadro 5. Distribución de pacientes según el tipo de enfermedad autoinmune.



Cuadro 6. Solapamiento

2. Respuesta clínica a la terapia con los distintos sueros

Se detalla a continuación la respuesta al tratamiento del ojo seco con los distintos sueros, medida por el cambio producido por la terapia en:

- Test de Schirmer (mm).
- Tiempo de rotura lagrimal o BUT, en segundos.
- Tinción de fluoresceína de la superficie ocular, según la escala de Oxford⁵⁷.
- Tinción con verde lisamina del epitelio córneo-conjuntival, evaluada según la escala de van Bijsterveld⁵⁹.
- Cuestionario de Donate¹².

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de las pruebas realizadas, en ninguna de las visitas (Tabla 9), salvo la edad.

Se han aplicado los siguientes test: test para la comparación de medias en tres grupos independientes, ANOVA, y el test no paramétrico kruskall-Wallis.

	SA	SA SD	SH	SH SD	SCU	SCU SD	p
Edad	55,333	10,288	54,875	19,476	64,818	8,792	0,016
Schirmer (mm)							
Visita 1	3,238	2,998	3,062	1,526	3,045	2,278	0,946
Visita 2	8,167	9,076	6,688	7,829	4,889	6,452	0,539
Visita 3	7,000	6,860	7,812	6,348	6,444	6,853	0,775
BUT (seg)							
Visita 1	3,619	1,161	3,750	1,390	4,091	1,019	0,484
Visita 2	5,167	2,176	5,188	1,905	6,500	2,093	0,100
Visita 3	6,611	2,033	4,938	2,205	6,167	2,728	0,113
Fluoresceína (Oxford)							
Visita 1	2,810	0,814	3,250	1,291	2,909	0,921	0,460
Visita 2	2,278	1,179	2,062	1,063	2,111	1,278	0,849
Visita 3	2,000	1,414	2,188	1,276	2,111	1,323	0,968
Verde lisamina (Bijsterveld)							
Visita 1	3,762	1,609	3,750	2,017	4,364	1,706	0,411
Visita 2	2,444	1,247	3,500	1,897	3,611	2,227	0,162
Visita 3	3,167	2,282	3,938	2,568	3,611	2,810	0,649
Cuestionario (Donate)							
Visita 1	40,545	10,930	41,125	12,677	40,273	11,934	0,988
Visita 2	28,889	10,787	35,625	10,716	26,889	14,624	0,329
Visita 3	27,556	14,397	32,500	13,990	30,444	15,485	0,798

Tabla 9. Análisis de variables cuantitativas en dos grupos independientes en el global de individuos.

2.1. Análisis estadístico mediante test ANOVA

Se han hallado diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones a lo largo del tiempo en el análisis ANOVA de medidas repetidas para cada uno de los test oftalmológicos efectuados (test de Schirmer, tiempo de rotura lagrimal, tinción de fluoresceína, tinción de verde de lisamina y cuestionario).

2.2. Test de Schirmer

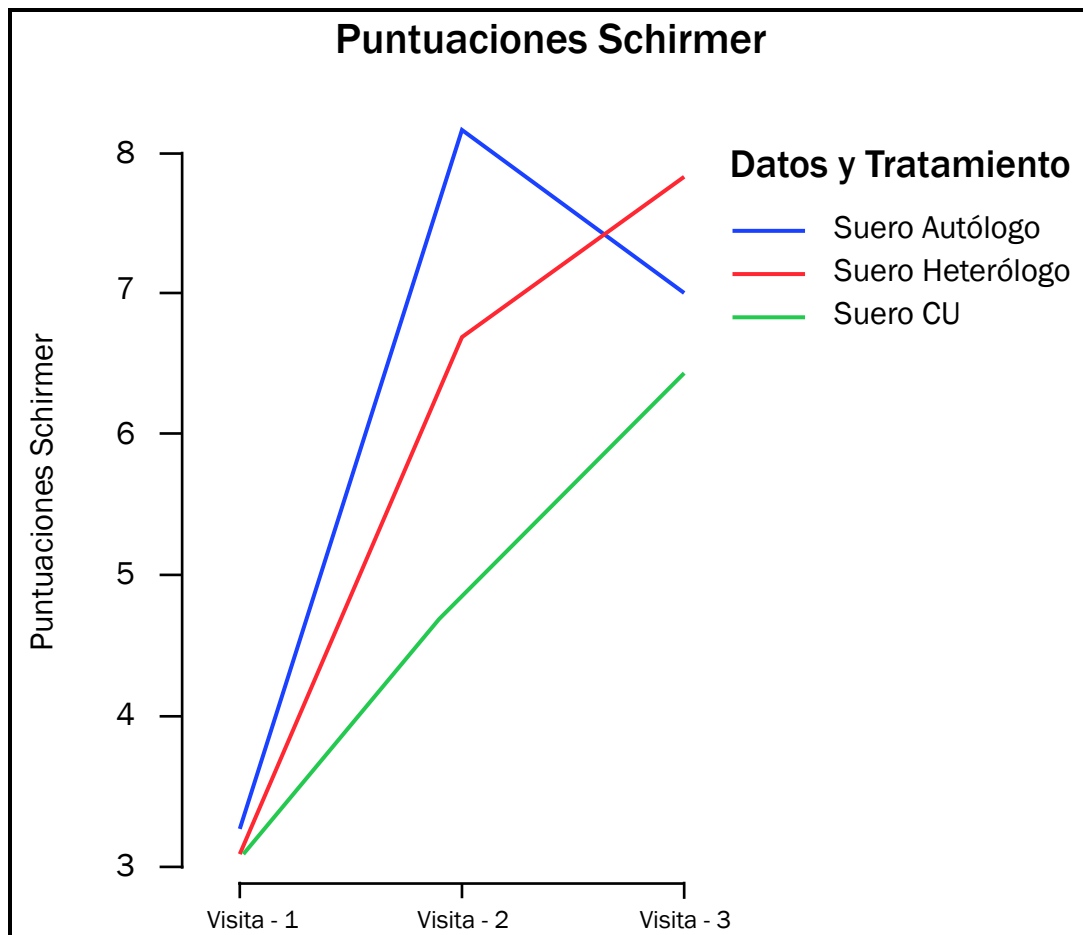
Con el objeto de analizar si la variación del test Schirmer es la misma en los tres momentos considerados (cada una de las visitas efectuadas) se aplica el test ANOVA de dos factores con medidas repetidas en un factor. Al aplicar el test de Mauchly para analizar si la matriz de las varianzas es circular o esférica, condición necesaria en los modelos de medidas repetidas, obtenemos $p= 0,009$, por tanto no se cumple condición de esfericidad. Al no cumplirse el requisito de esfericidad, utilizaremos un índice corrector llamado Epsilon obtenido según las estimaciones de Greenhouse-Geisser, según estos resultados: la variable tiempo obtenemos $p= 7,582 \cdot 10^{-6} < 0,05$, por lo tanto los resultados muestran que las puntuaciones de Schirmer varían de forma significativa a lo largo del tiempo, es decir los tres tratamientos son eficaces.

Al considerar el efecto del tratamiento comparando los tres tratamientos entre ellos (SA vs SH vs SCU) obtenemos $p= 0,28 > 0,05$, por lo tanto los resultados muestran que no existe un efecto significativo del tratamiento, es decir, en referencia al test de Schirmer ningún tratamiento es superior a otro.

El gráfico de perfil muestra las puntuaciones de Schirmer en cada uno de los momentos considerados en función del tratamiento (Cuadro 7). Se observa que en la segunda visita las puntuaciones de Schirmer en el grupo tratado con suero de SA son más elevadas y que en la tercera visita las puntuaciones en este grupo descienden.

Al realizar las comparaciones post-hoc obtenemos que las puntuaciones de la visita 1 difieren significativamente de las puntuaciones de la visita 2 ($p= 0,0079$) y de las puntuaciones de la visita 3 ($p= 0,0019$). Sin embargo, las puntuaciones de la visita 2 no difieren significativamente de la visita 3.

	Visita 1	Visita2
Visita 2	0,0079	-
Visita 3	0,0019	1



Cuadro 7. Comparación de las puntuaciones del test de Schirmer entre SA, SH y SCU.

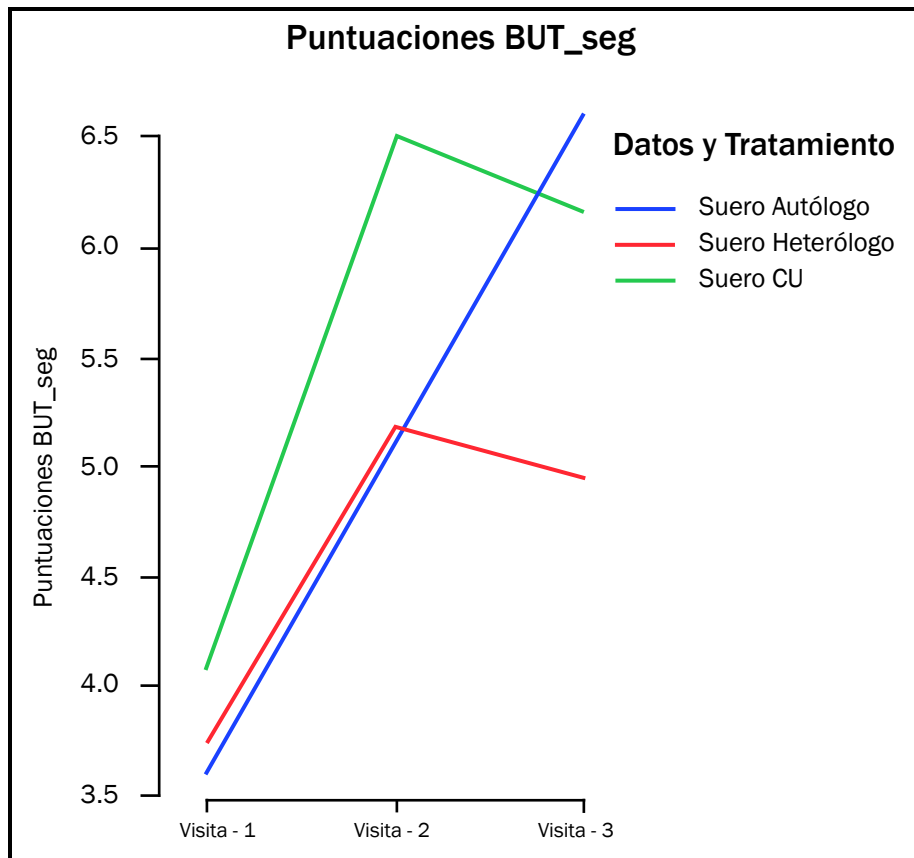
2.3. Tiempo de rotura lagrimal o BUT

Con el objeto de analizar si la variación del BUT es la misma en los tres momentos considerados, se aplica el test ANOVA de dos factores con medidas repetidas en un factor. Al calcular la prueba de esfericidad de Mauchly obtenemos $p = 0,57 > 0,05$ y aceptamos por tanto la hipótesis de esfericidad. Cuando asumimos esfericidad obtenemos que la variable tiempo (momento factor) es significativo, $p = 7,392 \cdot 10^{-11} < 0,05$, por lo que los resultados muestran que las puntuaciones del BUT o tiempo de rotura lagrimal varían de forma significativa a lo largo del tiempo para los tres tratamientos, es decir los tres tratamientos son eficaces.

Al considerar el efecto del tratamiento comparando los tres tratamientos entre ellos (SA vs SH vs SCU) obtenemos $p = 0,05664$, por lo tanto los resultados muestran que no

existe un efecto significativo del tratamiento pero existe una tendencia en el tratamiento a favor del SA.

El gráfico de perfil muestra las puntuaciones de BUT en cada uno de los momentos considerados en función del tratamiento (Cuadro 8). Al valorarlo, se observa que con el SCU las puntuaciones en la segunda visita son más elevadas, y en la tercera visita desciende ligeramente siendo el SA el que aporta puntuaciones más elevadas.



Cuadro 8. Comparación de las puntuaciones del test de BUT entre SA, SH y SCU.

Al realizar las comparaciones post-hoc, obtenemos que:

	Visita 1	Visita2
Visita 2	$7,7 e^{-6}$	-
Visita 3	$1,6 e^{-7}$	1

Las puntuaciones de la visita 1 difieren significativamente de las puntuaciones de la visita 2 ($p < 0,001$) y de las puntuaciones de la visita 3 ($p < 0,001$).

Sin embargo, las puntuaciones de la visita 2 no difieren significativamente de las puntuaciones de la visita 3.

	Suero Autólogo	Suero Heterólogo
Suero Heterólogo	0,93	-
Suero Cordón Umbilical	0,85	0,12

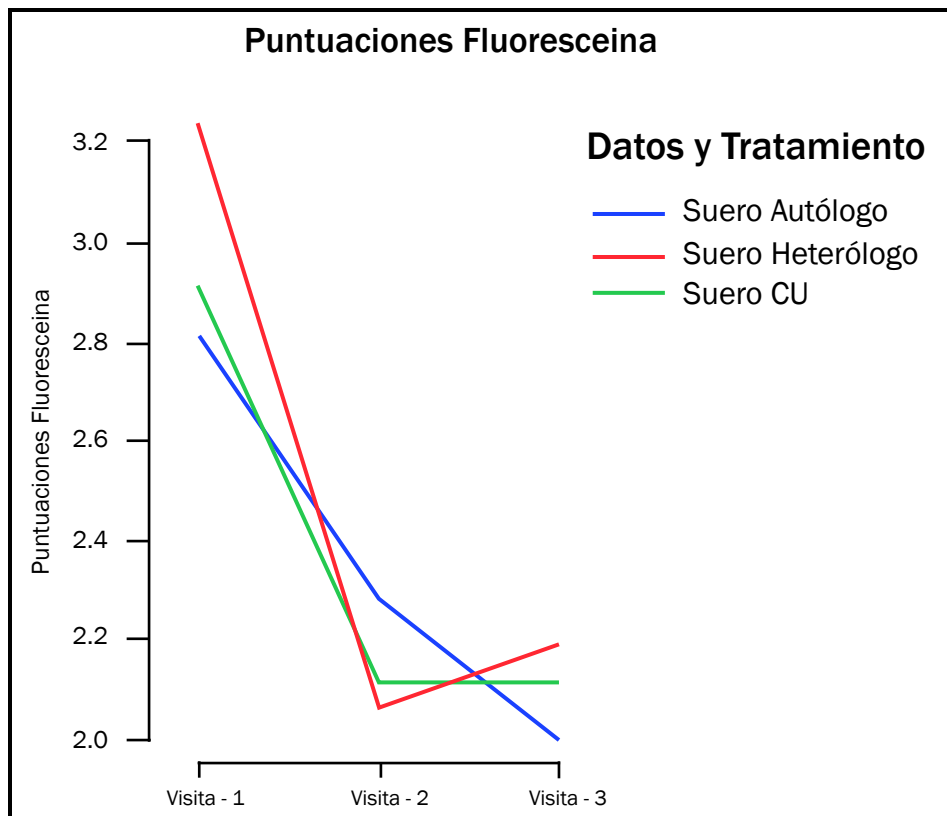
No se encuentran diferencias significativas en las puntuaciones de tiempo de rotura lagrimal en función del suero administrado en cada una de las visitas.

2.4. Tinción con fluoresceína

Con el objeto de analizar si la variación en la tinción de la superficie ocular con fluoresceína es la misma en los tres momentos considerados se aplica el test ANOVA de dos factores con medidas repetidas en un factor. Al aplicar el test de Mauchly para analizar si la matriz de las varianzas es circular o esférica, condición necesaria en los modelos de medidas repetidas, obtenemos $p = 0,14772 > 0,05$, por tanto aceptamos la hipótesis de esfericidad. Cuando asumimos esfericidad obtenemos que la variable tiempo (momento factor) es significativo, $p = 1,972 \cdot 10^{-9} < 0,05$, por lo que los resultados muestran que las puntuaciones de fluoresceína varían de forma significativa a lo largo del tiempo, es decir los tres tratamientos son eficaces.

Al comparar los tratamientos entre sí, no se observa un efecto significativo del tratamiento, es decir, en referencia a la tinción con fluoresceína, ningún tratamiento es superior a otro.

A continuación se muestra un gráfico de perfil de las puntuaciones de la tinción con fluoresceína en cada uno de los momentos considerados en función del tratamiento (Cuadro 9).



Cuadro 9. Comparación de las puntuaciones del test de fluoresceína entre SA, SH y SCU.

Al realizar las comparaciones post-hoc, obtenemos que:

	Visita 1	Visita2
Visita 2	0,00095	-
Visita 3	0,00036	1

Las puntuaciones de la visita 1 difieren significativamente de las puntuaciones de la visita 2 ($p < 0,001$) y de las puntuaciones de la visita 3 ($p < 0,001$).

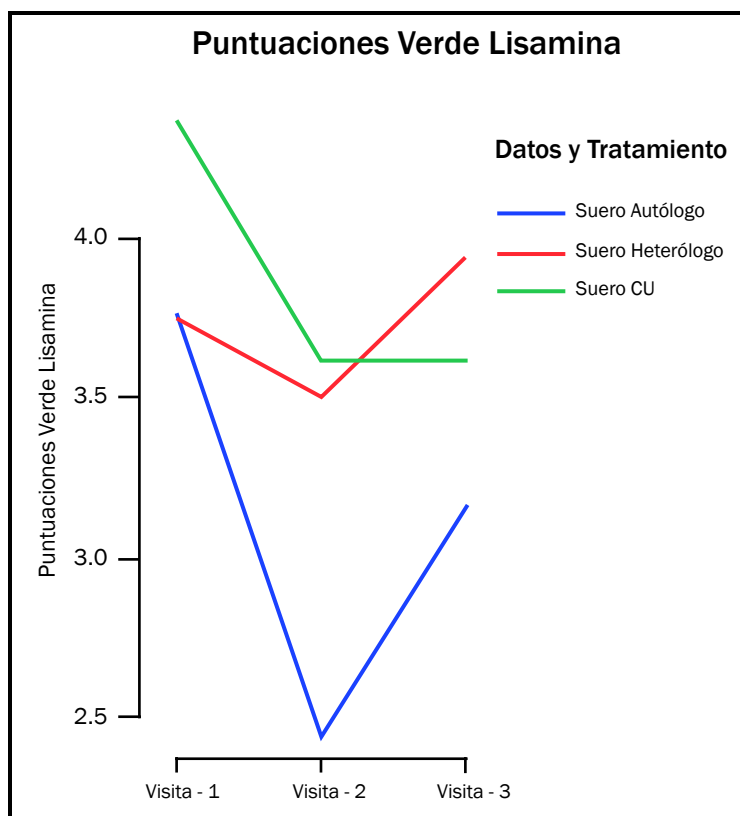
Sin embargo, las puntuaciones de la visita 2 no difieren significativamente de las puntuaciones de la visita 3.

2.5. Tinción con verde de lisamina

Con el objeto de analizar si la variación en la tinción de la superficie ocular con verde de lisamina es la misma en los tres momentos considerados se aplica el test ANOVA de dos factores con medidas repetidas en un factor. Al calcular la prueba de esfericidad de Mauchly obtenemos $p = 0,1099 > 0,05$ y aceptamos por tanto la hipótesis de esfericidad. Cuando asumimos esfericidad obtenemos que la variable tiempo (momento factor) es significativo, $p = 0,04322 < 0,05$, por lo que los resultados indican que las puntuaciones de la tinción con verde de lisamina varían de forma significativa a lo largo del tiempo, es decir los tres tratamientos son eficaces.

Al comparar los tratamientos entre sí, no se observa un efecto significativo del tratamiento, es decir, ningún tratamiento es superior a otro.

A continuación se muestra un gráfico de perfil de las puntuaciones de la tinción con verde de lisamina en cada uno de los momentos considerados en función del tratamiento (Cuadro 10).



Cuadro 10. Comparación de las puntuaciones del test de verde de lisamina entre SA, SH y SCU.

Al realizar las comparaciones post-hoc, obtenemos que:

	Visita 1	Visita2
Visita 2	0,12	-
Visita 3	0,84	1

No se observan diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de verde de lisamina en función del suero administrado entre las visitas.

2.6. Cuestionario

Con el objeto de analizar si la variación el cuestionario es la misma en los tres momentos considerados se aplica el test ANOVA de dos factores con medidas repetidas en un factor. Al calcular la prueba de esfericidad de Mauchly obtenemos $p = 0,97936 > 0,05$ y aceptamos por tanto la hipótesis de esfericidad. Por lo tanto cuando asumimos esfericidad obtenemos que la variable tiempo (momento factor) es significativo, $p = 2,544 \times 10^{-6} < 0,05$, los resultados muestran que las puntuaciones del cuestionario varían de forma significativa a lo largo del tiempo, es decir los tres tratamientos son eficaces.

Al comparar los tratamientos entre sí, no se observa un efecto significativo del tratamiento, es decir, ningún tratamiento es superior a otro.

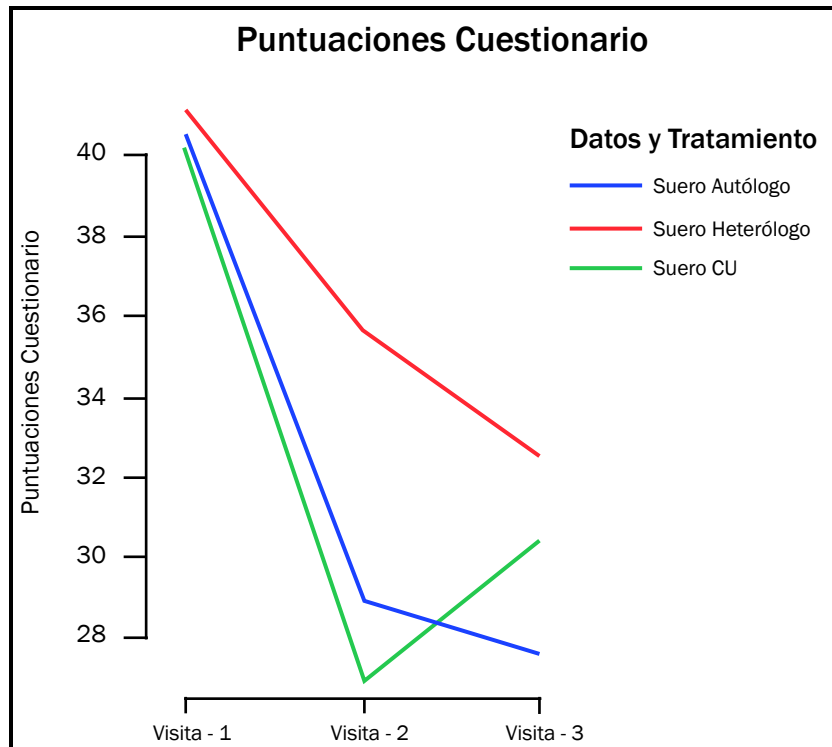
A continuación se muestra un gráfico de perfil de las puntuaciones del cuestionario en cada una de las visitas (Cuadro 11).

Al realizar las comparaciones post-hoc, obtenemos que:

	Visita 1	Visita2
Visita 2	0,0092	-
Visita 3	0,0078	1

Las puntuaciones de la visita 1 difieren significativamente de las puntuaciones de la visita 2 ($p=0,009$) y de las puntuaciones de la visita 3 ($p=0,008$).

Sin embargo, las puntuaciones de la visita 2 no difieren significativamente de las puntuaciones de la visita 3.



Cuadro 11. Comparación de las puntuaciones del cuestionario

Discusión

Discusión

1. Datos demográficos

En el presente estudio se reclutaron y aleatorizaron 59 ojos de 30 pacientes, todos de raza caucásica, con síndrome de ojo seco moderado-severo y enfermedad autoinmune asociada. Se asignaron, respectivamente: 21 al grupo de suero autólogo, 16 al de suero heterólogo y 22 en el suero de cordón umbilical. Para determinar el efecto de los distintos sueros, se efectuaron las pruebas de Schirmer, tiempo de rotura lagrimal o BUT, tinción con fluoresceína, tinción con verde de lisamina y cuestionario previo al inicio del tratamiento, al mes y a los tres meses de comenzar el tratamiento.

Actualmente no existen estudios que comparen el tratamiento con diversos sueros de hemoderivados para SOS con una cohorte exclusivamente de pacientes con enfermedades autoinmunes, aunque sí encontramos pacientes con enfermedades autoinmunes (síndrome de Sjögren exclusivamente) dentro de los participantes de varios estudios con tratamientos con suero de hemoderivados. Asimismo tampoco encontramos estudios que comparen el efecto del suero heterólogo para el tratamiento del SOS en pacientes autoinmunes.

Tsubota¹¹ comparó 24 ojos de 12 pacientes con SOS moderado-severo y síndrome de Sjögren, de los cuales trató en su totalidad con suero autólogo. Realizó test de Schirmer tipo 1 y tipo 2, BUT, test de tinción de fluoresceína y rosa de bengala, aclaramiento lagrimal y cuestionario al inicio y a las cuatro semanas de tratamiento.

Kojima¹⁰⁹ comparó 37 ojos de 20 pacientes con SOS moderado-severo, de los cuales trató 10 pacientes con SA y 10 pacientes con lágrimas artificiales. Realizó test de Schirmer, BUT, test de tinción de fluoresceína y rosa de bengala y cuestionario de síntomas subjetivos al inicio y a las dos semanas de tratamiento.

Yoon¹¹⁵ comparó 92 ojos de 48 pacientes con SOS moderado-severo, de los cuales trató 41 ojos de 21 pacientes con SA y 51 ojos de 27 pacientes con SCU. Realizó test de

Schirmer, BUT, tinción con fluoresceína, aclaramiento lagrimal, estesiometría corneal y cuestionario, al mes y a los dos meses de comenzar el tratamiento.

Liu¹⁴⁹ comparó 56 ojos de 28 pacientes con síndrome de Sjögren y SOS moderado - severo, de los cuales trató 17 ojos con SA y 12 ojos con SA y tapones lagrimales. Realizó test de Schirmer, tinciones corneales de fluoresceína y rosa de bengala y BUT, previo al tratamiento, a los tres meses de comenzar el tratamiento, a los 6 meses, al año y tras más de un año de seguimiento.

La mayoría de los pacientes del presente estudio eran de sexo femenino: 27 pacientes, el 90% del total, con un ratio femenino/masculino para el grupo del SA de 21:0, un ratio de 16:0 para el SH y de 16:6 para el grupo tratado con SCU. La edad media de los pacientes de nuestro trabajo fue de 57,69 años, rango 26-79. La edad media era de 55,33 (\pm 10,29) años en el grupo tratado con SA, de 54,87 (\pm 19,47) años para el SH y de 64,81 años (\pm 8,79) en el grupo tratado con SCU. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,016$).

Estos valores son coherentes con los estudios de prevalencia publicados¹⁵⁰, en los que los pacientes con enfermedades autoinmunes presentaban con mayor frecuencia síntomas de ojo seco, y de los que el 78% eran de sexo femenino.

Kojima¹⁰⁹ presenta en su trabajo un 85% de pacientes con síndrome de Sjögren (única enfermedad autoinmune que contempla), son 17 pacientes diagnosticados de síndrome de Sjögren según los criterios de Fox¹⁵¹, de los cuales un 80% eran mujeres. La edad media de los pacientes fue de 65,4 años (rango 55 -75) y de 62,3 años (rango 50 -75) para los ojos que recibieron tratamiento con lágrimas artificiales y SA, respectivamente, con ambos grupos similares en sexo, con ratio femenino/masculino de 8:2.

Tsubota¹¹ no especifica valores demográficos como es la edad o el sexo de los pacientes.

Yoon¹¹⁵, por su parte, presenta en su trabajo un 37% de pacientes con enfermedad de Sjögren (es la única enfermedad autoinmune que contempla), de los cuales el 77% eran mujeres.

Liu¹⁴⁹, a su vez, presenta en su trabajo sobre enfermos de síndrome de Sjögren y ojo seco un 89,3% de pacientes mujeres. La edad media de los pacientes de su trabajo fue 55,6 (\pm 13,8) con rango 19-78.

Los trabajos de Kojima¹⁰⁹ y el Liu¹⁴⁹ se aproximan a los valores epidemiológicos y de prevalencia del ojo seco asociado a síndrome de Sjögren^{121,150,152,153}.

El trabajo de Yoon¹¹⁵, sin embargo, presenta un grupo más homogéneo, con un mayor porcentaje de varones: el ratio femenino/masculino para los pacientes tratados con SA es de 11:10 y un ratio de 15:12 para los tratados con SCU. Asimismo, Yoon¹¹⁵ presenta en su trabajo un grupo de pacientes más jóvenes: la edad media fue de 39,95 años (rango 20 - 59) y de 41,96 años (rango 20 - 61) para los ojos que recibieron tratamiento con SA y SCU, respectivamente.

Los datos demográficos de los pacientes del trabajo de Yoon¹¹⁵ son poco representativos de la epidemiología del ojo seco, aunque referente al pequeño porcentaje de pacientes con síndrome de Sjögren la distribución por sexo (77% mujeres) si es representativa. Nuestro grupo de pacientes es más coherente con la epidemiología habitual del SOS, que afecta más frecuentemente a mujeres postmenopáusicas entre la cuarta y sexta década de vida^{121,150}.

Chiang¹⁵⁴ presenta un trabajo con 4 ojos, pertenecientes a dos pacientes, un varón y una mujer, con 42 años y 37 años respectivamente, con SOS severo dentro de una EICH, como consecuencia de un trasplante de médula ósea por leucemia mieloide crónica. Los sometió a tratamiento con SH valorando el BUT, Schirmer, tinción corneal y síntomas clínicos a las 2 semanas de tratamiento.

Na¹⁵⁵ presenta un trabajo donde evalúa el tratamiento con SH a 32 ojos de 16 pacientes con SOS moderado-grave como consecuencia de EICH tras trasplante de médula ósea. Realizó test de Schirmer, BUT, test de osmolaridad lagrimal, tinción corneal con fluoresceína, cuestionario OSDI⁶⁴, citología de impresión conjuntival y densidad de células caliciformes, previo al tratamiento y a las cuatro semanas. El ratio femenino/masculino fue 6:10. Y la edad media fue 37,2 (rango 20 - 61).

En los trabajos de Chiang¹⁵⁴ y Na¹⁵⁵, donde emplean SH para el tratamiento de SOS con EICH, los datos demográficos son poco comparables con nuestro estudio, debido a que el desarrollo del SOS es consecuencia de un EICH tras un trasplante alogénico de médula ósea. Además, a pesar de los factores autoinmunes de la EICH su presencia se considera un criterio de exclusión para el diagnóstico del síndrome de Sjögren³⁹.

Las enfermedades autoinmunes asociadas al SOS incluidas en el presente estudio fueron el síndrome de Sjögren primario (24 ojos), artritis reumatoide: (16 ojos), enfermedad de Raynaud (6 ojos) y lupus (4 ojos). Otras enfermedades menos frecuentes fueron: esclerodermia, espondiloartrosis, púrpura trombocitopénica y fibromialgia, con 2 ojos de un paciente cada una. Finalmente, se incluyó un ojo afecto de un paciente con tiroiditis de Hashimoto.

En los trabajos comparados hasta ahora (Tsubota¹¹, Kojima¹⁰⁹, Liu¹⁴⁹, Yoon¹¹⁵) la única enfermedad autoinmune incluida asociada al SOS ha sido el síndrome de Sjögren, sin especificar si estaban asociados o no a otras enfermedades autoinmunes, es decir sin distinguirlos entre primarios o secundarios. El 100% de los pacientes del trabajo de Tsubota¹¹ y Liu¹⁴⁹ padecían síndrome de Sjögren, frente al 85% en el trabajo de Kojima¹⁰⁹ y tan sólo un 37% en el trabajo de Yoon¹¹⁵.

Otros trabajos como los de Versura¹¹⁶ y Tananubat¹⁵⁶, incluyen pacientes con síndrome de Sjögren entre los que sí distinguen entre primario o secundario.

Salvo en el trabajo de Yoon¹¹⁵, en el resto de trabajos se muestra la alta frecuencia de la asociación demostrada entre el síndrome de ojo seco y el síndrome de Sjögren³.

2. Respuesta al tratamiento del ojo seco

Se emplearon el test de Schirmer (mm), el tiempo de rotura lagrimal o BUT (segundos), la tinción de fluoresceína de la superficie ocular (medida según la escala de Oxford⁵⁷), la tinción con verde lisamina del epitelio córneo-conjuntival (evaluada según la escala de van Bijsterveld⁵⁹) y la puntuación del cuestionario de Donate¹² para evaluar el efecto del SA, SH y SCU en la superficie ocular de pacientes con enfermedades autoinmunes y síndrome de ojo seco.

En el análisis estadístico ANOVA de medidas repetidas se observaron diferencias significativas en las puntuaciones a lo largo del tiempo en los análisis. Por lo tanto, los tres sueros mejoran el estado de la superficie ocular, a partir del primer mes y hasta el final del tratamiento.

El análisis estadístico muestra, asimismo, que para todos los test, no existe un efecto significativo del tratamiento, es decir, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres sueros. Para el BUT, sin embargo, se muestra una tendencia en el tratamiento a lo largo del tiempo a favor del SA, se observa que con el SCU y el SH las puntuaciones en la segunda visita son más elevadas, mientras que en la tercera visita, desciende ligeramente, siendo el SA el que obtiene puntuaciones más elevadas.

Por lo tanto, los resultados del presente estudio muestran la no inferioridad del SH y del SCU con respecto al SA.

Los efectos del SA sobre la superficie ocular son bien conocidos^{6,105,108}. Tsubota¹¹ y Poon¹⁰⁶ hallan mejoría en los síntomas, la tinción con fluoresceína y la tinción con rosa de bengala. Kojima¹⁰⁹ encuentra mejoría en el BUT de pacientes tratados con SA al compararlos con el uso de lágrimas artificiales. Liu¹⁴⁹, encuentra mejoría en el BUT y las tinciones con fluoresceína y el rosa de bengala. Se ha descrito una disminución en la tinción con fluoresceína tras el uso de SA^{106,110}. En general se encuentran pocos efectos sobre el test de Schirmer con el SA^{11,106-109}. Por su parte, Noble¹⁰⁸ en su estudio aleatorizado y prospectivo empleando SA en pacientes con SOS, sólo encuentran mejoría en la sintomatología y en la citología de impresión conjuntival.

Los efectos del SH sobre la superficie ocular son extrapolables a los del SA, y su uso se ha demostrado seguro y eficaz^{8,154,155,157,158}. En el trabajo de Na¹⁵⁵, los síntomas subjetivos y objetivos, los signos clínicos mostraron una marcada mejoría en 4 semanas, lo que resulta similar a los resultados del SA o del SCU. Harritshoj¹⁵⁸ afirma que el efecto clínico del SH está en la línea del SA y que los valores objetivables y subjetivos son más marcados en los pacientes con SOS moderado.

Yoon¹¹⁵ y Versura¹¹⁶ han empleado el SCU para el tratamiento del SOS. Yoon¹¹⁵ encuentra mejoría en el cuestionario, BUT, tinción con fluoresceína al mes y los dos meses de tratamiento, tanto con SA como con SCU. Versura¹¹⁶ describe cambios positivos en el test de Schirmer, el BUT, la osmolaridad lagrimal, la metaplasia conjuntival y el cuestionario con SCU.

El SOS secundario al síndrome de Sjögren es uno de los más graves y resistentes al tratamiento¹⁵⁹. Tsubota¹¹ señala que el SA por presentar características bioquímicas y biomecánicas similares a la lágrima, ser hipoalergénico y aportar factores tróficos a la superficie ocular, es el tratamiento de elección en el SOS grave secundario al síndrome de Sjögren, ya que en éste, por encontrarse tanto la producción basal como refleja de lágrima muy disminuidas, es necesario aportar exógenamente los factores tróficos para mantener la integridad de la superficie ocular.

Previo a la realización de este trabajo, nos planteábamos si el padecimiento de enfermedades autoinmunes o el hecho de estar en tratamiento con fármacos inmunosupresores podía alterar la calidad y eficacia del SA de dichos pacientes, debido a que, como ocurre con otras sustancias tróficas, la concentración plasmática de factores de crecimiento se encuentra disminuida en estos pacientes.

Pflugfelder⁴⁶, halló que el balance de citoquinas en las lágrimas de los pacientes con síndrome de Sjögren estaba alterado a favor de un aumento de citoquinas proinflamatorias y un descenso de factores de crecimiento conforme a la gravedad del síndrome de ojo seco.

Harloff encontró que la capacidad de migración celular del suero autólogo de pacientes con artritis reumatoide y tratamiento inmunosupresor está disminuida frente a individuos sanos¹⁶⁰.

Stenwall¹⁶¹ también propone que el suero de pacientes con enfermedades autoinmunes puede contener citoquinas proinflamatorias y que el uso de un suero heterólogo adaptado, seleccionado por su contenido en citoquinas antiinflamatorias, puede mejorar el efecto antiinflamatorio del SA.

Sin embargo, al realizar el análisis estadístico en nuestro estudio se muestra que no hay diferencias entre los pacientes que fueron asignados a cada grupo de tratamiento (SA, SH, SCU).

Yoon¹¹⁵, sin embargo, encuentra que el SCU era más efectivo en los pacientes con síndrome de Sjögren (es la única enfermedad autoinmune que incluye en su trabajo). En su publicación describe que el tratamiento con SCU obtenía mejores resultados que el SA en la sintomatología, la tinción corneal y la citología de impresión conjuntival en pacientes con síndrome de Sjögren. Versura¹¹⁶ estudió ojos con defectos epiteliales persistentes en pacientes con síndrome de Sjögren y EICH. Tras un mes de tratamiento con SCU, el test Schirmer, el BUT, la osmolaridad lagrimal, la estesiometría, la metaplasia conjuntival y la puntuación del cuestionario mejoraron de manera significativa.

Yoon¹¹⁵ describe que ambos sueros (SA y SCU) mostraron mejoría en los síntomas, el BUT, la tinción corneal y la citología de impresión conjuntival (en SA, sólo en los pacientes sin síndrome de Sjögren). Por su parte, Shen¹⁶ halló que el SCU era superior al SA en la proliferación y diferenciación de las células epiteliales.

Algunos de los autores citados (Yoon^{10,115}, Versura¹¹⁶ y Shen¹⁶) obtienen mejores resultados con el SCU para algunos de los test. Sin embargo, nuestros resultados no muestran diferencias entre SA, SH y SCU. Es posible que los protocolos de elaboración del SCU en nuestro centro, concretamente, el tiempo de procesamiento, hayan podido influir en los resultados obtenidos en el presente trabajo.

El motivo por el cual las muestras de SCU para este estudio tardaron más en procesarse que las de SA es que en nuestro centro primero se evaluaba la idoneidad de la muestra de sangre de cordón umbilical para ser empleada como trasplante de progenitores hematopoyéticos. En caso de no ser apta para este fin, la muestra de

sangre de cordón umbilical se destinaba al presente estudio. En todos los casos se emplearon unidades con menos de 24 horas desde la extracción a la separación.

Es posible que, debido al tiempo transcurrido mientras se realizaba dicha evaluación, las concentraciones de las diversas moléculas en el SCU descendieran, como hipotiza Liu¹⁶² para el TGF y por tanto no serían comparables a las publicadas por otros autores, que procesaban con relativa inmediatez (dos horas) la muestra para obtener el colirio de SCU.

No obstante, se necesitan más ensayos clínicos prospectivos aleatorizados y una colaboración multidisciplinar para realizar un abordaje más completo, comparar y definir resultados y valorar posibles efectos adversos a largo plazo.

3. Rentabilidad de los colirios

I. Suero Heterólogo

Para su preparación se precisa sangre periférica de donantes del grupo AB para una menor respuesta antigénica, pero la rentabilidad es buena, ya que se han utilizado donaciones del banco de sangre por lo que no ha sido necesario captar donaciones exclusivamente para nuestro estudio. La preparación no difiere de la del SA, no es especialmente compleja y no supone un alto coste.

Badami⁸, tras desarrollar un servicio regulado y centralizado de suero heterólogo para pacientes no candidatos a uso de SA en Nueva Zelanda, afirma que el SH es más conveniente y quizás más seguro para determinados pacientes y con un coste-efectividad mayor que el SA.

II. Suero de cordón umbilical

La preparación del colirio de SCU en nuestro caso ha sido complicada: Se procesaron 34 donaciones de SCU, de las cuales sólo 17 (50%) resultaron válidas, ya que las otras

17 (50%) muestras presentaron un severo grado de hemólisis tras la centrifugación. De estas 17 donaciones aptas, sólo se pudieron emplear las muestras de 14 donantes, ya que otras tres (17,6%) fueron positivas a control de bacteriología.

Sin embargo, el colirio de SCU presenta por otro lado una gran rentabilidad, con una sola donación, se han obtenido de media 15 viales. En total, de las 14 donaciones viables, se obtuvieron 211 viales de colirio de SCU.

La principal ventaja del SCU comparada con otros sueros heterólogos es que no es necesario emplear sangre de banco para elaborarlo, que es escasa, y así puede destinarse a múltiples fines y además para elaborar SH, la sangre debe ser exclusivamente del tipo AB para evitar antigenicidad. Para la preparación del colirio SCU siempre puede emplearse la sangre de las donaciones de sangre de cordón umbilical no aptas para realizar un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Por otro lado, la sangre de cordón umbilical no posee aglutininas, y por lo tanto no es antigénica.

4. Limitaciones del estudio

I. Cálculo del número muestral

Ha sido extremadamente complicado realizar un cálculo del número muestral para este ensayo clínico. Las principales dificultades para el cálculo del número muestral derivaron de que éste es el primer ensayo clínico que compara el efecto de tres sueros (SA, SH, SCU) entre sí de manera aleatorizada, por lo que ha sido necesario recurrir a cálculos estadísticos muy complejos.

II. Reclutamiento de pacientes

Es importante señalar la dificultad encontrada en el reclutamiento de pacientes en el presente estudio. Desde diciembre de 2011 hasta mayo de 2015 se han evaluado casi 500 pacientes derivados por oftalmólogos y reumatólogos, por presentar síntomas de ojo seco que no respondían a tratamiento habitual. Finalmente se incluyeron en el estudio 59 ojos de 30 pacientes, divididos en tres grupos, tratados con SCU, SA y SH, respectivamente.

Pocos pacientes de nuestra zona presentan los criterios de inclusión necesarios para participar en este ensayo, sobre todo por los criterios de selección oftalmológicos, ya que la combinación de enfermedad autoinmune y síntomas de ojo seco ha sido muy frecuente, sin embargo ha sido difícil de encontrar un grado de ojo seco moderado-grave que cumpliera los criterios de inclusión utilizados para este estudio.

De entre los pacientes que cumplían los criterios, un porcentaje desestimaba la participación debido a su rechazo a emplear suero procedente de otros sujetos (heterólogo, sangre de banco / donantes de cordón), mientras que otros manifestaban imposibilidad logística para efectuar las visitas periódicas necesarias para la extracción sanguínea y las revisiones oftalmológicas.

Con respecto a los abandonos, 5 ojos de 3 pacientes firmaron el consentimiento y comenzaron el estudio, pero lo abandonaron tras la primera visita. Todos los pacientes que se extrajeron sangre completaron el estudio. Ningún paciente abandonó el ensayo entre la segunda y tercera visita.

III. Ausencia de grupo control

No se ha considerado la inclusión de un grupo control de individuos sanos en este estudio desde el punto de vista ético debido a la improbable, aunque posible, transmisión de enfermedades infecto-contagiosas vía la instilación de los sueros.

Asimismo, la necesidad de la extracción periódica de sangre durante tres meses

constituía un inconveniente al que no deseábamos someter a los posibles individuos del grupo control.

Por otro lado, al estar dirigido el estudio hacia pacientes con enfermedad autoinmune, el incluir individuos sanos al estudio como grupo control, no nos aporta una información válida para nuestro objetivo.

De la misma manera, los estudios consultados para la elaboración de este trabajo (Fox⁵, Yoon^{10,115}, Tsubota¹¹, Poon¹⁰⁶, Noble¹⁰⁸, Kojima¹⁰⁹, Versura¹¹⁶, Liu¹⁴⁹, Na¹⁵⁵, Chiang¹⁵⁷) que conllevan un tratamiento con sueros de hemoderivados en patologías de la superficie ocular, tampoco incluyen un grupo control de individuos sanos.

IV. Sesgos

- Sesgo de selección.

- a) Autoselección.

- La decisión final de participar en el ensayo clínico recae en el paciente.

- b) Pérdida.

- La falta de seguimiento de pacientes durante el estudio puede estar causada por ciertas características intrínsecas a la efectividad del tratamiento o sus efectos adversos.

- Sesgo de medida.

Por todo lo comentado en el apartado, “Cálculo del número muestral”, la exploración mediante pruebas objetivas del ojo seco presenta una cierta variabilidad intra e interobservador, al tratarse de pruebas no automatizadas y que pueden variar según las condiciones ambientales, con lo que puede incurrirse en un déficit de concordancia.

- Sesgo de participación en ensayos clínicos (efecto Hawthorne).

Supone la alteración en la actitud del paciente incluido en un ensayo clínico al saber que está siendo estudiado.

V. Test empleados

Para el presente trabajo hemos seleccionado como test oftalmológicos objetivos el test de Schirmer, el BUT, la tinción con fluoresceína y la tinción con verde de lisamina, que son pruebas ampliamente contrastadas, validadas y empleadas en multitud de estudios. Asimismo, practicamos una citología de impresión a todos los pacientes en cada una de las visitas, pero por problemas logísticos y de conservación de las muestras, no se han podido analizar correctamente.

Por no disponer en nuestro centro de pruebas más novedosas como la osmometría lagrimal, la meibografía, la meniscografía, el aclaramiento lagrimal, la estesiometría, la termografía, la microscopía confocal, la estimación objetiva del tiempo de parpadeo y el BUT automatizado (NIBUT) no ha sido posible efectuarlas. No obstante, a pesar de los nuevos test disponibles, los estudios previos consultados no incluyen estos test oftalmológicos, salvo la osmometría que es empleada por Na¹⁵⁵ y por Versura¹¹⁶ y la estesiometría que es empleada por Versura¹¹⁶ y Yoon¹¹⁵, lo que demuestra que de momento está poco estandarizado su uso.

Por otro lado, podría haber sido interesante la determinación de los componentes lagrimales.

Sin embargo, es necesario recalcar que el propio Subcomité para el diseño de ensayos clínicos acerca de ojo seco del Taller Internacional de Ojo Seco⁶⁷ concluye en su trabajo que no puede aportar ninguna variable para ser tomada como variable principal y que no existe ninguna técnica que constituya por sí misma un *Gold Standard* para el diagnóstico de ojo seco⁶⁷.

Conclusiones

Conclusiones

Al analizar los resultados obtenidos en el presente trabajo, se extrajeron las siguientes conclusiones:

1. Todos los sueros resultaron eficaces para el tratamiento del ojo seco en pacientes con enfermedades autoinmunes.

El test de Schirmer, el BUT, la tinción con fluoresceína, la tinción con verde de lisamina y el cuestionario mejoraron a lo largo de los tres meses del estudio con los tres tratamientos.

2. El suero de cordón umbilical y el suero heterólogo no son inferiores al suero autólogo en el tratamiento del ojo seco en pacientes con enfermedades autoinmunes.

No ha habido diferencias estadísticamente significativas entre los tres tratamientos en el test de Schirmer, tinción con verde de lisamina, tinción con fluoresceína y el cuestionario, al mes y a los tres meses de comenzar el tratamiento. Se encontró una tendencia en el tratamiento en el tiempo de rotura lagrimal a favor del suero autólogo ($p=0,005664$).

3. El suero autólogo, el suero heterólogo y el suero de cordón umbilical pueden ser empleados de manera eficaz y segura en pacientes con enfermedades autoinmunes.

4. Los colirios heterólogos presentan algunas ventajas con respecto al suero autólogo.
- 4.1 • En el caso de suero de cordón umbilical pueden prepararse varios viales de una sola donante (15 viales de media por donación).
 - 4.2 • Disponibilidad. Ambos sueros pueden almacenarse de manera segura, por lo que pueden administrarse inmediatamente en pacientes con patología urgente de la superficie ocular.
 - 4.3 • No es necesaria la extracción sanguínea al paciente, sino que se aprovechan las donaciones de sangre de cordón umbilical descartadas para trasplante de progenitores hematopoyéticos en el caso del suero de cordón umbilical, y en el caso del suero heterólogo pueden aprovecharse de las donaciones de sangre de grupo AB o utilizar extracciones de sangre de un familiar.
 - 4.4 • Por tanto, es una opción terapéutica en pacientes no candidatos a la extracción periódica de sangre.

Bibliografía

Bibliografía

1. International Dry Eye Workshop (DEWS). The epidemiology of dry eye disease: Report of the epidemiology subcommittee of the international dry eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):93-107.
2. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: A retrospective study. *Cornea* 2012;31(5):472-8.
3. Akpek EK, Klimava A, Thorne JE, et al. Evaluation of patients with dry eye for presence of underlying Sjögren syndrome. *Cornea* 2009;28:493-7.
4. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12:391-398.
5. Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 459-461.
6. López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Martínez-Garchitorena J. Aplicaciones del suero autólogo en Oftalmología. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82:9-20.
7. Boto de los Bueis A, del Hierro Zarzuelo A, Pastora Salvador N, Corral Aragón A, Hernandez Gonzalez C, Fonseca Sandomingo A. Sueros Heterólogos: Suero alogénico, suero de cordón umbilical y colirio de membrana amniótica. En: López García JS, Murube del Castillo J. Suero autólogo y derivados hemáticos en oftalmología. Comunicación solicitada. 87 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Oviedo. 2011.
8. Badami KG, Mckellar. Allogeneic serum eye drops: time these became the norm? *Br J Ophthalmol* 2012; 96:1151–1152.
9. Yoon KC, Heo H, Jeong IY, Park YG. Therapeutic effect of umbilical cord serum eye drops for persistent epithelial defect. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:174 –178.
10. Yoon KC, Im SK, Park YG, Jung YD, Yang SY, Choi J. Application of umbilical cord serum eye drops for the treatment of dry eye syndrome. *Cornea* 2006;25:268 –272.
11. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 390-395.
12. Donate J, Benítez del Castillo JM, Fernández C, García Sánchez J. Validación cuestionario para diagnóstico ojo seco. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002; 77: 493-500.
13. International Dry Eye Work Shop (DEWS). The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5:75-92.
14. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Font J. The overlap of Sjogren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Arthritis Rheum* 2007;36:246-55.
15. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: current concepts. In: Fauci A, editor. *Advances in internal medicine*. Vol. 47. St. Louis: Mosby; 2001. p. 191–217.
16. Shen EP, Hu FR, Lo SC, et al. Comparison of corneal epitheliotropic capacity among different human blood-derived preparations. *Cornea* 2011;30:208-214.

17. Murube J. Concepto de ojo seco. En Murube et al. 72 Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Granada 1997.
18. Sjögren, I. Keratoconjuntivitis sicca. In Ridley F, Sorby A(eds): Modern Trends in Ophthalmology. London: Butterworth, 1940;403-413.
19. Murube J. Clasificación clínica del ojo seco. En: Murube J (ed): Ojo seco-Dry eye. Madrid. Tecnimedia edit. 1977; 39-44.
20. Hipócrates de Cos. (siglo IV a.C.). Prorrtrición (Predicciones II). Predicción 30. Versión: Tratados Hipocráticos. Madrid: Ed. Gredos, 1986, Vol II, pág. 263.
21. Plinio el Viejo, Cayo. Historia Naturalis. (Siglo I). Traducción de G. Huerta. Madrid: Impr. L. Sánchez, 1624, Lib. 28, cap. 7, y Lib. 36, caps. 20 y 21.
22. Rucker CW. Keratitis sicca. Report of a case. Arch Ophthalmol. 1938; 19: 584-5.
23. Bruce Hamilton J. Keratitis sicca including Sjögren's syndrome. Trans Ophthalm Soc Austral. 1940; 2: 63.
24. Arntz Bustos A, Durán de la Colina JA. Anatomía funcional de la superficie ocular. En: Superficie ocular. LXXX Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. 2004.
25. Fisiología normal de la superficie ocular. En: Enfermedades externas y córnea. Madrid: Elsevier; 2007. p. 53-9.
26. Anatomía. En: Arffa RC. Grayson. Enfermedades de la córnea. 4ª Ed. Madrid: Mosby; 1999. p. 1-22.
27. Lemp MA, Beuerman RW. Tear film. En: Cornea, Fundamentals, diagnosis and Management. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Krachmer. 2nd ed. New York: Elsevier; 2005. p. 33-40.
28. Merayo-Llodes J, Torres R, Berra A. Estudios de laboratorio en superficie ocular. En: Superficie ocular. LXXX Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. 2004.
29. López García JS, García Lozano I, Elousa de Juan I, Sanchez-Carnero F. Suero autólogo: Introducción y propiedades. En: López García JS, Murube del Castillo J. Suero autólogo y derivados hemáticos en oftalmología. Comunicación solicitada. 87 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Oviedo. 2011.
30. Iglesias A. Perspectiva histórica. En Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Síndrome de Sjögren. Barcelona: Masson, 2003; 3-14.
31. Dilly PN. Structure and function of the tear film. Adv Exp Med Biol 1994; 350: 239-47.
32. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: The interaccion between the ocular surface and lacrimal glands. Cornea. 1998; 17: 584-9.
33. Garg A. Fisiopatología de la película lagrimal. En: Garg, Sheppard, Donnenfeld, Meyer, mentha. Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular. Diagnóstico y tratamiento en Xerodacriología. Madrid. Ed. Panamericana; 2006. p. 1-29.
34. Stern ME, Schaumburg CS, Pflugfelder SC: Dry eye as a mucosal autoimmune disease. Int Rev Immunol 2013; 32: 19-41.
35. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R: Dry eye disease: an immune mediated ocular surface disorder. Arch Ophthalmol 2012; 130: 90-100.
36. Messmer EM. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 71-82.



37. Bron AJ et al. Rethinking Dry Eye Disease: A perspective on clinical implications. *The ocular surface*. 2014;12: S2, S1-S31.
38. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trial in dry eyes. *CLAO J*. 1995; 21: 221-32.
39. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
40. Nelson JD, Shimakazi J, Benítez del Castillo JM, Craig JP, Den S, Foulks GN. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Definition and Classification Comitee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;30;52(4): 1930-37.
41. Nichols KK, Fuolks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M. Tsubota K, Lemp MA, Sullivan DA. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *Ivest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 30;52(4):1922-29.
42. Durán de la Colina JA. Lentes de contacto y superficie ocular. En: *Superficie ocular*. En: *Superficie ocular*. LXXX Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. 2004. p. 87-96.
43. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, et al. *Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting*. *Ocul Surf* 2013;11:246-58.
44. Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K, Takeuchi T. Quantitative analysis of lacrimal gland function, apoptotic figures, Fas and fas ligand expression in lacrimal glands in dry eye patients. *Exp Eye Res* 2003; 76: 233-40.
45. Stern ME, Calonge M, Pflugfelder SC. Conceptos actuales en la fisiopatología del síndrome de ojo seco: papel de la unidad funcional lagrimal. En: *Superficie ocular*. LXXX Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. 2004.
46. Pflugfelder SC, Jones D, ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999; 19: 201-11.
47. Wei I, Asbell PA. The core mechanism of Dry eye is inflammation. *Eye Contact Lens*. 2014 July ; 40(4): 248–256.
48. Hessen M, Akpek EK. Dry Eye: an Inflammatory Ocular Disease. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9 (2): 240-250.
49. Chen YT, Nikulina K, Lazarev S, et al. Interleukin-1 as a phenotypic immunomodulator in keratinizing squamous metaplasia of the ocular surface in Sjögren's syndrome. *Am J Pathol* 2010;177:1333-43.
50. De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon-gamma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2553-60.
51. De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol* 2009;2:243-53.
52. Chotikavanich S, de Paiva CS, Li de Q, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:3203-9.
53. Stern ME, Gao J, Swchwalb TA, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjögren and non-Sjögren's pacientes with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 2609-14.
54. Baudouin et el. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol*. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304619.

55. Tomlinson PhD. Criterios diagnóstico en el síndrome de ojo seco. Arch Soc Esp Oftalmol. 2004; 79(6): 259-260.
56. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. Surv Ophthalmol 2001; 45: 221-6.
57. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. Cornea 2003; 22: 640 - 650.
58. Feenstra RP, Tseng SCG. Comparison of fluorescein and rose Bengal staining. Ophthalmology 1992; 99: 605-17.
59. Van Bijsterveld OP. Diagnostic test in the sicca síndrome. Arch Ophthalmol 1969; 82: 10-14.
60. Murube J, Rivas L. Ojo seco: clasificación clínica y por citología de impresión. Arch Soc Canar Oftalmol 2002, nº 13. Comunicación solicitada
61. Sainz de la Maza MT. ¿Es una disfunción de las glándulas de Meibomio? Studium Ophthalmologicum. Nº 3. Vol XXVIII. 2010: ANEXOS.
62. Macri A, Rolando M, Plugfelder SC. A standarized visual scale for evaluation of tear fluorescein clearance. Ophthalmology 2000; 107: 1338-43.
63. Durán de la Colina JA. Ojo seco hiposecretor. En: Superficie ocular. En: Superficie ocular. LXXX Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. 2004. p. 55-64.
64. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch Ophthalmol 2000; 118: 615-21.
65. McMonnies CW, Ho A. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. J Am Optom Assoc 1987; 58: 588-91.
66. Calonge M. The treatment of dry eye. Survey Ophthalmol. 2001; 45: 227-239.
67. International Dry Eye Workshop (DEWS). Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. Ocular Surface 2007; 5(2):163-178.
68. Rodríguez Ares T, Benítez del Castillo JM, López Valladares MJ. Lágrimas artificiales. En: Superficie ocular. LXXX Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. 2004. p. 269-272.
69. Ubels JL, McCartney MD, Lantz WK, et al. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. Arch Ophthalmol 1995; 113:371-8.
70. Gobbels M, Spitznas M. Corneal epithelial permeability of dry eyes before and after treatment with artificial tears. Ophthalmology 1992; 99:873-8.
71. Ichijima H, Petrol WM, Jester JV, et al. Confocal microscopic studies of living rabbit cornea treated with benzalkonium chloride. Cornea 1992; 11:221-5.
72. Versura P, Maltarello M, Stecher F, Caramazza R, Laschi R. Dry eye before and after therapy with hydroxypropylmethylcellulose. Ophthalmology 1989; 98: 152-8.
73. Sand B, Marner K, Norm M. Sodium hyaluronate in the treatment of Keratoconjunctivitis sicca. Acta Ophthalmol 1989; 67: 181-3.
74. Díaz-Valle D, Benítez del Castillo JM. Antiinflamatorios. En: Superficie ocular. LXXX Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. 2004. p. 281-90.
75. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley W, Li DQ, Stern ME, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. Exp Eye Res 2006; 83: 526-35.

76. Sainz de la Maza Serra SM, Simon Castellvi C, Kabbani O. Esteroides tópicos sin conservantes y oclusión de los puntos lagrimales para la queratoconjuntivitis sicca grave. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000; 75: 751-6.
77. Pflugfelder S, Solomon A; Stern ME. The Diagnosis and Management of Dry Eye: A Twenty-five-Year Review. *Cornea* 2000; 19(5): 644-649.
78. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1489-96.
79. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 330-7.
80. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000; 107:631-9.
81. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, et al. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000 ;19(4):492-6.
82. Touriño Peralba R, Rodríguez Ares T. Tratamiento sistémico de las enfermedades de la superficie ocular. En: *Superficie ocular. LXXX Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2004. p. 319-28.
83. Ta CN, Shine WE, McCulley JP, Prandya A, Trattler W, Norbury JW. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. *Cornea* 2003; 22: 545-8.
84. Li DQ, Luo L, Chen Z, Kim HS, Song XJ, Pflugfelder SC. JNK and ERK MAPkinases mediate induction of IL-1 beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006; 82: 588-96.
85. D'Agostino P, Arcoleo F, Barbera C, et al. Tetracycline inhibits the the nitric oxide synthase activity induced by endotoxin cultured murin macrophages. *Eur J Pharmacol* 1998; 346:283-90.
86. Shine WE, McCulley JP, Pandya AG. Minociclyne effect on meibomian gland lipids in meibomianity patients. *Exp Eye Res* 2003;76:417-20.
87. Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ. Treatment of Sjögren's syndrome-associated dry eye: an evidence-based review. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1242-52.
88. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, Tsumura T, Hamano T, Yagi Y, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren syndrome: a randomized, double blind clinical study. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 6-17.
89. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010;304(4):452-60.
90. Leung KC, McMillan AS, Wong MC, et al. The efficacy of cevimeline hydrochloride in the treatment of xerostomia in Sjögren's Syndrome in southern Chinese patients: a randomised, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol* 2004;138:6-17.
91. Egrilmez S, Aslan F, Karabuluut G, et al. Clinical efficacy of Smartplug in the treatment of primary Sjögren's Syndrome with keratoconjunctivitis sicca: one-year follow-up study. *Rheumatol Int* 2011;31(12):1567-70.
92. Montero Iruzubieta JM, García Roldán A. Oclusión del punto y del canalículo lagrimal con tapones. En: Murube J. *Técnicas quirúrgicas en el tratamiento del ojo seco*. Ed Glosa. Barcelona. 2007.



93. Bosch-Valero J, Martin-Avia J, Sierra-Barreras J, Rodríguez-Marco A, Cristobal-Bescos JA. Suero autólogo en patología ocular por hipovitaminosis. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008;83:45–8.
94. Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS, et al. Cyclosporin (CyA) in primary Sjögren's syndrome: a double blind study. *Ann Rheum Dis* 1986;45:732–5.
95. Drosos AA, Skopouli FN, Galanopoulou VK, et al. Cyclosporin A therapy in patients with primary Sjögren's syndrome: results at one year. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:246-9.
96. Fox PC, Datiles M, Atkinson JC, et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:149-56.
97. Yavuz S, Asfuroglu E, Bicakcigil M, Toker E. Hydroxychloroquine improves dry eye symptoms of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2011;31(8):1045-9.
98. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:960–8.
99. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2740–50.
100. Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjögren's syndrome: one-year follow up. *Arthritis Rheum* 2002;46:3301–3.
101. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, et al. Etanercept in Sjögren syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:2240–5.
102. Borg EJ, Haanen HC, Haas FJ, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with D-penicillamine: a pilot study. *Neth J Med* 2002;60:402–6.
103. Willeke P, Schlüter B, Becker H, et al. Mycophenolatesodium treatment in patients with primary Sjögren syndrome: a pilot trial. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R115.
104. Ferraccioli GF, Salaffi F, De Vita S, et al. Interferon alpha-2 (IFN alpha 2) increases lacrimal and salivary function in Sjögren's syndrome patients: preliminary results of an open pilot trial versus OH-chloroquine. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14:367–71.
105. López García JS, Rivas Jara L, Castro Rebollo M, Garcia Lozano I. Suero autólogo: efectos biológicos. En: López García JS, Murube del Castillo J. Suero autólogo y derivados hemáticos en oftalmología. Comunicación solicitada. 87 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Oviedo. 2011.
106. Poon AC, Geerling G, Dart JK, Fraenkel GE, Daniels JT. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1188-97.
107. Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. "Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application". *Ophthalmology* 1999; 106: 1984-1989.
108. Noble et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in randomized controlled crossover trial for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88: 647-42.
109. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139:242-6.
110. López Abad C, Méndez Fernández R, Cuiña Sardiña R, Díaz Valle D, Muñoz Hernández AM, Ariola Villalobos P, Iradier Urrutia MT, Benítez del castillo JM. Indicaciones del suero autólogo en superficie ocular (I). En: López García JS, Murube del Castillo J. Suero autólogo y derivados hemáticos en oftalmología. Comunicación solicitada. 87 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Oviedo. 2011.

111. Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Ohashi Y, Kojima T, Ishida R, Tsubota K. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology* 2004;111:115-1120
112. Yoon KC, Jeong IY, Im SK, Park YG, Kim HJ, Choi J. Therapeutic effect of umbilical cord serum eye drops for the treatment of dry eye associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:231-235.
113. Yoon KC, You IC, Heo H, Im SY, Jeong TS, Park YG, Choi J. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*. 2007;114:1637-42.
114. Yoon KC. Use of Umbilical Cord Serum in Ophthalmology. *Chonnam Medical Journal*. 2014;50(3):8285.
115. Yoon KC, Heo H, Im SY, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144:86-92.
116. Versura P, Profazio V, Buzzi M, Stancari A, Arpinati M, Malavolta N, et al. Efficacy of standardized and quality-controlled cord blood serum eye drop therapy in the healing of severe corneal epithelial damage in dry eye. *Cornea*. 2013;32:412-418.
117. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2010; 9:A305-A310.
118. Tincani et al. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012 *BMC Medicine* 2013; 11:93.
119. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjgren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:270-80.
120. Soto-Roja AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcon-Segovia D, Kraus A. Oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:906-915.
121. Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. Immunopathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;25(1):89-104.
122. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, Berndt SI, Ricker W, Parsons R, Engels EA. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer*. 2009 Jul 15; 125(2):398-405.
123. Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, et al. Sjögren's syndrome: association of anti-Ro(SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperreactivity. *Ann Intern Med*. 1983;98:155-159.
124. Jonsson R, Haga HJ, Gordon TP. Current concepts on diagnosis, autoantibodies and therapy in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2000;29:341-348.
125. Shiboski SC, Shiboski CH, et al: American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a datadriven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012, 64:475-487.
126. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164:1275-84.
127. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: current concepts. In: Fauci A, editor. *Advances in internal medicine*. Vol. 47. St. Louis: Mosby; 2001. p. 191-217.
128. Gilboe IM, Kvien TK, Uhlig T, Husby G. Sicca symptoms and secondary Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and correlation with disease variables. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1103-9.

- 129.Uhlig T, Kvien TK, Jensen JL, Axell T. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 415-22.
- 130.Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Acritid AC, Moutsopoulos HM. Secondary Sjögren's Syndrome in rheumatoid arthritis. *J Reumatol* 1987;14:1098-103.
- 131.Castro EM, Marques AO, Llorach MB, Abello JC, Valeri EC, Valdor SJ. Rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome, with special reference to the duration of rheumatoid arthritis. *Med Clin (Barc)* 1990;94:655-9.
- 132.He J, Ding Y, Feng M, Guo J, Sun X,Zhao J,Yu D, Li Z. Characteristics of Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2013;52:1084-1089.
- 133.Nossent JC, Swaak AJ. Systemic lupus erythematosus. VII. Frequency and impact of secondary Sjögren's syndrome. *Lupus* 1998;7: 231-4.
- 134.McDonagh JE, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 230-2.
- 135.Moutsopoulos HM, Klippel JH, Pavlidis N, Wolf RO, Sweet JB, Steinberg AD, et al. Correlative histologic and serologic findings of sicca syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980;23:36-40.
- 136.Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, Nelson JD, Nichols KK, Pflugfelder SC, Tanzer JM, Asbell P, Hammitt K, Jacobs DS. Clinical guidelines for management of dry eye associated with sjögren disease. *Ocul Surf* 2015;13(2):118-132.
- 137.Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren Syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:811-6.
- 138.Hong S, Kim T, Chung SH, et al. Recurrence after topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren's syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23:78-82.
- 139.Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-5.
- 140.Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factorbeta2 production. *Cornea* 2008;27:64-9.
- 141.Shepard JD, Scoper SV, Samudre S. Topical loteprednol pretreatment reduces cyclosporine stinging in chronic dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27:23-7.
- 142.Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase 3 safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology* 2005;112:1790-4.
- 143.Rosenberg ES, Asbell PA. Essential fatty acids in the treatment of dry eye. *Ocul Surf* 2010;8:18-28.
- 144.Rashid S, Jin Y, Ecoiffier T, et al. Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Arch Ophthalmol* 2008;126:219-25.
- 145.Aragona P, Di Pietro R, Spinella R, Mobrisci M. Conjunctival epithelium improvement after systemic pilocarpine in patients with Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2006;90:166-70.
- 146.Romero-Rangel T, Stravrou P, Cotter J, et al. Gas-permeable sclera contact lens therapy in ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2000;130:25-32.
- 147.Pullum K, Buckley R. Therapeutic and ocular surface indication for scleral contact lenses. *Ocul Surf* 2007;5:40-8.

148. Douglas C. Montgomery. Design and Analysis of Experiments, 5th Edition. John Wiley & Sons. 2001.
149. Liu Y, Hirayama M, Cui X, Connell S, Kawakita T, Tsubota K. Effectiveness of Autologous Serum Eye Drops Combined With Punctal Plugs for the Treatment of Sjögren Syndrome–Related Dry Eye. *Cornea* 2015;34:1214–1220.
150. Gayton JL. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clinical Ophthalmology*. 2009;3; 405 – 412.
151. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjogren’s syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986;29:577–585.
152. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118:1264–1268.
153. Moss SE, Klein R, Klein RE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol*. 2004; 22:369–373.
154. Chiang CC, Lin JM, Chen WL, Tsai YY. Allogeneic Serum Eye Drops for the Treatment of Severe Dry Eye in Patients With Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Cornea* 2007;26:861–863.
155. Na KS, Kim MS. Allogeneic Serum Eye Drops for the Treatment of Dry Eye Patients with Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28(5):479-483
156. Tananuvat N, Daniell M, Sullivan LJ, et al. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea* 2001;20:802–6.
157. Chiang CC, Chen WL, Lin JM, Tsai YY. Allogeneic serum eye drops for the treatment of persistent corneal epithelial defect. *Eye (London)*. 2009; 23:290-3.
158. Harritshoj LH, Nielsen C, Ullum H, Hansen MB, Julian HO. Ready-made allogeneic ABO-specific serum eye drops: production from regular male blood donors, clinical routine, safety and efficacy. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92: 783–786.
159. Balado Vázquez P, Cortés Valdés C, Guadilla Borrás A, García-Valcárcel B, Acero A. Indicaciones del suero autólogo en superficie ocular (II). En: López García JS, Murube del Castillo J. Suero autólogo y derivados hemáticos en oftalmología. Comunicación solicitada. 87 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Oviedo. 2011.
160. Harloff S, Hartwig D, Kasper K, Wedel T, Müller M, Geerling G. Epitheliotropic capacity of serum eye drops from healthy donors versus serum from immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008 Mar;225(3):200-6.
161. Stenwall PA, Bergström M, Seiron P, Sellberg F, Olsson T, Knutson F, Berglund D. Improving the anti-inflammatory effect of serum eye drops using allogeneic serum permissive for regulatory T cell induction. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93: 654–657.
162. Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Geerling G. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 706-714.

Abreviaturas

Abreviaturas

- BUT: tiempo de rotura lagrimal.
- DEWS: *dry eye workshop*.
- DGM: disfunción de las glándulas de Meibomio.
- EGF: factor de crecimiento epitelial.
- EICH: enfermedad injerto contra huésped.
- FR: factor reumatoide
- IGF-1: factor de Crecimiento Insulin-like 1.
- IL: Interleukina
- LDC: lentes de contacto.
- LES: Lupus eritematoso sistémico
- NGF: factor de Crecimiento Neuronal.
- NIBUT: Tiempo de rotura lagrimal no invasivo.
- PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas.
- SA: colirio de suero autólogo.
- SCU: colirio de suero de sangre de cordón umbilical.
- SH: colirio de suero heterólogo.
- SOS: síndrome de ojo seco.
- TGF- β : factor de crecimiento transformante beta.
- TNF α : factor necrosis tumoral alfa.
- UFL: unidad funcional lagrimal.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA