

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE OFTALMOLOGÍA

**PLASMA RICO EN PLAQUETAS VS APLICACION TOPICA DE
SUERO AUTOLOGO EN ENFERMEDADES DE LA SUPERFICIE
OCULAR**

Autor: Dr. Francisco Carrasquero Valeri

Tutor: Dra. María Alicia Rojas

Asesor bioestadístico: Prof. Yorman Paredes

Mérida – Venezuela 2019

**PLASMA RICO EN PLAQUETAS VS APLICACION TOPICA DE SUERO
AUTOLOGO EN ENFERMEDADES DE LA SUPERFICIE OCULAR**

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO
CIRUJANO FRANCISCO ANTONIO CARRASQUERO VALERI ,
CI V-18.089.032, ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA
DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES COMO CREDENCIAL DE MERITO
PARA LA OBTENCION DEL GRADO EN LA ESPECIALIDAD DE
OFTALMOLOGIA**

AUTOR: Dr. Francisco Antonio Carrasquero Valeri. Residente de III año de Oftalmología de la Universidad de los Andes (ULA). Mérida, Venezuela. Médico Cirujano egresado de la Universidad de Santander, Bucaramanga Colombia.

TUTOR: Dra. María Alicia Rojas. Especialista en Oftalmología. Sub-especialista en Segmento Anterior. Adjunto de la Unidad Docente Asistencial de Oftalmología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

ASESOR BIOESTADÍSTICO: Lic. Yorman Paredes. Licenciado en Biología de la Universidad de Los Andes. Profesor adscrito al Departamento de Medicina Preventiva y Social de la Facultad de Medicina – Universidad de Los Andes en el área de Bioestadística.

www.bdigital.ula.ve

Contenido

INTRODUCCION.....	9
EL PROBLEMA	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
OBJETIVO GENERAL	15
OBJETIVOS ESPECIFICOS	15
IMPORTANCIA Y JUSTIFICACION	16
MARCO TEORICO	17
ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION	17
FUNDAMENTACION TEORICA.....	18
MARCO METODOLÓGICO	21
TIPO DE INVESTIGACION:.....	21
POBLACION Y MUESTRA	21
CRITERIOS DE INCLUSION:	21
CRITERIOS DE EXCLUSION:	21
SISTEMA DE VARIABLES.....	22
TECNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.....	24
ANALISIS ESTADISTICO.....	26
RESULTADOS.....	27

DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	38
CONCLUSIONES.....	39
RECOMENDACIONES	40
BIBLIOGRAFÍA	41

www.bdigital.ula.ve

Indice de Tablas

Tabla 1. Medidas descriptivas de las edades en años de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.....	27
Tabla 2. Antecedentes Personales y medicamentos de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.....	29
Tabla 3. Tipo de derivado Hemático, Estadificación inicial y Final de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.....	30
Tabla 4. Test de Schimmer inicial y Final de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.....	31
Tabla 5. Relación de la estadificación inicial y final de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.....	32
Tabla 6. Relación de la estadificación final y tipo de derivado Hemático de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.....	33

Tabla 7. Relación de la estadificación inicial y Sexo de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019..... 34

Tabla 8. Relación de la estadificación final y Sexo de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019..... 35

Tabla 9. Relación del Test de Schimmer inicial y Final de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019..... 36

Tabla 10. Relación del Test de Schimmer inicial y la estadificación final de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019..... 37

Indice de gráficos

Gráfico 1. Sexo de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019..... 28

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades que afectan la superficie ocular son las más frecuentes, el uso de los derivados hemáticos en oftalmología surge de la necesidad de un sustituto lagrimal que proporcionar hidratación. Los derivados contienen plaquetas que constituyen un importante reservorio de factores de crecimiento y otras proteínas, que juegan un papel en la cicatrización y en la regeneración tisular. Objetivo: Estudiar el efecto que tienen los derivados hemáticos en la regeneración de la superficie ocular comparando el suero autólogo con el plasma rico en plaquetas. Metodología: Se realizó un estudio con enfoque cuantitativo, diseño observacional y transversal, de tipo descriptivo en pacientes con patología de superficie ocular asisten a la consulta de oftalmología del IAHULA y son sometidos a valoración oftalmológica completa y que presentan diagnóstico de ojo seco, se estatificara el grado de afectación de la superficie en la primera consulta y luego de aplicar suero autólogo y PRP. Resultados: un 23% de los pacientes que reportaron grado 4 al hacer uso de autólogo llegaron a grado 1, en el uso de PRP los porcentajes son menores (16%) de grado 1 a grado 0. Conclusiones: al usar suero autólogo el grado de alteración en la superficie corneal, los pacientes modificaron a grado 1 y al usar PRP migraron al grupo 0, al usar derivado hemático, influye en el cambio en el grado de alteración corneal de los pacientes y existe mejoramiento en el grado de alteración de la superficie corneal, haciendo uso de los dos tratamientos.

Palabras claves: Suero Autólogo; PRP; Superficie Corneal.

ABSTRACT

Introduction: Diseases affecting the eye surface are the most common, the use of hematic derivatives in ophthalmology arises from the need for a tear substitute to provide hydration. Derivatives contain platelets that are an important reservoir of growth factors and other proteins, which play a role in healing and tissue regeneration. Objective: To study the effect of hematic derivatives on the regeneration of the eye surface by comparing the autologous serum with platelet-rich plasma. Methodology: A study with quantitative approach, observational and cross-sectional design, descriptive type in patients with ocular surface pathology attend the IAHULA ophthalmology consultation and are subjected to complete ophthalmological assessment and who are diagnosed with dry eye, the degree of surface involvement is being statified at the first consultation and after applying autologous serum and PRP. Results: 23% of patients who reported grade 4 when using autologous reached grade 1, in the use of PRP the percentages are lower (16%) grade 1 to grade 0. Conclusions: by using autologous serum the degree of alteration in the corneal surface, patients modified to grade 1 and when using PRP migrated to group 0, using hematic derivative, influences the change in the degree of corneal alteration of patients and there is improvement in the degree of alteration of the corneal surface, making use of the two treatments.

Keywords: Autologous Serum; PRP; Corneal surface.

INTRODUCCION

Las patologías que ocasionan un desorden en la película lagrimal, produciendo daños en la superficie ocular y provocando síntomas de incomodidad ocular en el paciente son muy diversas. Entre estas patologías destaca la queratoconjuntivitis seca (QCS), que cursa con sequedad crónica bilateral de la conjuntiva y la córnea debido a un volumen lacrimal escaso (deficiencia acuosa) o a una pérdida excesiva de lágrimas por evaporación debido a la mala calidad de la lágrima.

La prevalencia de estas enfermedades oscila entre el 10–20% de la población, aunque en poblaciones orientales puede llegar al 33%². Esta patología puede estar asociada al síndrome de Sjögren, patología sistémica de origen autoinmune que afecta principalmente a las glándulas exocrinas presentando los pacientes xeroftalmia y xerostomía persistentes debido a la alteración funcional de las glándulas lacrimales y salivares. También en la forma crónica de la enfermedad de injerto contra huésped, los defectos epiteliales persistentes, las erosiones corneales recurrentes causadas por distrofias corneales o por queratitis herpéticas previas se produce una inestabilidad del epitelio con sequedad exocrina que facilita la aparición de alteraciones de la superficie ocular.

Las recomendaciones del DEWS 2007 para el tratamiento de las enfermedades que alteran la superficie ocular, se basan en un enfoque multifactorial teniendo en cuenta las características de la enfermedad¹. En la mayoría de los casos, el tratamiento etiológico no es posible, en ocasiones por desconocimiento de la causa exacta, de forma que se instaura un tratamiento sintomático, siendo el tratamiento más frecuente la terapia sustitutiva con lágrimas artificiales y lubricantes, aunque esta terapia presenta ciertas limitaciones debido a la complejidad de la

lágrima natural. En los últimos años se está imponiendo la utilización del colirio de suero autólogo y plasma rico en plaquetas obtenido de la propia sangre del paciente, sobre todo en pacientes con enfermedad severa. Desde que por primera vez Fox et al³ describieran el uso de suero autólogo en pacientes con queratoconjuntivitis lacrimal, su utilización ha ido en aumento, de forma que se ha utilizado en diversas patologías que provocan lesiones en el epitelio corneal^{4,5}.

www.bdigital.ula.ve

EL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades que afectan la superficie ocular son las más frecuentes en oftalmología. Entre las lesiones superficiales más habituales se encuentran el síndrome de ojo seco, las quemaduras corneales, las úlceras neurotróficas, el edema epitelial y la neovascularización superficial.

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

Las quemaduras oculares suponen el 12-19% de los traumatismos oculares¹, afectando generalmente a personas jóvenes en su actividad laboral o doméstica². Es una patología que requiere una actuación rápida y eficaz, de la cual dependerá su pronóstico final.³

El uso de los derivados hemáticos en oftalmología surge de la necesidad de un sustituto lagrimal que, además de proporcionar hidratación, aporte otros componentes esenciales para el mantenimiento y la regeneración de la superficie ocular. Ya en el Papiro de Ebers (1534 a.C.) se cita la aplicación de sangre en los ojos. En 1975 Ralph describe por primera vez la aplicación de suero autólogo, y en 1984 Fox et al. constatan su efecto beneficioso en pacientes con queratoconjuntivitis seca. Posteriormente, Tsubota et al. demuestran que la aplicación de suero autólogo en pacientes con ojo seco asociado a síndrome de Sjögren no solo mejora los síntomas, sino que posee un efecto beneficioso sobre el epitelio. Sin embargo, es a finales de los años noventa del siglo pasado cuando su uso gana aceptación y se extiende de forma vertiginosa. Desde entonces el suero autólogo ha sido cada vez más

utilizado en el tratamiento de las enfermedades de la superficie ocular, siendo aceptado por las autoridades sanitarias británicas (NHS) en 1997 y por las de Nueva Zelanda en el año 2000⁴⁻⁹ .

La composición del suero es muy similar a la de las lágrimas. La concentración de varios de sus componentes es equiparable, con la excepción de más vitamina A, lisozima, factor de crecimiento transformante (TGF- β) y fibronectina y menos IgA, factor de crecimiento endotelial (EGF) y vitamina C en el suero que en la lágrima¹⁰ .

En los últimos años hemos vivido un auge en la aplicación de los derivados plaquetarios en diversas áreas de la medicina, entre ellas la oftalmología, basado en su papel sobre la reparación y la regeneración tisular.

No existe un acuerdo sobre la definición de plasma rico en plaquetas (PRP). La única definición defendida consistentemente en la literatura define el PRP como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal (150.000-

¹¹
350.000/l) .

Dentro de los denominados PRP existe gran variabilidad en los métodos de preparación, lo que da lugar a distintos productos: plasma rico en factores de crecimiento (PRGF), plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento (PRPGF), plasma pobre en plaquetas (PPP), plasma rico en plaquetas y rico en leucocitos (LR-PRP), plasma rico en plaquetas y pobre en leucocitos (LP-PRP). En oftalmología tradicionalmente se han utilizado PRP —la concentración plaquetaria se consigue por centrifugación— y PRGF —además de la concentración plaquetaria, se induce su degranulación para lograr la liberación de factores de

crecimiento y no contiene leucocitos, según lo descrito por Anitua et al. Sin embargo, en la literatura bajo distintos términos se agrupan preparados similares ^{13.}

Las plaquetas constituyen un importante reservorio de factores de crecimiento y otras proteínas (fosfatasa ácida, 1-antitripsina, factores quimiotácticos, fibronectina) que juegan un importante papel en la cicatrización y en la regeneración tisular. La mayoría se encuentran almacenados en los gránulos alfa del citoplasma plaquetario. Los factores de crecimiento son péptidos solubles producidos por varios tipos celulares, que promueven y en algunos casos inhiben la proliferación, la migración y la supervivencia celular. Los mecanismos de acción pueden ser autocrinos, yuxtacrinos o, en la mayoría de los casos, paracrinos.

Es por todo lo anteriormente expuesto que se plantea determinar el efecto que tienen los derivados hemáticos en la regeneración de la superficie ocular describiendo los cambios posterior al tratamiento con los mismos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Estudiar el efecto que tienen los derivados hemáticos en la regeneración de la superficie ocular comparando el suero autologo con el plasma rico en plaquetas en la unidad de oftalmología del IHULA merida.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de la muestra estudiada.
2. Determinar cambios de la superficie ocular posterior al tratamiento con derivados hemáticos. (suero autologo y PRP).
3. Evaluar el daño epitelial de la córnea y conjuntiva con verde lisamina según clasificación de Oxford.
4. Relacionar la estadificación final y tipo derivado Hemático de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.

IMPORTANCIA Y JUSTIFICACION

En determinadas ocasiones, los tratamientos de algunas enfermedades oftálmológicas presentan resultados limitados; de ahí surge la necesidad de encontrar nuevas estrategias terapéuticas, sustitutos lagrimales que además de proporcionar hidratación, aporte otros componentes esenciales para el mantenimiento y la regeneración de la superficie ocular.

Estas variantes en alteraciones de la superficie ocular, se centran cada vez más en el uso de tratamientos de acción múltiple, menos artificiales y sin potenciales alérgenos, como los conservantes u otros productos que, a corto o largo plazos, puedan inducir toxicidad en una superficie ocular muy vulnerable.

Es por ello que las sustancias autólogas, como los hemoderivados (suero autólogo, plasma enriquecido con plaquetas (PRP)) se presentan como una buena estrategia terapéutica.

Estos han demostrado su capacidad para mejorar la curación y estimular la regeneración de diferentes tejidos, efecto atribuido a los diferentes factores de crecimiento y proteínas bioactivas que se sintetizan y están presentes en la sangre.

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION

En 2007 Marquez de alacena et al. Se analizaron de manera aleatoria 10 pacientes varones que habían sufrido quemaduras oculares por caústicos grado tipo III según la clasificación de Dua (35) debidas a accidentes laborales: con edad media 32,25 (DE=15,52). Cuatro eran ojos derechos (40%), cinco ojos izquierdos (50%) y 1 le afectaron los dos ojos (10%), Respecto al tiempo de cicatrización de la córnea fue de 6 días para el grupo A (tratamiento convencional) y 3 días para grupo B (autoplaquetoterapia), encontrándose diferencias estadísticamente significativas (0,001) entre ambos grupos ¹²

Aunitua et al. evaluaron el efecto del PRGF en casos de enfermedad de la superficie ocular refractarios, representando el ojo seco de distintas etiologías el 70% de los estudiados. En este trabajo retrospectivo se incluyeron 80 ojos de 41 pacientes que fueron tratados con colirio de PRGF 4 veces al día de 6 a 24 semanas, según evolución. Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el índice de enfermedad de la superficie ocular, en la mejor agudeza visual corregida y en los valores de frecuencia y severidad de los síntomas referidos por los pacientes y medidos mediante escala visual analógica antes y después del tratamiento.

13

Lopez-Plandolit et al. trataron 16 pacientes con ojo seco moderado/severo refractario a otros tratamientos, entre ellos el suero autólogo, con colirio de PRGF, y observaron diferencias estadísticamente muy significativas en el cuestionario de ojo seco (SDEQ) antes y a los 3 meses de tratamiento. ¹⁴

Marquez de Aracena et al. observaron que el uso de PRP por vía subconjuntival se relacionaba con un menor tiempo de cicatrización y epitelización, una mayor transparencia corneal y mejor agudeza visual.¹²

Panda et al. evaluaron la adición de colirio de PRP 10 veces al día al tratamiento estándar en pacientes con lesiones químicas agudas. Obtuvieron un menor tiempo de epitelización en el grupo tratado con PRP.¹⁵

FUNDAMENTACION TEORICA

La integridad de la superficie ocular y su capacidad de cicatrización depende de un balance entre proliferación, diferenciación, motilidad y apoptosis. Existen una serie de factores de crecimiento presentes en la lágrima¹⁶ y en el humor acuoso¹⁷ y producidos por las células de epitelio corneal que son esenciales en el mantenimiento y renovación del epitelio corneal, así como para prevenir reacciones inmunes o angiogénicas indeseables. Dichos factores de crecimiento, mediante un complejo mecanismo de interrelación, facilitan la cicatrización corneal mediante la proliferación del epitelio corneal y estromal así como la formación de la matriz extracelular.

Es probablemente debido a la necesidad de tanta precisión estructural que el estroma de la córnea experimenta remodelación homeostática a un ritmo considerablemente más lento que la dermis de la piel y la mayoría de otros tejidos de colágeno. El colágeno del estroma de la córnea se somete inusualmente a bajas tasas de reemplazo y las células del estroma o queratocitos, dispersos por el estroma, tienen una tasa replicativa muy baja. Aun así se cree que son el principal tipo de células que contribuye a reparar el tejido durante la cicatrización de heridas de la córnea¹⁸.

Cuando la córnea se daña y se produce un defecto epitelial, se activan los queratocitos. Además, las células epiteliales adyacentes a la herida migran hacia el defecto epitelial activándose las células madre limbares, con intención de rellenar el defecto lo antes posible.

Por tanto, para mantener un epitelio corneal sano, debe existir un correcto equilibrio entre la función de las células madre limbares, la cantidad y calidad de la lágrima, la anatomía y funcionamiento de los párpados y la sensibilidad corneal ¹⁹. Cualquier alteración en alguno de estos elementos puede conllevar a un defecto epitelial persistente.

Las células epiteliales corneales se renuevan continuamente a través de células basales en área de limbo esclero-corneal (únicas con capacidad de proliferación en el epitelio corneal), van diferenciándose a medida que suben a estratos más superficiales y proliferan centrípetamente hasta, finalmente, descamarse.

Otro aspecto importante de la córnea que afecta a su reparación, es su naturaleza avascular. Tanto en la piel como en la córnea una matriz de fibrina y fibronectina se deposita y polimeriza en el sitio dañado. En la piel las plaquetas procedentes del sistema vascular se quedan atrapadas en esta matriz formando un coágulo. En cambio, el coágulo que se forma en la reparación de la córnea no contiene plaquetas ¹⁸.

Entre las lesiones superficiales más habituales se encuentran las erosiones epiteliales, el edema epitelial y la neovascularización superficial. Estas patologías remiten fácilmente con los tratamientos habituales, como las lágrimas artificiales, lentes de contacto terapéuticas y antibióticos, entre otros.

En cambio, el tratamiento de la patología corneal de origen neurotrófico sigue siendo uno de los caballos de batalla más retantes en oftalmología. El espectro clínico de dicha alteración

puede ir desde la queratitis punteada superficial, pasando por la úlcera neurotrófica hasta el defecto epitelial persistente e, incluso, la perforación corneal.

El defecto epitelial persistente (DEP), es una perforación de la córnea que se mantiene durante más de dos semanas y es resistente a los tratamientos convencionales. Aunque tenga varias causas, estos defectos tienen en común la incapacidad de la córnea para cerrar el epitelio dañado. Las formas de DEP con peor pronóstico son las asociadas con el ojo seco y las úlceras neurotróficas. En el caso del ojo seco la ausencia de lágrima conlleva la carencia de factores de crecimiento y en el caso de la úlcera neurotrófica, los factores necesarios para el metabolismo neuronal están ausentes.²⁰


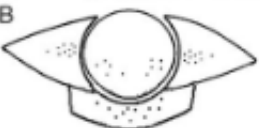
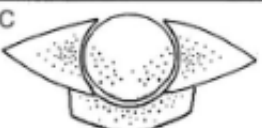


PRESENTACION CLINICA Y CURSO DE LA ENFERMEDAD

La presentación clínica de las diferentes enfermedades que alteran la superficie ocular es variable y el grado de severidad y afectación ocular depende de muchos factores.

La mayoría de los pacientes refieren lo siguiente:

- Sensación de cuerpo extraño, hiperemia, secreción mucopurulenta, fotofobia, epifora, visión borrosa, prurito.

Estos síntomas generalmente son exacerbados en ambientes secos, de fumadores, lectores y usuarios de computadoras, pueden ser cuantificados objetivamente mediante la escala de Oxford.

PANEL	GRADE	CRITERIA	DOT COUNT (per sector)	LOG	VERBAL DESCRIPTOR
A 	0	Equal to or less than panel A	1	0	Absent
B 	I	Equal to or less than panel B, greater than A	10	1.0	Minimal
C 	II	Equal to or less than panel C, greater than B	32	1.5	Mild
D 	III	Equal to or less than panel D, greater than C	100	2.0	Moderate
E 	IV	Equal to or less than panel E, greater than D	316	2.5	Marked
>E	V	Greater than panel E	>316	>2.5	Severe

Además existe el método objetivo para la valoración de la función lagrimal como el test de schirmer I que permite estudiar la secreción lagrimal total, es decir, valora la suma de la secreción basal mas la secreción refleja. Como para todos los tipos de test de schimmer se utiliza papel de filtro nº 41 Whitman de 5 mm de ancho y 30 mm de longitud. Se coloca en la conjuntiva inferior externa, en un ambiente de poca luz, con el paciente con los ojos abiertos y se mide tras 5 minutos. Se consideran valores normales cuando la zona húmeda supera los 15 mm de longitud, leve entre 10 y 15 mm de longitud, moderado entre 5 y 9 mm de longitud y severo menos de 5 mm que indica hiposecreción lagrimal.

MARCO METODOLÓGICO

TIPO DE INVESTIGACION:

Se realizó un estudio con enfoque cuantitativo, diseño observacional y transversal, de tipo descriptivo en pacientes con patología de superficie ocular que se sometieron en tratamiento con derivados hemático (suero autólogo o plasma rico en plaquetas).

POBLACION Y MUESTRA

La población estuvo representada por 57 pacientes que asistieron a la consulta de oftalmología del IAHULA, que fueron sometidos a valoración oftalmológica completa y que presentaron diagnóstico de quemadura corneal, ojo seco, úlceras neurotróficas. Se estudiarán el conjunto de pacientes con alteración de la superficie ocular que cumplieron con los criterios de inclusión entre los meses de abril del 2018 y mayo del 2019. Los participantes del estudio fueron informados de las características del mismo y se obtuvo por escrito su consentimiento informado.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con alteración de la superficie ocular (síndrome ojo seco, quemadura corneal, úlceras neurotróficas y úlceras corneales crónicas asépticas
- Pacientes de cualquier género.
- pacientes mayores de 18 años

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes con infecciones oculares activas.

- Pacientes menores de 18 años.

VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN

Independiente

Tipo de derivado hemático: suero autólogo - plasma rico en plaquetas

Dependientes:

Cambios de superficie ocular (regeneración del epitelio corneal, tiempo de ruptura del film lagrimal y alteración del epitelio conjuntival según clasificación de oxford)

Intervinientes

Edad (años cumplidos)

Tipo de patología que afecta la superficie ocular

Sistema de variables

Objetivos Específicos	Variable	Dimensiones	Indicadores	Instrumento
Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes	Edad Sexo Antecedentes personales Antecedentes de medicamentos	Numero Femenino Masculino Tipos de antecedents personales y de medicamentos	Medidas de tendencia central y variabilidad. Porcentaje. Frecuencia.	Matriz de registro

Determinar cambios de la superficie ocular posterior al tratamiento con derivados hemáticos. (suero autologo y PRP).	Grado de alteracion	Grado 1, 2, 3, y 4	Porcentaje. Frecuencia.	Matriz de registro
Evaluar el daño epitelial de la córnea y conjuntiva con verde lisamina según clasificación de Oxford.	Daño Epitelial	Leve, Moderada y severa	Porcentaje. Frecuencia.	Matriz de registro
Relacionar la estadificación final y tipo derivado Hemático de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019	Estadificacion y tipo de hematico	Relacion	Chi-cuadrado	Matriz de registro

TECNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Procedimiento: Al iniciar el ensayo clínico se realizó una valoración oftalmológica completa de los pacientes, (anamnesis, agudeza visual, biomicroscopía, presión intraocular, fondo de ojo, test de schirmer, verde lisamina) y recolección de datos personales mediante una ficha de información para explicación del procedimiento y obtención del consentimiento informado, se estadifico el grado de afectación de la superficie ocular , en la primera consulta de acuerdo a escala Oxford y Test de Schirmer y se mantuvo seguimiento revaluando a los 21 y 45 días de tratamiento. Se asigno a conveniencia el tipo de derivado hemático el cual utilizo con una frecuencia de 4 veces al día luego se procedió a la recolección de datos y análisis estadístico de los mismos

Formación del suero autologo:

El colirio de suero autólogo (CSA) es preparado desde una extracción de 40 ml de sangre venosa obtenida del paciente, que se centrifuga a 1.500 revoluciones durante 5 minutos. Se separa cuidadosamente el suero a un medio estéril y se procede a la dilución del mismo con suero fisiológico a la concentración deseada (20%). La distribución se realiza en envases estériles de 5ml bajo protección contra la luz ultravioleta (la vitamina A se degrada fácilmente con la luz). Así se consigue un producto natural, no alergénico, con propiedades biomecánicas y bioquímicas similares a las lágrimas normales

Formación del plasma rico en plaquetas:

El plasma enriquecido en plaquetas para uso oftalmológico, también conocido, con el acrónimo E-PRP, es un producto autologo obtenido del propio paciente, cuya función depende de los factores de crecimiento liberados por las plaquetas, y su capacidad de regeneración

tisular. El PRP simula la última fase de la coagulación, obteniendo como producto final un coágulo de fibrina que posteriormente se adhiere sobre la superficie, liberando gradualmente los fc de las plaquetas atrapadas en la malla de fibrina formada. a grandes rasgos, hay dos formas de E-PRP, en colirio es decir de forma inactiva, o en coágulo, su forma activa. la primera suele ser de aplicación tópica ocular, en cambio la segunda suele emplearse en intervenciones quirúrgicas de reparación de superficie ocular. la diferencia fundamental entre ambas es la concentración de plaquetas.

Para la preparación de E-PRP en colirio obtuvimos 40 ml de sangre venosa del paciente, recogiendo en tubos estériles de 10 ml con 1 ml de citrato sódico al 3.2% evitando así su coagulación . posteriormente se lleva a cabo la centrifugación de los tubos a 1400 rpm, a una temperatura de 5°C durante 10 minutos. seguidamente se recoge un 90% del plasma que se utiliza como producto final, mediante un hemocitromero cualificaremos el número de plaquetas en la sangre tras la centrifugación, con tal de obtener un enriquecimiento máximo. para finalizar se reparten de 3 - 4 ml de E-PRP en botellas de 10 ml de vidrio de color ámbar esterilizadas y con cuentagotas. las botellas en uso tienen una duración de una semana deben mantenerse a una temperatura de 4°C. En cambio, aquellas botellas a la espera de ser usadas deben mantenerse congeladas a una temperatura de -20° c.

Como ya se ha mencionado antes, el colirio se encuentra en fase inactiva de la coagulación, lo que supone que al instilarse sobre la superficie ocular se da lugar a la agregación plaquetaria, lo que conlleva a una liberación endógena de moléculas activadoras, de la coagulación, liberándose, factores de crecimiento y mediadores químicos prolongando el efecto. El enriquecimiento de plaquetas oscila entre 1.6 y 2.5 veces el número de plaquetas que en sangre total.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se efectuó un análisis de los datos recolectados por medios de tablas de distribución de frecuencia (univariable y bivariable), gráficos de sectores y barras simples, además de medidas de tendencia central y medidas de variabilidad, para describir las variables objeto de investigación, además se realizó un contraste de hipótesis a un nivel de confianza del 95%, empleando como prueba estadística inferencial la Chi-cuadrado, para dichos cálculos se utilizará el programa estadístico SPSS para Windows versión 22 y Microsoft Excel 2013.

La selección del tratamiento aplicado a cada paciente fue al azar cumpliendo los ingresos de 31 pacientes para suero autólogo y 26 paciente para PRP, siendo un muestreo no probabilístico a conveniencia.

www.bdigital.ula.ve

RESULTADOS.

Fueron incluidos 57 pacientes que asistieron a la consulta de oftalmología de IHULA en el periodo abril 2018 mayo 2019, que cumplieron con los criterios de inclusión.

Haciendo referencia a los datos demográficos, se puede afirmar lo siguiente que la edad Promedio (tabla 1) es de 62 años con una desviación alrededor de la media de ± 8 años, con valor de 63 años que divide en dos partes iguales los datos, en donde 34 años es el valor mínimo y 78 años el valor máximo. Los datos tienen una forma de la curtosis mesocúrtica es decir que existe una mediana concentración de los valores en torno a su media y una distribución asimétrica negativa, es decir que las edades tienden a valores por debajo del valor de la media.

Tabla 1. Medidas descriptivas de las edades en años de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.

Edad (años)	
Media	62,25
Error típ. de la media	1,170
Mediana	63,00
Desv. típ.	8,834
Mínimo	34
Máximo	78

Fuente: Cálculos propios

Con respecto al sexo en el gráfico 2, el sexo femenino tuvo mayor presencia en el estudio con 59,4 % mientras que los individuos de sexo masculino fueron 45,6 %.

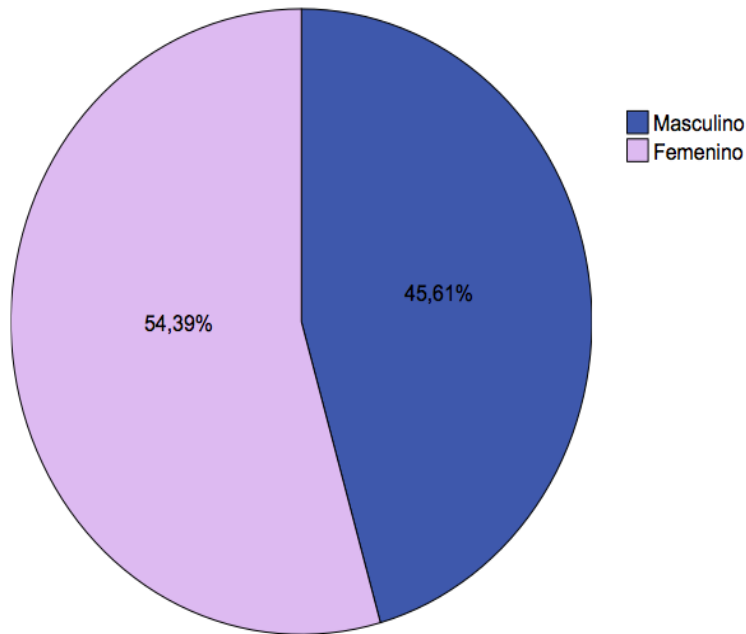


Gráfico 1. Sexo de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.

Fuente: ficha de recolección de datos www.bdigital.ula.ve

En la tabla 2 se puede observar los antecedentes tanto personales, como los medicamentos usados por los pacientes, reportando un 64,9% (37 pacientes) no posee antecedentes personales y un 86% (49 pacientes) no hace uso de medicamentos, en referencia a otros antecedentes se reporta diabetes (29,8%) y artritis reumatoide (5,3%) y entre los medicamentos usados por los pacientes de la muestra son lacridos y lacrifort (14%).

Tabla 2. Antecedentes Personales y medicamentos de los 57 pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.

Antecedentes Personales	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	37	64,9
Diabetes	17	29,8
Artritis Reumatoide	3	5,3
Antecedentes Medicamentos		
Ninguno	49	86,0
Lacrifort	6	10,5
Lacridos	2	3,5
Total	57	100,0

Fuente: ficha de recolección de datos

Teniendo en cuenta la aplicación de derivados hemáticos en oftalmología (tabla 3), para el presente trabajo se aplicaron Autólogo con un 54,4% (31 pacientes) y PRP 45,6% (26 pacientes) de los cuales se determinó el grado de alteración en la superficie corneal según estadificación de oxford en donde los pacientes se encontraron en grado 3 y 4 y luego de aplicar los derivados hemáticos su alteración paso a los grados de alteración 2 (3,5%), 1 (59,6%) y 0 (36,8%), es decir que de cada 100 pacientes 60 se pasaron al grado 1.

Tabla 3. Tipo derivado Hemático, Estadificación inicial y Final a los 45 días, de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.

Tipo Derivado Hemático	Frecuencia	Porcentaje
S. Autólogo	31	54,4
PRP	26	45,6
Estadificación Inicial		
Grado 3	30	52,6
Grado 4	27	47,4
Estadificación Final		
Grado 0	21	36,8
Grado 1	34	59,6
Grado 2	2	3,5
Total	57	100,0

Fuente: ficha de recolección de datos

En la tabla 4 en la aplicación de derivados hemáticos en oftalmología, se observa cómo se modificó el grado de alteración en la superficie corneal, en donde el uso de Autólogo un porcentaje del 22,81 paso de grado 4 a grado 1 y 19,30% del grado 3 al grado 1. Al usar PRP un 15,79% paso de un grado 3 a grado 0 y 12,28% de grado 4 a 0.

Tabla 4. Test de Schirmer inicial y Final de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.

Test de Schirmer al inicio	Frecuencia	Porcentaje
Leve	17	29,8
Moderado	33	57,9
Severo	7	12,3
Test de Schirmer al final		
Normal	7	12,3
Leve	38	66,7
Moderado	12	21,1
Total	57	100,0

Fuente: ficha de recolección de datos

En la tabla 5, se observan los pacientes con el tratamiento de autólogo y PRP que se les midió el grado de estadificación en dos momentos, un 23% de los pacientes que reportaron grado 4 al hacer uso de autólogo llegaron a grado 1, en el caso de un 19% de los pacientes pasaron de grado 3 a grado 1 haciendo uso de autólogo, a diferencia que hacer uso de PRP los porcentajes son menores (16%) de grado 1 a grado 0 con PRP y (12%) de grado 4 a grado 0.

Tabla 5. Relación de la estadificación inicial y final de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.

Estadificación Final	Estadificación Inicial								Total	
	Grado 3				Grado 4					
	Autólogo		PRP		Autólogo		PRP		ni	%
	ni	%	ni	%	Ni	%	Ni	%	ni	%
Grado 0	3	5,26	9	15,79	2	3,51	7	12,28	21	36,84
Grado 1	11	19,30	6	10,53	13	22,81	4	7,02	34	59,65
Grado 2	1	1,75	0	0,0	1	1,75	0	0,0	2	3,51
Total	15	26,32	15	26,32	16	28,07	11	19,30	57	100

Fuente: ficha de recolección de datos

En la tabla 6 se observaron diferencias estadísticamente significativas (0,001), es decir que existe asociación entre la aplicación de derivados hemáticos en oftalmología y el grado de alteración en la superficie corneal usado en los pacientes. Para ello se utilizó una prueba de homogeneidad, basada en el estadístico chi-cuadrado con un nivel de significación de 0,05.

Tabla 6. Relación de la estadificación final y tipo derivado Hemático de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.

Estadificación Final	Tipo D Hemático						P
	S. Autólogo		PRP		Total		
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Grado 0	5	8,8	16	28,1	21	36,8	
Grado 1	24	42,1	10	17,5	34	59,6	0,001 **
Grado 2	2	3,5	0	0,0	2	3,5	
Total	31	54,4	26	45,6	57	100,0	

(**) Significancia estadística a un nivel de confianza del 95% a través del Chi-cuadrado

Fuente: Cálculos propios

En la tabla 7 y 8 se relaciona el sexo, con el grado de alteración en la superficie corneal usado en los pacientes al inicio y al final y se observa que se rechaza la hipótesis nula, no existe una asociación clara entre las dos variables en estudio.

Tabla 7. Relación de la estadificación inicial y Sexo de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.

Estadificación Inicial	Sexo						P
	Masculino		Femenino		Total		
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Grado 3	12	21,1	18	31,6	30	52,6	0,431
Grado 4	14	24,6	13	22,8	27	47,4	
Total	26	45,6	31	54,4	57	100,0	

Fuente: Cálculos propios

www.bdigital.ula.ve

Tabla 8. Relación de la estadificación final y Sexo de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.

Estadificación Final	Sexo						P
	Masculino		Femenino		Total		
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Grado 0	9	15,8	12	21,1	21	36,8	0,947
Grado 1	16	28,1	18	31,6	34	59,6	
Grado 2	1	1,8	1	1,8	2	3,5	
Total	26	45,6	31	54,4	57	100,0	

Fuente: Cálculos propios

Se observó las alteraciones en la superficie de la córnea usando el test de Schimmer (tabla 9), en donde 40% de los pacientes una alteración moderada a leve, usando derivados hemáticos y solo un 23% se mantienen en leve y un 9% pasa de severo a moderado.

Tabla 9. Relación del Test de Schimmer inicial y Final de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que asisten a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.

Test final	Test Inicial							
	Leve		Moderado		Severo		Total	
	ni	%	ni	%	ni	%	ni	%
Normal	4	7,00	3	5,30	0	0,00	7	12,30
Leve	13	22,80	23	40,40	2	3,50	38	66,70
Moderado	0	0,00	7	12,30	5	8,80	12	21,10
Total	17	29,8	33	57,90	7	12,30	57	100,00

Fuente: ficha de recolección de datos

Se recolectó relación entre la estadificación final y el test de schimmer (tabla 7) no se observaron diferencias estadísticamente significativas (0,079), es decir que no existe asociación entre las dos variables. Para ello se utilizó una prueba de homogeneidad, basada en el estadístico ji-cuadrado con un nivel de significación de 0,05.

Tabla 10. Relación del Test de Schimmer inicial y la estadificación final de los pacientes con alteraciones de la superficie corneal que recibieron tratamiento con suero autologo y PRP que asistieron a la consulta de oftalmología en el IAHULA entre los meses de abril del 2018 a mayo del 2019.

Estadificación final	Test Inicial						Total	p-valor
	Leve		Moderado		Severo			
	ni	%	ni	%	ni	%		
Grado 0	8	14,00	9	15,80	4	7,00	21	36,80
Grado 1	8	14,00	24	42,10	2	3,50	34	59,60
Grado 2	1	0,00	0	0,00	1	1,80	2	3,50
Total	17	29,8	33	57,90	7	12,30	57	100,00

Fuente: ficha de recolección de datos

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los derivados hemáticos en la oftalmología, han sido estudiados con la finalidad de encontrar sustitutos lagrimales, como los usados en la investigación: suero autólogo y el Plasma rico en plaquetas, según los resultados obtenidos se puede decir que existe un mejoramiento en el grado de alteración de la superficie corneal, haciendo uso de los dos tratamientos (observado asociación significativas), estos datos concuerdan con los reportados por Lopez-Plandolit et al ¹⁴, con la diferencia que la muestra fue de 16 pacientes y se hizo con Plasma rico en factores de crecimiento, otra investigación es la de Márquez et al que observo una mayor agudeza visual al hacer uso de PRP en los pacientes en estudio, mejoraron el grado de alteración.

En numerosas investigaciones como Ortiz et al, Márquez y Márquez et al ¹⁰, estas terapias alternativas son recomendadas en quemaduras oculares, a diferencia que en el presente caso es utilizada para el tratamiento de enfermedades de la superficie ocular como el ojo seco, siendo un tratamiento sencillo y económico, pero concordando con Cardenas y Negrin ²³, que es necesario mas estudios en el área.

La investigación presenta diversas limitaciones que es importante tener en cuenta para los futuros estudios: Se utilizó muestra al azar a conveniencia del investigador, contando con los pacientes que pueden continuar con el tratamiento, es decir que el factor económico es evidente, por lo tanto, los resultados no pueden ser generalizados a todos los pacientes afectados, por lo que seria más útil realizar un estudio futuro con una muestra representativa, con cálculos del tamaño de la muestra, muestreo adecuado y una metodología de tipo caso control. A pesar de las limitantes, fue posible describir y evidenciar la asociación entre algunas de las variables en estudio

CONCLUSIONES

El uso en la oftalmología de medicina regenerativa está permitiendo el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento eficaces para los pacientes con afecciones oftalmológica es por ello que llegamos a las siguientes conclusiones:

- La muestra estudiada fue mayormente población femenina, y sin antecedentes personales y con tendencia a edades mayores de 62 años, que va desde los 34 a los 74 años.
- Los pacientes estudiados poseen un grado de alteración en la superficie corneal 4 y 3, según la escala de oxford, antes de aplicar derivados hemáticos.
- Al aplicar derivados hemáticos en la muestra, se modificó el grado de alteración en la superficie corneal, en donde el uso de Autólogo la mayoría de los pacientes pasaron a grado 1 y al usar PRP migraron al grupo 0.
- Existe asociación significativa al usar derivado hemático, influyendo en el cambio en el grado de alteración corneal de los pacientes.
- Al usar derivados hemáticos en la muestra en estudios, se modifica el grado de alteración en la superficie corneal de moderado a leve.

RECOMENDACIONES

- Implementar programas de prevención, que incluyan la educación a la población afectada, sobre la aplicación de derivados hemáticos en oftalmología y el grado de alteración en la superficie corneal.
- Fomentar estrategias efectivas para implementación de medicina alternativa en el tratamiento de la alteración en la superficie corneal.
- Implementación en las comunidades susceptibles derivados hemáticos para tener una muestra probabilística y mejorar los resultados.
- Realizar estudios de caso control para determinar riesgos relativos en el uso de los derivados hemáticos.

www.bdigital.ula.ve

BIBLIOGRAFÍA

1. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1467–74
2. Ralph RA, Doane MG, Dohlman CH. Clinical experience with a mobile ocular perfusion pump. *Arch Ophthalmol*. 1975;93:1039–43.
3. Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology*. 1999;106:1984-9
4. Cameron JD. Corneal reaction to injury. In Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea: Fundamentals of cornea and external diseases*. St. Louis: Mosby; 1997
5. Alió JL, Rodríguez AE, Wróbel Dudzińska D. Eye platelet-rich plasma in the treatment of ocular surface disorders. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(4):325-32.
6. Herrera-Rojas MA, Gómez- Almaguer D. ¿Magia y arte en la Medicina? A propósito del plasma rico en plaquetas. *Rev Hematol Méx*. 2013;14:109-10.
7. López JS, Mata E, Sánchez-Carnerero F, González ML, Martín C. Plaquetas: estructura, función y aplicaciones clínicas. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012;7(13):155-66.
8. Alió JL, Ainalich-Montiel F, Rodríguez AE. The role of “eye platelet rich plasma” (E-PRP) for wound healing in ophthalmology. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13:1257-65.
9. Landeo, Lincoln Lavado, Tratamiento del ojo seco severo con suero autólogo. *Horizonte Médico* [Internet]. 2013;13(3):6-14. Recuperado de: <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/371637130002>

10. Ortiz, José F, Acevedo, Sandra P, Restrepo B, Luis F. Comparación de suero autólogo con un producto comercial como complemento en el tratamiento de úlceras corneales no complicadas en caninos. Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias [Internet]. 2012;25(1):90-96. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=295023572011>http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/295023572011
11. Cárdenas Monzón Ledisleydy, Negrin Caceres Yairan. Plasma rico en plaquetas: una alternativa terapéutica versátil en enfermedades oftálmicas. Medicentro Electrónica [Internet]. 2017 Jun [citado 2019 Oct 21]; 21(2): 90-100. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432017000200002&lng=es.
12. Márquez-de-Aracena R, Montero-de-Espinosa I, Muñoz M, Pereira G. Subconjunctival application of plasma platelet concentrate in the treatment of ocular burns. Preliminary results. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007 Aug;82(8):475-81.
13. Anitua E, Muruzábal F, Riestra A, De la Fuente M, Merayo-Llodes J. Galenic validation of plasma rich in growth factors eye drops. Farm Hosp. 2019 Mar 1;43(2):45-49. doi: 10.7399/fh.11106.
14. López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Etxebarria J, Durán JA. Plasma rich in growth factors as a therapeutic agent for persistent corneal epithelial defects. Cornea. 2010 Aug;29(8):843-8. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181a81820.

15. Panda A, Jain M, Vanathi M, Velpandian T, Khokhar S, Dada T. Topical autologous platelet-rich plasma eyedrops for acute corneal chemical injury. *Cornea*. 2012 Sep;31(9):989-93. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182114661.
16. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol*. 2001 Mar;45 Suppl 2:S203-10.
17. Welge-Lüssen U1, May CA, Neubauer AS, Priglinger S. Role of tissue growth factors in aqueous humor homeostasis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001 Apr;12(2):94-9.
18. Fini ME, Stramer BM. How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes. *Cornea*. 2005 Nov;24(8 Suppl):S2-S11.
19. Tseng SC, Tsubota K. Important concepts for treating ocular surface and tear disorders. *Am J Ophthalmol*. 1997 Dec;124(6):825-35.
20. López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Etxebarria J, Durán JA. Plasma rich in growth factors as a therapeutic agent for persistent corneal epithelial defects. *Cornea*. 2010 Aug;29(8):843-8. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181a81820.
21. Ortiz JM, Granados JM, López M, Puerto N. Suero autólogo al 30% y quemadura química ocular. *iMedPub Journals* 2011 Vol. 7 No. 2:3 doi: 10:3823/071
22. Márquez, R. Tratamiento de las quemaduras oculares por productos químicos mediante aplicación tópica y subconjuntival de plasma rico en factores regeneradores. Estudio comparativo. *Emergencias* 2013; 25: 000-000.
23. Cárdenas, L. Negrin, Y. Plasma rico en plaquetas: una alternativa terapéutica versátil en enfermedades oftálmicas. *Medicent Electrón*. 2017 abr.-jun.;21(2) .