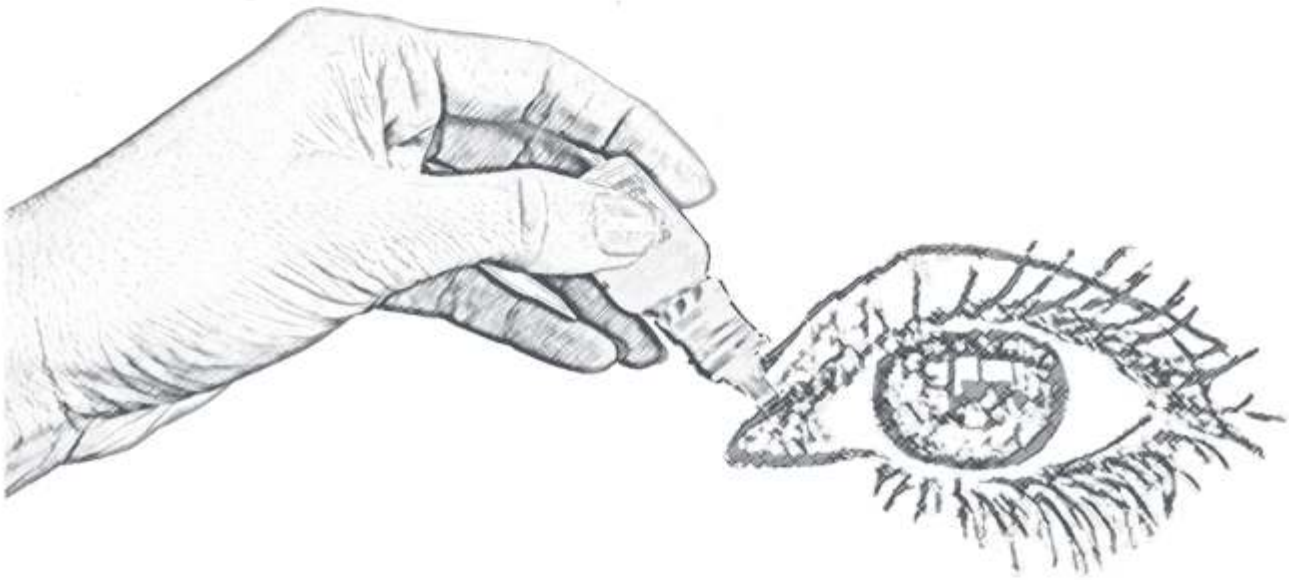
TESIS DOCTORAL

# CICATRIZACIÓN DE LESIONES CORNEALES CON SUERO AUTÓLOGO

Doctoranda: Yésica Flores Jardo

Las Palmas de Gran Canaria 2015



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Departamento de Enfermería

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Departamento de Enfermería
Facultad de Ciencias de la Salud

**D. MAXIMINO DÍAZ HERNÁNDEZ, SECRETARIO DEL DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,**

**CERTIFICA,**

Que el Consejo de Doctores del Departamento en su sesión de fecha 12 de noviembre de 2015, tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación a la tesis doctoral titulada "Cicatrización en lesiones corneales con suero autólogo", presentada por la doctoranda Dª Yesica Flores Jardo y dirigida por los Doctores D. Juan Fernando Jiménez Díaz, Dª Bienvenida del Carmen Rodríguez de Vera y Dª Mª del Pino Quintana Montesdeoca.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 73.2 del Reglamento de Estudios de Doctorado de esta Universidad, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a doce de noviembre de dos mil quince.

**Anexo II**

# UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Departamento/Instituto/Facultad ENFERMERIA/CIENCIAS de la SALUD

Programa de doctorado AVANCES en TRAUMATOLOGIA, MEDICINA del DEPORTE y CUIDADOS de HERIDAS

**Título de la Tesis**

CICATRIZACION EN LESIONES CORNEALES CON SUERO AUTOLOGO

Tesis Doctoral presentada por Dª. Jessica Flores Jardo

Dirigida por el Dr. D. Juan Fernando Jiménez Díaz

Codirigida por la Dra. Dª. Bienvenida del Carmen Rodríguez de Vera y la Dra. Dª. María del Pino Quintana Montesdeoca

**EL Director** **Las Codirectoras** **La Doctoranda**

Las Palmas de Gran Canaria, a 9 de Noviembre de 2015

**AGRADECIMIENTOS**

*Quisiera aprovechar este espacio para manifestar mi agradecimiento a mi Director de Tesis, el Dr. D. Juan Fernando Jiménez Díaz y a las codirectoras la Dra. Dña. Bienvenida del Carmen Rodríguez de Vera y la Dra. Dña. María del Pino Quintana Montesdeoca, por el gran apoyo y el esfuerzo realizado para que yo pudiera llevar a cabo este trabajo.*

*Agradecer también a los Servicios de Oftalmología, Hematología y Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario Materno-Insular por su inestimable colaboración desde los inicios de este proyecto. Especialmenente al Dr. Jorge Aldunate por su paciencia y tiempo dedicado, muchas gracias por tu ayuda sin ella hubiera sido imposible.*

*Quiero dedicar este trabajo:*

*A mis hijas Alicia y Ana, mi mayor tesoro y las verdaderas protagonistas de mi vida. A mi marido Paco que es brillante en todo lo que hace. Gracias por abrirme las puertas del mundo.*

*A mis padres, por ser los mejores abuelos que existen y apoyarme siempre en todo lo que hago. A mi madre por su dedicación y cariño, siempre pendiente de todos. A mi padre, un gran ejemplo de buen enfermero y mejor persona.*

*A mis chicas Gazmira, Pili y Maruchi por estar siempre que las necesito.*

*Y por último dedico este trabajo a todas aquellas mujeres que trabajan, estudian, investigan, cuidan de sus hijos y de su familia y aun así les queda tiempo para sonreír.*

# INDICE


**1. INTRODUCCIÓN** *5*

**1.1. Anatomía de la superficie ocular** *5*

*1.1.1. Los párpados* *5*

*1.1.2. La conjuntiva* *6*

*1.1.3. El limbo* *7*

*1.1.4. La córnea* *8*

*1.1.4.1. El epitelio corneal* *9*

*1.1.4.2. La capa de Bowman* *11*

*1.1.4.3. Estroma corneal* *11*

*1.1.4.4. Membrana de Descemet* *12*

*1.1.4.5. Endotelio corneal* *12*

*1.1.5. Película lagrimal* *13*

**1.2. Conservación de la integridad de la superficie ocular** *14*

*1.2.1. Neurotrofismo* *15*

*1.2.2. La Unidad Funcional Lagrimal (UFL)* *16*

**1.3. Patología trófica corneal** *17*

*1.3.1. Queratopatía neurotrófica. Úlceras neurotróficas* *17*

*1.3.2. Queratitis sicca. Ojo seco* *19*

*1.3.2.1. Clasificación del ojo seco* *21*

*1.3.3. Defectos epiteliales persistentes (DEP)* *23*

*1.3.4. Erosiones corneales recidivantes (ECR)* *24*

*1.3.5. Causticaciones de la superficie ocular* 24

*1.3.5.1. Causticaciones por ácidos* 25

*1.3.5.2. Causticaciones por álcalis* 25

*1.3.6. Úlcera de Mooren* 26

**1.4. El suero autólogo** 26

*1.4.1. Propiedades del Suero Autólogo* 30

*1.4.2. Efectos biológicos* 38

*1.4.3. Aplicaciones en oftalmología* 40

*1.4.3.1. Defectos Epiteliales Persistentes DEP* 41

*1.4.3.2. Erosiones corneales recidivantes* 42

*1.4.3.3. Epiteliopatía secundaria a ojo seco* 44

*1.4.3.4. Epiteliopatía secundaria a cirugía ocular* 45

*1.4.3.5. Síndrome de ojo seco secundario a Síndrome de Sjögren (SS)* 47

*1.4.3.6. Queratoconjuntivitis límbica superior* 48

*1.4.3.7. Úlcera de Mooren* 49

*1.4.3.8. Queratopatía neurotrófica* 49

*1.4.4. Complicaciones derivadas del uso del SA. Riesgos específicos, efectos adversos y contraindicaciones* 50

*1.4.4.1. Riesgos específicos del uso de SA* 50

*1.4.4.2. Efectos adversos del uso de SA* 52

*1.4.4.3. Contraindicaciones* 53

*1.4.5. Aspectos médico legales de la terapia con SA* 54

*1.4.6. Preparación del SA en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil (CHUIMI)* 58

*1.4.6.1. Consideraciones previas* 58

*1.4.6.2. Extracción de la sangre y obtención del suero* 59

*1.4.6.3. Preparación del colirio de Suero Autólogo* 62

*1.4.6.4. Dispensación y posología* 64

**2. JUSTIFICACIÓN** *67*

**2.1. Justificación** *67*

**3. OBJETIVOS** *69*

**3.1. Objetivo general** *69*

**3.2. Objetivos específicos** *69*

**4. MATERIAL Y MÉTODOS** *71*

**4.1. Diseño del estudio** *71*

**4.2. Selección de pacientes y criterios de inclusión** *71*

**4.3. Clasificación de las lesiones** *72*

**4.4. Análisis de resultados** *75*

**5. RESULTADOS** *77*

**5.1. Estadística descriptiva** *77*

*5.1.1. Distribución de la muestra por sexo* *80*

*5.1.2. Distribución de casos por patología ocular* *81*

*5.1.3. Distribución de la patología ocular por sexos* *82*

*5.1.4. Valoración de la evolución de la agudeza visual tras el tratamiento* *83*

*5.1.5. Análisis de casos en términos de mejoría anatómica* *86*

*5.1.6. Análisis de casos en términos de mejoría subjetiva* *88*

*5.1.7. Relación entre mejoría anatómica y mejoría subjetiva* *89*

*5.1.8. Relación entre mejoría anatómica y agudeza visual tras la terapia con SA* *91*

*5.1.9. Relación entre mejoría subjetiva y la agudeza visual tras la terapia con SA* *93*

*5.1.10. Distribución de pacientes en términos de curación/no curación* *94*

*5.1.11. Relación entre patología ocular y curación* *95*

*5.1.12. Frecuencia de casos con efectos secundarios* *96*

*5.1.13. Duración del tratamiento* *97*

*5.1.13.1. Relación entre el grupo patológico y número de días de tratamiento* *97*

*5.1.13.2. Relación de la evolución de la Agudeza visual tras la terapia con la duración en días del tratamiento* *99*

*5.1.13.3. Relación entre días de tratamiento y mejoría anatómica* *101*

*5.1.13.4. Relación entre días de tratamiento y curación* *102*

**6. DISCUSIÓN** *105*

**6.1. Principales limitaciones para realizar el estudio** *105*

**6.2. Discusión** *111*

**7. CONCLUSIONES** *117*

**8. BIBLIOGRAFÍA** *121*

# 1. INTRODUCCIÓN

*La superficie ocular se entiende como una unidad anátomo-funcional de diversas estructuras del ojo y sus anejos que permiten mantener la adecuada transparencia corneal y proteger al ojo de la agresión externa. Dentro de esta definición consideramos a la conjuntiva, membrana que reviste la superficie posterior de los párpados y la superficie anterior del globo ocular, el limbo esclerocorneal, el epitelio de la córnea y la película lagrimal (1). Los párpados, la glándula lagrimal principal y el sistema de drenaje lagrimal son anejos esenciales para la adecuada homeostasis de la superficie ocular, contribuyendo a la humectación y a la eliminación de sustancias.*

*Las funciones necesarias para mantener la transparencia e integridad de la córnea son: hidratación, oxigenación, nutrición, eliminación de material de desecho, estabilidad de la barrera inmunológica y capacidad de reparación. Para que se mantenga el epitelio corneal íntegro es necesario un equilibrio anatómico y funcional entre todas las estructuras encargadas del mismo. Así, todo el complejo sistema de la superficie ocular se centra en la creación y el mantenimiento de una película lagrimal estable que proteja el epitelio corneal.*

## 1.1. ANATOMÍA DE LA SUPERFICIE OCULAR

### 1.1.1. Los párpados

*Los párpados constituyen la barrera mecánica de protección del globo ocular.*

*Evitan que se produzca la desecación de la córnea y de la conjuntiva y protegen la superficie ocular de posibles traumatismos. Por medio del parpadeo se renueva constantemente la película lagrimal, eliminando sustancias tóxicas y de desecho. Están compuestos por piel, músculo, tejido fibroso y conjuntiva.*

*El cuerpo de los párpados lo constituye la placa tarsal que está formada por tejido de colágeno denso, y se mantiene sujeto al reborde orbitario mediante ligamentos. El tarso está revestido de escaso tejido conectivo laxo y a nivel superficial por el músculo orbicular. La superficie externa del párpado está cubierta por epidermis queratinizada y la superficie interna se reviste por tejido conjuntival no queratinizado.*

### 1.1.2. La conjuntiva

*La conjuntiva es una membrana mucosa compuesta por epitelio estratificado no queratinizado y un estroma laxo. Se distinguen tres porciones: conjuntiva bulbar que reviste el globo ocular desde el limbo hasta los fondos de saco, la conjuntiva de los fondos de saco, y la conjuntiva tarsal que se extiende sobre la superficie tarsal hasta el borde libre de los párpados en una unión mucocutánea.*

*La conjuntiva es la responsable de la producción de mucinas, elementos esenciales en la estabilidad lagrimal y transparencia corneal. Posee un enorme potencial de respuesta a la infección por su alta vascularización, gran cantidad de células inmunitarias y secreción de inmunoglobulinas y enzimas bactericidas. El epitelio conjuntival es capaz de absorber sustancias diluidas en la película lagrimal por fagocitosis o por difusión a través de las uniones intercelulares. Esta propiedad permite la absorción de colirios terapéuticos instilados en los fondos de saco.*

*Distribuidas por toda la superficie conjuntival intercaladas entre las células epiteliales se encuentran las células calciformes, constituyendo del 5 al 10% de la población epitelial conjuntival (2). Estas células son las encargadas de secretar mucina que lubrica y protege las células epiteliales, reduce la tensión superficial de la película lagrimal asegurando su estabilidad y favoreciendo la captura y arrastre de cuerpos extraños, detritus celulares y bacterias.*

*La renovación y multiplicación del epitelio conjuntival y células calciformes, depende de la vitamina A y retinoides, en cuya ausencia se producen formas graves de ojo seco. Se denomina metaplasia escamosa a la transformación del epitelio conjuntival secretor a un epitelio queratinizado no secretor, asociado a una disminución significativa de la densidad de las células calciformes. La capa mucosa de la película lagrimal disminuye, la película lagrimal se vuelve inestable y el epitelio corneal y conjuntival se lesionan. En procesos inflamatorios crónicos cicatriciales, como quemaduras químicas, Síndrome de Sjögren, hipovitaminosis A, penfigoide ocular cicatricial, Stevens-Johnson, usuarios de lentes de contacto blandas por tiempos prolongados y tratamientos crónicos con colirios con β-bloqueantes, se observa una disminución de la densidad de células calciformes. En cambio, se observa un aumento de estas células en procesos inflamatorios agudos.*

### 1.1.3. El limbo

*El limbo es una zona de transición entre el epitelio conjuntival columnar y el epitelio corneal escamoso estratificado.*

*En el limbo se desarrollan múltiples funciones como la nutrición de la córnea periférica, la cicatrización corneal, inmunovigilancia de la superficie ocular y respuestas de hipersensibilidad, siendo además el lugar de abordaje quirúrgico*

*hacia la cámara anterior para la cirugía de glaucoma y de la catarata (3).*

*En relación al epitelio corneal, el grosor del epitelio limbar se reduce al disminuir el número de estratos celulares. La membrana basal es delgada y el estroma laxo, apareciendo capilares, canales linfáticos, grupos celulares de fibroblastos y mastocitos.*

*La evidencia científica sugiere que las células madre (CM) del epitelio corneal ("stem cells") se encuentran en el limbo. Estas células poseen un alta capacidad mitótica, carentes de marcadores de queratina y por lo tanto fenotípicamente indiferenciadas (4), y serían las responsables de la repoblación centrípeta de la superficie corneal y a su vez, impedirían el avance del epitelio conjuntival sobre la córnea central.*

### 1.1.4. La córnea

*La córnea es un tejido altamente diferenciado para permitir la refracción y la transmisión de luz. Su forma consiste básicamente en una lente cóncavo-convexa con una cara anterior, en contacto íntimo con la película lagrimal, y una cara posterior bañada por el humor acuoso. Estas relaciones permiten a la córnea carecer de vascularización siendo estos líquidos los responsables de mantener sus requerimientos fisiológicos. Su grosor alcanza casi 1mm en la periferia y es algo mayor de 0.5mm en la zona central. Se compone de un epitelio estratificado escamoso no queratinizado, un estroma de tejido conectivo y de una monocapa celular endotelial. Se trata de un tejido avascular aparentemente simple en su composición pero la enorme regularidad y uniformidad de su estructura permite la precisa transmisión y refracción de la luz (5).*

#### 1.1.4.1. El epitelio corneal

*El epitelio corneal es la capa más superficial de la córnea. Se trata de un epitelio estratificado no queratinizado compuesto aproximadamente por 5 capas de células. Tiene un grosor aproximado de 50-60 µm y se caracteriza por los abundantes desmosomas presentes en las uniones intercelulares y hemidesmosomas que anclan en el epitelio a la membrana basal lo que le confiere impermeabilidad y adherencia.*

*En la capa más profunda se encuentran las células basales de aspecto poligonal que se anclan a la membrana basal. Las células basales se originan de las células amplificadoras transitorias del limbo esclerocorneal que migran centrípedamente, tienen actividad mitótica y son responsables de la regeneración y renovación del epitelio corneal.*

*Las células alares constituyen la segunda capa celular y son el producto de la mitosis de las células basales. Presentan formas poligonales diversas, un gran núcleo oval y su diámetro aproximado es de 12 a 15 µm. En ellas se distinguen abundantes uniones intercelulares desmosómicas así como tonofilamentos del citoplasma. Este estrato presenta numerosas intedigitaciones entre las paredes laterales de las células.*

*Las células apicales conforman los estratos más superficiales. Son células anchas y aplanadas con un espesor de 4-5 µm y un diámetro de 40-50 µm. Su citoplasma es escaso en organelos y abundante en tonofilamentos. El núcleo suele estar disgregado o ausente. La capa celular más superficial presenta microvellosidades y micropliegues que expresan un glicocálix, que permite la adherencia de la capa mucinosa de la película lagrimal. Los complejos de unión intercelulares confieren impermeabilidad a la capa externa del epitelio impidiendo el*

*paso de agua hacia el estroma corneal. La ausencia de queratinización la hace susceptible a la desecación y traumatismos por lo que los párpados y la película lagrimal son esenciales para el mantenimiento de la transparencia corneal.*

*El epitelio corneal está siendo constantemente renovado por la actividad mitótica de la capa basal y la exfoliación de las células apicales, estimándose un recambio de 7 días. En condiciones normales, la exfoliación de las células superficiales ocurre una vez que el estrato subyacente ha establecido uniones intercelulares y las microvellosidades en la membrana apical están en condiciones de anclar la película lagrimal. El epitelio corneal posee una rápida respuesta frente a disrupciones, con rápido desplazamiento de las células adyacentes al defecto hasta cubrirlo en varias horas.*

*La matriz extracelular compuesta de colágenos, proteoglicanos y hialuronatos, juega un rol fundamental en los procesos de reepitelización secundarios a traumas, actuando como un entramado que permite la inserción y migración de las células epiteliales. La fibronectina presente en la película lagrimal promueve la adherencia de las células.*

*En el epitelio corneal no existen células de Langerhans ni melanocitos. Este hecho que se asocia a la ausencia de vasos sanguíneos proporciona a la córnea un privilegio inmunológico muy importante para el éxito de los trasplantes corneales (3).*

*El metabolismo de las células epiteliales de la córnea requiere oxígeno, glucosa, aminoácidos y vitaminas. El oxígeno se obtiene por la difusión desde la película lagrimal y el resto de los nutrientes proviene del humor acuoso.*

#### 1.1.4.2. La capa de Bowman

*La capa de Bowman es una capa acelular de uno 8-12 µm de espesor que se puede considerar una especialización de la capa superficial del estroma con función de refuerzo biomecánico. Se compone de fibras estriadas de colágeno de tipo I dispuestas al azar en una matriz amorfa.*

*El límite anterior de la capa de Bowman está bien definido bajo la lámina densa de membrana basal epitelial, es relativamente liso y con poros que corresponden a los conductos de paso de los axones nerviosos (5).*

#### 1.1.4.3. Estroma corneal

*Se trata de un tejido conectivo denso formado por colágeno (sobre todo tipo I) proteoglicanos y células relativamente escasas llamadas queratocitos. Conforma el grueso del espeso corneal, unos 0.45 mm en el centro, y se dispone en lamelas paralelas a la superficie ocular. Estas se ordenan en unas 200 a 250 láminas paralelas a la superficie teniendo todas las fibras la misma dirección dentro de cada lámina. El diámetro estrecho de las fibras contribuye a la transparencia y se debe a la proporción de molécula de colágeno V.*

*El espacio interfibrilar contiene proteoglicanos de tipo Keratán- sulfato y dermatán-sulfato, teniendo el primero mayor presencia en el estroma central y anterior. Su función es mantener las distancias constantes entre las fibras de colágeno manteniendo una tensión uniforme en toda la estructura de la córnea así como procurar la capacidad hidrofílica de este tejido.*

*Los queratocitos son un tipo especial de fibrocito que está disperso por el estroma, sobre todo en espacios interlamelares. Son los responsables del mantenimiento del estroma, y en los compartimentos extracelulares de sus procesos*

*pueden verse extremos de fibrillas e colágeno en fase de síntesis o de remodelación. En respuesta a las agresiones los queratocitos adoptan forma de fibroblastos, migran a los márgenes de la herida y segregan colágeno y glicoproteínas.*

#### 1.1.4.4. Membrana de Descemet

*La membrana de Descemet separa el estroma del endotelio. Su espesor es de 3 µm al nacer y de 8-10 µm en el adulto. Se trata de una membrana basal gruesa producida por el endotelio y que se mantiene tenuemente unida al estroma. Esto explica la facilidad con la que puede disecarse limpiamente esta membrana.*

*La capa posterior sin bandas aumenta con la edad llegando a ser más de los 2/3 del total y constituye un "registros histórico" del estado fisiológico del endotelio.*

#### 1.1.4.5. Endotelio corneal

*El endotelio corneal es una capa única de células aplanadas que forman un mosaico típicamente hexagonal recubriendo la cara posterior de la córnea hasta unirse en la periferia con el endotelio del trabéculo esclerocorneal. Recibe el nombre de endotelio debido a su situación interna pero no está emparentado con los endotelios vasculares, ya que su origen es probablemente neuroectodérmico a partir de la cresta neural (6).*

*Se trata de un tejido que regula la hidratación y nutrición de la córnea. Lo consigue dejando pasar nutrientes junto con el agua por unos espacios intercelulares relativamente permeables. Dada la gran hidrofilia de los proteoglicanos estromales, la córnea se edematizaría si no fuera por la constante actividad de*

*bombeo iónico que devuelve los electrolitos, seguidos de agua, hacia la cámara anterior del ojo.*

*La morfología endotelial refleja estas funciones. La actividad de transporte requiere abundante ATP y por tanto un metabolismo aerobio. Por ello abundan las mitocondrias, junto con los retículos endoplásmicos, liso y rugoso, aparato de Golgi y un gran núcleo central. Las paredes celulares laterales son muy tortuosas, imbricándose con las vecinas. Esta vía paracelular puede duplicar la altura de la célula (7) y limita algo el paso de líquidos.*

*La cara basal en contacto con la Descement es relativamente lisa con márgenes celulares que se ven arrugados y con algunos procesos que parecen insertarse en la células vecinas (8). En la cara apical (hacia el acuoso) existen algunas microvellosidades y es frecuente ver un cilio único de función desconocida (9).*

*La población celular endotelial no tiene aparentemente capacidad mitótica efectiva. Su densidad es máxima al nacer y va disminuyendo progresivamente con el crecimiento corneal y posteriormente, más lentamente con la edad y las agresiones. Este envejecimiento puede darse de forma exagerada en algunas distrofias y como consecuencia de patología o cirugía ocular.*

### 1.1.5. Película lagrimal

*La película lagrimal tiene un volumen de 6-9 µL, y está compuesta de agua en un 98%, el pH normal varía entre el 6.5-7.6 y la osmolaridad entre 310 y 334 mOsm. Es la primera superficie refractiva del ojo al general una interfase lisa entre el aire y el epitelio corneal. Constituye un agente esencial para la oxigenación e hidratación del epitelio corneal. Por otra parte actúa como agente lubricante*

*de la superficie ocular al disminuir el roce durante el parpadeo y los movimientos oculares.*

*La película lagrimal juega un rol fundamental en la defensa frente a la invasión bacteriana. Tiene propiedades antiadherentes y posee además compuestos antibacterianos como la transferrina, lactoferrina, lisozima, β-lisina, IgA, IgG, factores del complemento y leucocitos que aumentan su número especialmente cuando el párpado está cerrado. La lisozima es efectiva contra bacterias Gram - y ciertos hongos mientras que la transferrina y lactoferrina por su propiedad de captar hierro, son efectivas contra bacterias Gram +. En el complemento lipídico de la película lagrimal también se encuentran ácidos grasos de cadena corta y larga que actúan como primeros agentes desestabilizadores de la membrana celular bacteriana e interfieren en el metabolismo bacteriano. En la lágrima se encuentran diluidos factores que favorecen el trofismo del epitelio corneal como la lactoferrina y el factor de crecimiento epitelial (EGF).*

## 1.2. CONSERVACIÓN DE LA INTEGRIDAD DE LA SUPERFICIE OCULAR

*La superficie corneal incluye todas las estructuras oculares y anejos que se encuentran en contacto con el exterior. Como se ha descrito anteriormente la córnea es una estructura muy peculiar que requiere un sistema de mantenimiento y de defensa que permita al ojo su relación con el exterior y que le provea de una humectación constante que impida su deshidratación al contacto con el aire. De esta manera todos los elementos que componen la superficie ocular están orientados a este propósito: conservar el epitelio corneal.*

### 1.2.1. Neurotrofismo

*La córnea recibe la inervación sensitiva de la primera rama (oftálmica) de trigémino, sobre todo a través de los nervios ciliares largos y cortos. Estos nervios penetran en el estroma corneal a nivel del limbo nasal y temporal para seguir un curso radial hacia el centro y la superficie de la córnea formando un plexo sub- epitelial, finalizando en terminales libres (botones dendríticos) entre las células epiteliales.*

*Los receptores sensitivos son de tres tipos: mecanorreceptores, termorreceptores y receptores polimodales que responden a estímulos térmicos, mecánicos y químicos (ácidos, acetilcolina, NaCL, PGE2).*

*Estas fibras constituyen el arco aferente del reflejo del parpadeo y de la secreción de la lágrima, en respuesta a estímulos mecánicos, térmicos y químicos aplicados sobre la superficie ocular. Además, despiertan la reacción sistémica de alarma frente a una agresión e inician la fase aguda de la inflamación por medio de la liberación de sustancias vasodilatadoras que aumentan la permeabilidad vascular.*

*Existe suficiente evidencia del trofismo ejercido por neurotransmisores liberados desde estas terminaciones nerviosas que regulan el metabolismo de las células epiteliales de la córnea. La denervación corneal determina una disminución de la acetilcolina intracelular del epitelio lo que lleva a una disminución del GMP cíclico, con la consecuente alteración de la mitosis de las células basales del epitelio conjuntival. Este proceso condiciona un envejecimiento de la población epitelial, y disminución de las microvellosidades alterándose la adherencia de la película lagrimal a la superficie corneal.*

*La queratopatía neurotrófica es la consecuencia de la denervación de la superficie corneal, con disminución del neurotrofismo epitelial, la secreción de lágrima y la frecuencia del parpadeo. La disminución del trofismo acelera la pérdida de células epiteliales, lo que se ve agravado por la hiposecreción lagrimal, la mayor evaporación del componente acuoso de la película lagrimal por diminución del parpadeo, que además favorece una mayor osmolaridad y concentración de sustancias tóxicas en la lágrima.*

### 1.2.2. La Unidad Funcional Lagrimal (UFL)

*El concepto Unidad Funcional Lagrimal (UFL) surge en 1998 para describir la relación entre la superficie ocular y las glándulas lagrimales, tanto durante el proceso de secreción de una película lagrimal normal como durante el proceso de secreción lagrimal en condiciones inflamatorias (10).*

*La UFL está compuesta por las glándulas productoras de la lágrima (principales y accesorias, glándulas de Meibomio y células calciformes), la superficie ocular (córnea, conjuntiva, limbo y película lagrimal) y la red inervacional que conecta todas estas estructuras. Esta UFL controla la secreción de los tres principales componentes (acuoso, mucínico y lipídico) de la película lagrimal de manera coordinada, a través de un complejo mecanismo reflejo cuya misión es mantener la integridad, homeostasis y tropismo de la superficie ocular. La estimulación subconsciente de la red de terminaciones nerviosas libres de la córnea conlleva a la formación de impulsos nerviosos aferentes que viajan a través de la rama oftálmica del trigémino hacia el ganglio del trigémino alcanzando el cerebro medio (protuberancia), donde se sinaptan y se integran con los impulsos nerviosos procedentes de otros lugares del cerebro. Las fibras eferentes del arco reflejo viajan al ganglio pterigopalatino y desde ahí a las glándulas la-*

*grimales principales y accesorias (10). Esto proporciona la evidencia suficiente para pensar que los tres principales componentes de la película lagrimal (agua, mucinas y lípidos) son secretados a la superficie ocular de forma coordinada y controlada.*

## 1.3. PATOLOGÍA TRÓFICA CORNEAL

*La patología corneal es una de las afecciones oculares a nivel de población que más disminuye la calidad visual. (11). Para mantener el trofismo corneal es necesario que las estructuras que integran la superficie ocular esto es, el epitelio corneal y conjuntival, las glándulas, la película lagrimal, los párpados y los arcos neuronales, tengan un funcionamiento correcto e integrado que mantenga la fisiología y la anatomía ocular sin alteraciones. De esta manera se consigue preservar la homeostasis de la superficie corneal manteniendo el epitelio corneal íntegro. Cualquier alteración en alguno de estos elementos va a producir un desequilibrio trófico que conducirá inevitablemente a una lesión corneal.*

### 1.3.1. Queratopatía neurotrófica. Úlceras neurotróficas

*La queratopatía neurotrófica o queratitis neurotrófica es una enfermedad corneal degenerativa infrecuente que resulta de una afectación de la sensibilidad corneal, asociada a fallo epitelial, úlcera corneal, defectos en la cicatrización, disolución corneal y perforación (12,13). La queratitis neurotrófica ha sido descrita tanto primaria (idiopática) como secundaria a varias enfermedades oculares y sistémicas. El mecanismo patogénico habitual es la lesión de la inervación corneal trigeminal. Muchas enfermedades oculares y neurológicas pueden provocar una lesión en diferentes puntos de la inervación corneal: el tracto trigeminal,*

*el ganglio o las fibras sensitivas. Las causas más frecuentes son la infección viral (queratoconjuntivitis por herpes simple o herpes zoster) seguida de las quemaduras químicas, las heridas físicas y la cirugía corneal. Las lesiones intracraneales como meningiomas y aneurismas también pueden ejercer presión sobre el nervio trigeminal y producir daño en la sensibilidad corneal (12,14). Enfermedades sistémicas como la diabetes, la esclerosis múltiple y la lepra disminuyen la función nerviosa sensitiva o dañan las fibras sensitivas conduciendo a la anestesia corneal.*

*Los nervios sensitivos corneales juegan un papel clave en el mantenimiento de la integridad anatómica y la función de la córnea, La pérdida de la inervación sensitiva corneal lleva a una disminución de la vitalidad, metabolismo y mitosis de las células epiteliales y como consecuencia a un fallo en el epitelio (16).*

*Un paciente afectado de una inervación sensitiva corneal dañada comenzará su cuadro patológico con un defecto epitelial sin dolor ni inflamación.*

*Distinguimos tres estadios en la queratopatía neurotrófica de acuerdo con la clasificación de Mackie (12 y 13).*

*El estadio 1 se caracteriza por una queratopatía punctata, hiperplasia e irregularidad epitelial, neovascularización superficial y cicatrización estromal.*

*El estadio 2 está caracterizado por la presencia de defecto epitelial persistente, frecuentemente localizado en la mitad superior de la córnea. La cicatrización epitelial es inadecuada y los bordes del defecto se vuelven suaves y enrollados (17). Aparece edema estromal con reacción inflamatoria en cámara anterior.*

*El estadio 3 se caracteriza por compromiso estromal, con una úlcera corneal que puede progresar a la perforación y/o a la disolución estromal.*

*La queratopatía neurotrófica representa una de las enfermedades oculares más difíciles y desafiantes aún carente de tratamiento. Está generalmente aceptado que cuanto más grave es la afectación de la sensibilidad corneal, aumenta es la probabilidad de progresión de la enfermedad (18).*

### 1.3.2. Queratitis sicca. Ojo seco

*El Ojo seco o queratoconjuntivitis sicca es una de las patologías más frecuentes en oftalmología. Afecta a un porcentaje muy significativo de población mundial. En algunos trabajos publicados se estima que el ojo seco llega a afectar al 10-20% de la población adulta (19-21). La mayoría de los pacientes son mujeres y la prevalencia es mayor en mujeres menopáusicas.*

*Una definición global de la patología podría ser la siguiente: "Ojo seco es un trastorno de la película lagrimal. La causa es la disminución o alteración de la producción del fluido lagrimal y/o evaporación lagrimal excesiva. La enfermedad se asocia a inflamación y con el daño de la superficie ocular y está acompañada de síntomas de disconfort" (22).*

*Esta patología se desarrolla por la modificación de la estabilidad de la película lagrimal, la cantidad y calidad de las lágrimas disponibles destinadas a humedecer la superficie ocular afectando el epitelio corneal con erosiones punctatas, hiperemia interpalpebral leve y cambios metaplásicos en el epitelio conjuntival. Si no se lleva a cabo ningún tratamiento, el ojo seco puede progresar hacia la aparición de una serie de cambios patológicos en la córnea y la conjuntiva.*

*Entre las posibles explicaciones de la aparición y desarrollo del ojo seco se encuentran las siguientes enfermedades: enfermedades inmunes; problemas evaporativos de la fase acuosa; pérdida del estímulo hormonal a la glándula*

*lagrimal o a la superficie ocular; efectos etarios; daño en la glándula lagrimal por hiperestimulación; enfermedades virales que afectan al funcionamiento de la glándula lagrimal.*

*Las enfermedades autoinmunes son una causa frecuente de ojo seco. Parece que el Síndrome de Sjögren se asocia con un 10% de los casos (23) siendo la enfermedad nueve veces más frecuente en mujeres que en hombres. Su presentación habitual es una disminución más o menos severa del flujo lagrimal junto con la inflamación de la superficie ocular.*

*Aunque las enfermedades autoinmunes son relativamente comunes entre la población, el Síndrome de Sjögren y sus variantes no son la causa de la mayoría de los casos de ojo seco.*

*Las alteraciones en la estimulación hormonal de la glándula lagrimal son otra causa de ojo seco (24) Existe la idea de que los andrógenos tienen un papel importante en el control de la función lagrimal. Se han encontrado receptores androgénicos en la glándula lagrimal pero no se ha encontrado ningún receptor estrogénico (25). Un elemento de la función clave del andrógeno en la glándula lagrimal podría relacionarse con su modulación inmune.*

*La evaporación tiene también un papel como agente causante del ojo seco (26). En el ojo normal se evapora un tercio del flujo lagrimal. En el ojo seco un 75%. El aumento de la evaporación de la película lagrimal tiene como causa un cambio cualitativo o cuantitativo en la superficie ocular que afecta a la formación y distribución de la capa lipídica normal.*

#### 1.3.2.1. Clasificación del ojo seco

*Existe una clasificación que separa los casos de ojo seco según su principal causa patogénica.*

*Las clases principales de ojo seco:*

1. *Ojo seco lacrimodeficiente: es un trastorno de la secreción lagrimal o bien un fallo del transporte del fluido lagrimal al saco conjuntival. El resultado es una disminución en el flujo lagrimal y una caída en el volumen de la lágrima en saco conjuntival. Se asocia a la reducción cuantitativa de la secreción proteínica lagrimal. Es la categoría de mayor importancia numérica.*

2. *Ojo seco lacrimosuficiente: la función lagrimal es normal y en la mayoría de los casos la anormalidad lagrimal se debe a la evaporación (27). Se podría llamar "ojo seco evaporativo".*

*Cada uno de estos grupos se divide en subgrupos:*

1. *Ojo seco lacrimodeficiente:*
   - *Lacrimodeficiencia de Síndrome de Sjögren.*
   - *Lacrimodeficiencia no de Síndrome de Sjögren.*

2. *Ojo seco evaporativo:*
   - *Asociado a blefaritis*
     - *Blefaritis anterior.*
     - *Disfunción de las glándulas de Meibomio.*
   - *Patología del parpadeo.*

- *Trastornos de la apertura palpebral y de la congruencia párpado/globo ocular.*
- *Trastornos de la superficie ocular.*
- *Otros trastornos de la película lagrimal*
- *Trastornos combinados.*

*Todos los trastornos/patologías mencionados arriba pueden causar ojo seco individualmente o presentarse juntos y actuar de modo combinado para producirlo.*

#### 1.3.2.1.1. Ojo seco lacrimodeficiente

*Existen varios tipos de ojo seco lacrimodeficiente. La categoría, por definición requiere la existencia de una función lagrimal defectuosa que se evidencia con la disminución del volumen acuoso y del flujo lagrimal. El ojo seco lacrimodeficiente se puede dividir en dos categorías:*

*A. Lacrimodeficiencia del Síndrome de Sjögren.*

*El Síndrome de Sjögren (SS) es una exocrinopatía que afecta a las glándulas lagrimales y salivares. Puede ser primario o secundario. El SS primario presenta los mismos aspectos del ojo seco lacrimodeficiente combinados con boca seca, la presencia de anticuerpos y un número de focos positivos en la biopsia de glándulas salivares menores (28).*

*El SS secundario presenta las mismas características del primario en combinación con manifestaciones clínicas explícitas de una enfermedad autoinmune del tejido conectivo. La artritis reumatoide es la más frecuente de dichas enfermedades.*

*B. Lacrimodeficiencia no de Síndrome de Sjögren.*

*No se presentan los síntomas o manifestaciones clínicas de ninguna enfermedad autoinmune típicos de la Lacrimodeficiencia del SS. Puede ser primaria derivada de la alacrimia congénita o secundaria asociada a patologías como sarcoidosis, linfoma, xeroftalmia o infección por VIH, o asociada a patología obstructiva lagrimal u ojo seco iatrogénico.*

#### 1.3.2.1.2. Ojo seco evaporativo

*El ojo seco puede aparecer cuando la función lagrimal es normal y el volumen y la composición del fluido lagrimal son adecuados. La anormalidad creada por otra enfermedad periocular normalmente causa un aumento de la evaporación de la lágrima por lo que se denominan a estas circunstancias formas evaporativas de ojo seco.*

### 1.3.3. Defectos epiteliales persistentes (DEP)

*Se suele definir como un defecto epitelial de tamaño superior a 2mm de diámetro en su eje mayor y duración superior a 2 semanas, sin respuesta al tratamiento convencional: lágrimas y lente de contacto terapéutica.*

*Los factores que pueden desencadenar un DEP son muy variados destacando el ojo seco, distrofias corneales, insuficiencia limbar, inflamación o infección de la superficie ocular, patología neurotrófica, cirugía ocular, fármacos epiteliotóxicos, alteraciones palpebrales, malnutrición (déficit de vitamina A), enfermedades metabólicas (diabetes), etc. En todos estos casos hay en común un deterioro del epitelio e incapacidad para su recuperación.*

### 1.3.4. Erosiones corneales recidivantes (ECR)

*Se trata de una entidad clínica caracterizada por la aparición de defectos epiteliales recurrentes como consecuencia de una alteración primaria o secundaria de los complejos de unión del epitelio corneal a la membrana de Bowman a causa de un traumatismo o de etiología distrófica o degenerativa.*

*Los síntomas se presentan preferentemente por la noche o al levantarse por la mañana y consisten en un dolor agudo, lagrimeo, blefarospasmo y fotofobia. En pacientes que presentan una patología de los complejos de unión, estas circunstancias desencadenan el desprendimiento del epitelio durante los movimientos oculares nocturnos o con la apertura palpebral matutina.*

*Las complicaciones son poco frecuentes pero es posible la aparición de queratitis infecciosa por lo que se recomienda la profilaxis antibiótica.*

### 1.3.5. Causticaciones de la superficie ocular

*Son lesiones químicas de la superficie ocular que constituyen una importante agresión en la superficie ocular y pueden comprometer la función visual de forma permanente (29).*

*La gravedad de las mismas viene condicionada por el tipo de cáustico y su concentración, por la extensión y profundidad del daño ocular y por las dificultades del tratamiento y recuperación funcional que lleven implícitas. El hecho de que frecuentemente sean bilaterales y afecten a pacientes jóvenes en edad laboral, hacen relevante la importancia de un precoz y correcto tratamiento.*

*Aunque la naturaleza del agente químico puede ser diversa, clásicamente se agrupan en dos grupos: las producidas por ácidos y las producidas por álcalis.*

#### 1.3.5.1. Causticaciones por ácidos

*Clásicamente se acepta que no penetran más allá del epitelio, aunque dependerá del pH y de la concentración de producto. El aspecto clínico y la evolución de las causticaciones por ácidos son similares, independientemente del ácido responsable (30).*

*El ion H+ provoca la coagulación y precipitación de las células epiteliales, lo que forma una barrera que impide la entrada del tóxico (31). El epitelio adquiere un aspecto blanquecino y puede producir una desepitelización que puede dejar el estroma subyacente expuesto.*

*El pronóstico dependerá de la afectación límbica, si esta afectación no se produce el pronóstico es excelente, en cambio, si la causticación es extensa la reepitelización no puede producirse a partir de células primordiales.*

#### 1.3.5.2. Causticaciones por álcalis

*Las lesiones producidas por álcalis comprometen el epitelio corneal y penetran profundamente en el estroma pudiendo llegar a cámara anterior (31). Esta capacidad de penetración viene condicionada por su poder tóxico (que destruye las membranas celulares) y por la duración de su acción.*

*El ion OH- provoca saponificación de los ácidos grasos de las membranas celulares (31). La variación de la severidad de la causticación dependerá de su catión. A mayor pH, los cationes se unen al colágeno y a los glicosaminoglicanos interfibrilares hidrolizándolos.*

*La curación y pronóstico de estas lesiones dependerá del estado corneal y límbico.*

*A las 24-48 h de la agresión química, se produce una infiltración por neutrófilos a nivel de la lesión que desencadena un proceso inflamatorio. Esto va a derivar en la activación de enzimas proteolíticas por parte de los neutrófilos que producirá un aumento de la lesión.*

*Ambos tipos de sustancias ácido y álcalis, van a producir además, una alteración a nivel de la película lagrimal, secundaria a la destrucción de células calciformes. Estas células son las encargadas de la secreción de mucina, sustancia que da estabilidad a la película lagrimal haciendo que se distribuya de forma uniforme por toda la superficie ocular (32).*

### 1.3.6. Úlcera de Mooren

*Se trata de una úlcera corneal periférica de curso crónico y dolor intenso. Las formas graves son las que con más frecuencia se extienden al limbo pudiendo causar daño sobre este.*

*El mecanismo exacto por el cual se produce se desconoce, no obstante algunos estudios han demostrado la presencia de anticuerpos contra el estroma (33). Otras investigaciones han encontrado una asociación entre la úlcera de Mooren y la infestación por helmintos sugiriendo una posible reacción cruzada entre los anticuerpos de la córnea y estos parásitos (34).*

## 1.4. EL SUERO AUTÓLOGO

*La sangre a lo largo de la historia ha tenido también un uso terapéutico. Su utilidad para la curación como colirio para ojos rojos o con baja visión ya se cita en el Papiro de Ebers, uno de los tratados médicos más antiguos conocidos re-*

*dactado en el antiguo Egipto, unos 1550 años antes de nuestra era. Hipócrates en el siglo V-VI a. C. también expresó que el sangrado espontáneo o provocado de los ojos los mejora.*

*No fue hasta principios del siglo pasado cuando empezó a resaltarse la importancia de ciertos componentes séricos de la sangre, que parecían mejorar la superficie ocular y comenzaron a realizarse ensayos clínicos y de laboratorio sobre esto. Fromaget en 1923, lo cita como tratamiento aditivo para las úlceras corneales. Pero la primera referencia que encontramos sobre el tratamiento con autosuero la realiza Rucker en 1938, tratando una queratitis sicca filamentosa con Suero Autólogo (SA) diluido al 10% en solución de Locke. Y la segunda, la hace Bruce Hamilton en 1940 citando el autosuero diluido al 10% en solución de Ringer e instilado cada 4 horas como lágrima artificial medicamentosa. Dos décadas más tarde en los años 60, Brusse Grawitz señala que el suero hemático aplicado en el ojo regula su inflamación (35).*

*El colirio de SA no tuvo demasiado uso en los años posteriores hasta que el italiano Bisantis en 1976 comienza a estudiar su aplicación diluyéndolo al 50% en Suero Fisiológico en casos de Síndrome de Sjögren, penfigoides y causticaciones de la superficie ocular. Años más tarde Fox et al (36), resaltan los efectos beneficiosos de la aplicación de SA en pacientes con ojo seco pero el relativo desconocimiento de su mecanismo de acción en la superficie ocular hizo que su utilización fuera muy reducida hasta finales de los años 90 con los trabajos de Tsubota et al. (37), sobre el tratamiento de los defectos del epitelio corneal con la terapia de SA. A partir de entonces comenzaron a incrementarse las publicaciones oftalmológicas sobre la aplicación de SA no solo sobre la superficie ocular sino para patologías endoculares como agujeros retinianos entre otras.*

*La composición de la película lagrimal, como se expresa en páginas anteriores, tiene una gran importancia en el mantenimiento de las funciones dinámicas que existen entre las diferentes estructuras que integran la superficie ocular. Además de su función óptica y lubricante, la lágrima tiene gran importancia a nivel metabólico y antimicrobiano al actuar como vehículo de moléculas que van a regular la estabilidad y viabilidad de los epitelios de la superficie ocular (38). La lágrima va a aportar una serie de nutrientes como glucosa, oxígeno, agua y electrolitos así como enzimas reguladoras que son necesarios para el metabolismo del epitelio corneal. Contiene altas concentraciones de proteínas estructurales como albúminas, lactoferrina o lisozima que mantiene las propiedades físicas de la película lagrimal, así como numerosas proteínas activas o funcionales como factores de crecimiento (FC), vitaminas, inmunoglobulinas y neuropéptidos, que regulan los procesos de proliferación, migración y diferenciación de las células del epitelio corneal y conjuntival. Estas proteínas se sintetizan en la glándula lagrimal principal y en las glándulas accesorias siendo posteriormente vertidas a la lágrima (39,40)*

*Otra función de la lágrima es su propiedad antimicrobiana que deriva de varios aspectos, por un lado está su efecto barrera y de barrido mecánico por el cual se eliminan detritus, cuerpos extraños y microorganismos y por otro la lágrima tiene un alto contenido de inmunoglobulinas, factores del complemento, linfocitos, macrófagos y enzimas como la lactoferrina, arilsulfatasa A, peroxiadasa y lisozima con efecto bacteriostático y bactericida (41).*

**TABLA I: COMPONENTES DE LA LÁGRIMA (42)**

| |
|---|
| - *Componente Acuoso.* |
| - *Sustancias disueltas:* |
| o *Factores epiteliotróficos (fribronectina, vitaminas, factores de crecimiento como sustancia P o factor de crecimiento epidérmico): secretados en glándulas lagrimales principales y accesorias y vasos conjuntivales.*<br>o *Glucosa, electrolitos y aminoácidos: provienen del humor acuoso.*<br>o *Proteínas estructurales (albumina, lactoferrina, lisozima).* |

*Las lágrimas artificiales no poseen estas propiedades y por si solas no son suficientes para promover la epitelización de la superficie ocular pues ninguno de los preparados comercializados poseen componentes como FC, vitaminas o inmunoglobulinas. La utilización de Suero Autólogo en Oftalmología se debe a la necesidad de obtener sustitutos de las lágrimas que además de humidificar, aporten otros componentes presentes en la lágrima y que se encuentran disminuidos en los casos de sequedad ocular.*

**TABLA II: CONCENTRACIONES COMPARADAS ENTRE LÁGRIMA Y SUERO AUTÓLOGO DE LOS PRINCIPALES FACTORES EPITELIOTRÓFICOS**

| | *Lágrima* | *Suero Autólogo* |
|---|---|---|
| *EGF (ng/ml)* | *0.2-3* | *0.5* |
| *TGF-β (ng/ml)* | *2-10* | *6-33* |
| *Vitamina A (mg/ml)* | *0.02* | *46* |
| *Lisozima (mg/ml)* | *1.4* | *6* |
| *Fibronectina ㎛/ml* | *21* | *205* |

*EGF: Factor de crecimiento epitelial; TGF: Factor de crecimiento transformante*

*La mayor evidencia científica que existe en la aplicación de SA es en el tratamiento de la queratitis sicca ya que se trata de la enfermedad más frecuente en*

*oftalmología (21). En dicha patología están disminuidas tanto las secreciones lagrimal basal como la refleja y se encuentra alterada la composición de la lágrima. Esto supone una disminución de componentes importante como el FC, Vitamina A y el factor de crecimiento de fibroblastos B, elementos esenciales en el mantenimiento y regulación de la proliferación, diferenciación y maduración de las células epiteliales de la superficie corneo-conjuntival.*

*La deficiencia de estos componentes implica una alteración de la superficie ocular afectando al epitelio y dando lugar a la formación de DEP y de úlceras tróficas. En estos casos el SA como tratamiento tópico podría acelerar la cicatrización de dichos defectos epiteliales.*

### 1.4.1. Propiedades del Suero Autólogo

*Los mecanismos de acción del S.A. han sido muy estudiados y cada vez se conocen con más detalle sus mecanismos de acción sobre el epitelio ocular. Sabemos que contiene sustancias de efecto trófico que va a actuar sobre la dinámica epitelial regulando la proliferación, migración y diferenciación de las células epiteliales de la superficie ocular (43) y en estudios in vitro con células del epitelio conjuntival, se ha demostrado su efecto dosis dependiente del S.A. sobre la expresión de las mucinas (44).*

*De los componentes del SA los que se consideran con mayor relevancia por su acción celular son:*

- *El Factor de Crecimiento Epitelial (EGF).*
- *El Factor de Crecimiento Transformante β (TGC-β).*
- *La vitamina A.*
- *El Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF).*

- *La Fibronectina.*
- *La albumina.*
- *Lα2 macroglobulina.*
- *El Factor de crecimiento de Fibroblastos (FGF).*
- *Neuropéptidos como Sustancia P.*
- *El factor de crecimiento Tipo Insulina 1 (IGF-1)*
- *Factor de crecimiento neuronal (NGF)*
- *Inmunoglobulinas.*
- *Lisozima.*
- *Factores de Complemento que aportar el efecto bactericida-bacteriostático.*

- **Factor de Crecimiento Epitelial (EFG):**

*Facilita la epitelización estimulando la mitosis de los fibroblastos y células epiteliales. Favorece la migración y diferenciación de las células epiteliales. Modula la proliferación celular por medio de la activación del receptor tirosina Kinasa del Factor de Crecimiento Epitelial (EGF) y la proteína Kinasa C (45,46). Aumenta la síntesis de mucina 1 y fibronectina.*

- **Factor de Crecimiento Transformante β (TGF-β):**

*Ayuda a mantener la integridad corneal y la curación de las heridas. A nivel corneal, disminuye la migración de los queratocitos (47), pero favorece la quimiotaxis de fibroblastos y la producción de matriz extracelular estimulando la producción de colágeno, fibronectina y proteoglicanos, y disminuyendo su*

*degradación al inhibir la actividad de las enzimas proteolíticas (48). Tiene un importante efecto antiinflamatorio. El TGF-* β *es un inhibidor de la proliferación de las células epiteliares y dado su carácter profibrótico, puede contribuir a una regeneración anómala del estroma corneal con alteración de la distribución de las fibras de colágeno y la consiguiente pérdida de transparencia. Dado que su concentración en suero es casi tres veces mayor que la encontrada en la lágrima (41, 49, 50), es preciso diluir el SA para su aplicación oftálmica aunque con ello se reduzcan también la concentración de otros factores.*

- **Vitamina A:**

*A nivel ocular los efectos de la Vitamina A son muy importantes, su nombre retinol deriva de que esta vitamina genera y aporta los pigmentos necesarios para el buen funcionamiento de la retina. Es imprescindible para el proceso fisiológico de la visión. En la superficie ocular sus efectos se producen a distintos niveles. Por un lado, ejerce un notable efecto en la prevención y control de las infecciones bacterianas, parasitarias y virales, y por otro, es esencial para el mantenimiento de la integridad y reparación de los epitelios y mucosas de la superficie ocular. La vitamina A parece prevenir los procesos e metaplasia escamosa de los epitelios (44). Su déficit origina xeroftalmia un cuadro que en el que de forma progresiva aparece sequedad ocular, metaplasia de los epitelios corneal y conjuntival, queratinización (manchas de Bitot), pérdida de la transparencia corneal, queratomalacia y ceguera.*

*La Vitamina A es uno de los principales factores epiteliotróficos presentes en el SA (51), siendo su concentración casi 100 veces superior a la encontrada en el lágrima (41, 51).*

- **Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF):**

*El PDGF se considera un factor de gran importancia en la regulación del crecimiento y la división celular de una amplia variedad de células al facilitar el paso a la fase G1 del ciclo celular (52).*

*A nivel de la superficie ocular produce un aumento transitorio del calcio libre citoplasmático que induce, sobre todo, modificaciones en el citoesqueleto y cambios en la morfología celular, lo que indica que estos factores tienen un mayor efecto sobre la diferenciación y migración que sobre la proliferación celular (53).*

*El PDGF potencia y acelera de una forma dosis dependiente la reparación tisular en vivo e in vitro (54). Estudios in vitro han demostrado que este factor actúa sobre la migración y diferenciación de los fibroblastos acelerando el depósito de matriz extracelular y aumentando la producción, resistencia y contracción del colágeno tanto en los tejidos dañados como en los procesos de remodelación en tejidos sanos (48, 55, 56).*

- **Fibronectina:**

*La fibronectina plasmática es una proteína soluble que favorece los fenómenos de cicatrización y de fagocitosis. En la superficie ocular es uno de los factores más importantes en la fase de migración celular durante la reparación del epitelio corneal tras lesiones (57). Su concentración el suero es 10 veces superior a la encontrada en la lágrima (41). El colirio de fibronectina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de defectos epiteliales persistentes de la córnea (58), aunque el riesgo de transmisión de enfermedades parenterales ha limitado su utilización como fármaco.*

- **Albúmina :**

*La albúmina es la principal proteína de la sangre representando casi un 55% del total de las proteínas plasmáticas.*

*A nivel ocular, la albúmina ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la cicatrización, disminuyendo la degradación de las citoquinas y FC en las zonas de lesión tisular (44, 51), presenta también actividad antiapoptótica (59). La albúmina, disponible para uso comercial como producto farmacéutico, ha sido utilizada como alternativa del SA.*

- **α2 macroglobulina:**

*La α2 macroglobulina tiene como principal función neutralizar las enzimas proteolíticas.*

*A nivel de la superficie ocular presenta actividad anticolagenasa útil en quemaduras oculares y úlceras marginales como las encontradas en la enfermedad de Mooren (44, 60).*

- **Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF):**

*Las distintas formas de FGF están implicadas en múltiples funciones fisiológicas. Promueven la proliferación celular, al aumentar el índice de actividad mitótica y síntesis de ADN, y regulan los procesos de crecimiento, diferenciación y mantenimiento de la viabilidad y el metabolismo de multitud de células además de los fibroblastos.*

*En la superficie ocular, el FGF-2 favorece la migración de los queratocitos, mientras que el FGF-1 tiene menos efectos sobre estas células del estroma cor-*

*neal (47, 49, 61)*

- **Factor de crecimiento tipo Insulina (IGF-1):**

*El IGF-1 es un grupo de factores con un importante parecido estructural y funcional con la molécula de insulina. Su secreción y acción tisular presenta una elevada dependencia de la hormona del crecimiento por lo que sus acciones disminuyen con la edad. Presenta efectos mitogénicos al favorecer la síntesis de ADN y estimulando la diferenciación tisular.*

*A nivel de la superficie ocular, el IGF-1 estimula la migración y proliferación del epitelio corneal en un mecanismo sinérgico con la Sustancia P (62,63).*

*En pacientes con queratopatía neurotrófica, en los que existe reducción de la sensibilidad corneal, la utilización de colirios con IGF-1 y derivados de la Sustancia P ha demostrado ser eficaz en la reducción de defectos epiteliales persistentes (64).*

- **Sustancia P:**

*La sustancia P es un péptido neuroactivo con propiedades hipotensoras, broncoconstrictoras, aumenta la permeabilidad vascular en los procesos inflamatorios, estimula la contracción muscular lisa, provoca salivación y actúa como neurotransmisor del sistema nervioso central, nervios periféricos, ganglios simpáticos y en el iris. La sustancia P está implicada en la percepción del dolor.*

*En la superficie ocular, la sustancia P estimula la migración de las células del endotelio corneal en un mecanismo sinérgico con el IGF-1 (62,63).*

- **Factor de crecimiento neuronal (NGF):**

*El NGF fue el primer factor neurotrófico descrito. Induce en las neuronas el crecimiento y la ramificación axonal (65) presentando efectos antiapoptóticos (66). Tiene además, propiedades insulinotrópicas, angiogénicas, cicatrizantes y antioxidantes, regulando también la sensación de saciedad tras la ingesta.*

*El NGF ha sido utilizado en el tratamiento de úlceras corneales secundarias a queratopatía neurotrófica al inducir la regeneración de los nervios estromales tras las agresiones (67,68). En NGF induce la producción de sustancia P y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina que favorecen la proliferación del epitelio corneal.*

- **Inmunoglobulinas:**

*Son un amplio grupo de proteínas solubles y de superficie celular que representan un 20% del total de las proteínas del plasma y están implicadas en procesos de reconocimiento y unión celular.*

*Existen 5 tipos de inmunoglobulinas:*

*IgG: La más abundante, representan el 80% del total. Se produce en respuesta a infecciones por bacterias, hongos o virus y sus principales funciones son la fijación del complemento y la unión de receptores en células fagocíticas.*

*IgM: Suponen el 6% de las inmunoglobulinas. Es el primer tipo de inmunoglobulina sintetizada en respuesta a una infección. Su gran tamaño hace que sea una potente fijadora del complemento, teniendo gran poder para opsonizar determinados antígenos y provocar la lisis de bacterias, virus y otros patógenos.*

*IgA: Es la inmunoglobulina predominante en las secreciones seromucosas del organismo como la lágrima, leche y saliva. Tiene mucha importancia al actuar como defensa inicial contra patógenos invasores, impidiendo que estos atraviesen las mucosas y lleguen al plasma.*

*IgE: Se encuentra en pequeñas concentraciones en individuos sanos siendo más elevadas en individuos atópicos ya que son las responsables de los procesos alérgicos mediados por hipersensibilidad tipo I. También está implicada en la respuesta inmune contra parásitos y protozoos. Liberan sustancias inflamatorias y vasoactivas como la histamina.*

*IgD: Es una inmunoglobulina unida a la membrana de los linfocitos B siendo un marcador de diferenciación. Su presencia junto con la IgM confiere inmunocompetencia a estos linfocitos. No se encuentra soluble en el plasma.*

- **Lisozima:**

*Es un enzima que abunda en las secreciones corporales como la saliva, lágrima y moco además de estar presente en otros órganos y en el plasma. Puede actuar como opsonina, facilitando la fagocitosis de patógenos por otras células como macrófagos, o actuar directamente hidrolizando enlaces glucosídicos de la pared celular de las bacterias, sobre todo Gram+. Su efecto sobre las bacterias radica en reducir su potencial patógeno.*

- **Complemento:**

*Se trata de uno de los componentes fundamentales de la respuesta inmunitaria ante agente infecciosos que "complementa" el efecto de los anticuerpos en su acción destructora de microorganismos (69). Es especialmente importante*

*contra gérmenes Gram -, siendo las bacterias Gram + más resistentes a su acción. Son un conjunto de proteínas plasmáticas y de membrana que están implicadas en potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y producir la lisis de agentes patógenos (70).*

### 1.4.2. Efectos biológicos

*Los efectos del SA sobre la superficie ocular vienen determinados por sus numerosas propiedades biológicas. Al compararlo con la lágrima observamos que el suero tiene características muy similares en cuanto a PH y osmolaridad y, al igual que esta, contiene abundantes factores de crecimiento, factores neurotróficos y moléculas de acción antibacteriana que hacen que el tratamiento con SA tópico, además de humidificar, aporte factores nutricionales y de crecimiento necesarios para la viabilidad celular, y componentes bactericidas que reducen el riesgo de infección (71,72). La terapia con SA produce un efecto transitorio que persiste varias semanas después de suspender el tratamiento (73). En procesos crónicos se puede recurrir a una pauta discontinua alternando ciclos de tratamiento con SA con otros de lágrimas artificiales. La duración e intensidad de los ciclos dependerá de la gravedad del proceso etiopatogénico responsable. En otras ocasiones, con un solo ciclo de tratamiento es suficiente para la estabilización de la superficie ocular (74).*

*No se conoce cuáles son los efectos beneficiosos del SA ni cuál es la concentración óptima de estos. Autores como Geerling et al., haciendo un análisis bibliográfico encuentran gran variabilidad en cuanto a las acciones tanto sobre los efectos clínicos subjetivos en el paciente como sobre los cambios en pruebas objetivas como el test de Schirmer, tinción con rosa de bengala o fluoresceína, tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT) o el aclaramiento de fluoresceína*

*(41).*

*Al comparar con las lágrimas artificiales, aunque algunos autores no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con SA y otras terapias convencionales (75,76), su aplicación supera la terapia sustitutiva con lágrimas artificiales en la mayoría de los estudios (73). En trabajos realizados en cultivos epiteliales el SA preserva la integridad de las membranas celulares y aumenta los niveles de ATP intracelular, ambos considerados índices de viabilidad celular (41, 77), más que las lágrimas como la hidroxipropilmetilcelulosa (78). En estudios in vitro, las células epiteliales mantienen mejor su morfología y función en medios de cultivo enriquecidos con SA que en medios enriquecidos con lágrimas artificiales (41,79). Por otra parte, se ha evidenciado que el suero tiene mayor efecto sobre la proliferación celular que las lágrimas artificiales, incrementando la transcripción de ARN para el factor de Crecimiento Neuronal y los receptores del Factor de Crecimiento Transformante β (TGF-β) (80).*

*En lo referente a la proliferación celular se han publicado algunos estudios clínicos como el de Schulze et al., en el que se tratan con SA pacientes diabéticos con defectos epiteliales corneales tras una vitrectomía. Estos pacientes presentan un cierre del defecto epitelial más rápido (dos días de media) que los pacientes tratados con ácido hialurónico (81). Kojima et al. afirman que los pacientes con ojo seco tratados con SA en comparación con los tratados con lágrimas artificiales refieren una mejoría clínica subjetiva y en las determinaciones del BUT, tinción con rosa de bengala y tinción con fluoresceína (82).*

*El SA en general es bien tolerado por los pacientes y en la mayoría de los trabajos publicados refieren una mejoría en la calidad de vida, menos molestias,*

*mejor visón y un mayor confort y bienestar con el tratamiento (83). Estos efectos se producen al mejorar la estabilidad del epitelio corneal y de la lágrima lo que favorece una adecuada interacción entre todos los elementos que componen la superficie ocular.*

*La variabilidad en cuanto la preparación y la heterogeneidad de los pacientes tratados en los diferentes estudios hacen complicado evaluar y comparar de manera exhaustiva y directa los efectos clínicos subjetivos del suero. Autores como Tananuvat et al. no encuentran diferencias estadísticamente significativas en relación a los síntomas subjetivos, como sensación de cuerpo extraño, disconfort, fotofobia y sensación de sequedad, entre el tratamiento con SA y el tratamiento con solución salina en pacientes con ojo seco (75). En cambio otros autores afirman que los pacientes tratados por ojo seco con SA experimentaron una mejoría de los síntomas clínicos (36) incluso en casos de ojo seco severo (82,44). Otros estudios destacan efectos similares tras la utilización de SA en DEP (9,18), síndrome de Sjögren (44) y queratopatía neurotrófica (84). Noble et al. en un estudio randomizado entre el tratamiento con SA y terapia convencional en diversas patologías de la superficie ocular, encuentran que un 75% de los pacientes manifestaron una mejoría clínica subjetiva tras el tratamiento con SA, mientras que el 25% restante no mostró preferencia por ninguno de los tratamientos (73).*

### 1.4.3. Aplicaciones en oftalmología

*Las indicaciones del SA en oftalmología son múltiples y cada vez más numerosas a la vista de los buenos resultados obtenidos. En un principio el SA estaría indicado en dos grandes contextos que muchas veces se encuentran asociados (85):*

*- Cuando exista déficit de nutrientes a nivel lagrimal, siendo la situación más frecuente el ojo seco.*

*- Cuando necesitemos mejorar las condiciones para el crecimiento y mantenimiento epitelial.*

*Entre las patologías que en las que se ha estudiado el papel de SA podemos destacar: ojo seco, DEP, úlcera neurotrófica, insuficiencia limbar, erosión corneal recidivante, queratoconjuntivitis límbica superior o asociada a cirugía de la superficie ocular etc. A continuación describiremos cada una de estas indicaciones.*

#### 1.4.3.1. Defectos Epiteliales Persistentes DEP

*Se trata de un defecto epitelial de tamaño superior a 2mm de diámetro en su eje mayor y duración superior a 2 semanas, sin respuesta a la terapia convencional (lágrimas artificiales, lente de contacto terapéutica) (86,87) Una definición más completa considera DEP todo defecto del epitelio corneal que no muestra la tasa de crecimiento esperada con el tratamiento habitual, considerando DEP si pasan 2-4 días sin progresión de la epitelización.*

*Los factores que desencadenan un DEP son muy variados, entre ellos destacan el ojo seco severo, distrofias corneales, insuficiencia limbar, inflamación o infección de la superficie ocular, patología neurotrófica, cirugía ocular, fármacos epiteliotóxicos, alteraciones palpebrales, malnutrición (déficit de Vitamina A), enfermedades metabólicas (diabetes) etc. En todos estos casos hay un deterioro del epitelio e incapacidad para su reparación.*

*El DEP es el primer paso hacia el desarrollo de una úlcera corneal por lo que su cierre en el menor tiempo posible es de vital importancia. El tratamiento con-*

*vencional de esta patología se ha basado en el uso de lágrimas artificiales, lentes de contacto terapéuticas, tarsorrafia lateral, toxina botulínica, tetraciclinas, injerto de membrana amniótica (MA), trasplante de limbo etc.*

*Añadir componentes vitales específicos que aporta el SA que ayuden a la cicatrización es una alternativa sencilla para el tratamiento del DEP. Existen varios estudios que demuestran la eficacia del SA en el tratamiento de defectos epiteliales. Se ha medido "in vitro" el efecto del suero en la migración de células de epitelio corneal humano, encontrando que el SA tanto al 10 como al 20% acelera dicha migración con respecto al grupo control (37). La concentración más utilizada de SA es al 20% pero puede ser empleada cualquier otra disolución.*

*Los resultados del tratamiento con SA en el DEP son en general buenos, aunque no todos responden y la respuesta es muy variable de uno a otro paciente. El cierre completo del defecto epitelial se produce como media, entre la 2 y 4 semanas (78,88). Ni el tamaño ni la localización del DEP se correlacionan de manera significativa con el éxito o fracaso del tratamiento pero si la profundidad y la duración del defecto. Los ojos con defectos estromales profundos responden peor al tratamiento con SA y requieren otras medidas asociadas como trasplante de MA para su curación. Del mismo modo, a mayor duración del DEP, previa a la aplicación del SA, peor es la respuesta al tratamiento (37,89). Por otra parte, los DEP que aparecen tras queratoplastia suelen responder bien al tratamiento con SA. Hay que tener en cuenta la posible recurrencia del DEP tras la retirada del SA (90) sobre todo si se realiza de forma rápida, inmediatamente después de la epitelización.*

#### 1.4.3.2. Erosiones corneales recidivantes

*El síndrome de erosiones corneales recidivantes (ECR) es una enfermedad*

*de carácter crónico caracterizada por episodios repetidos de dolor, fotofobia, enrojecimiento y lagrimeo. Estos síntomas se producen de forma más habitual por las mañanas, tras despertarse coincidiendo con la desepitelización de las áreas débilmente adheridas (3).*

*Las ECR pueden ser primarias o secundarias, dependiendo si el defecto de la membrana basal es intrínseco o adquirido. En la mayoría de los casos el factor desencadenante es un traumatismo aunque se puede presentar de forma espontánea en pacientes afectados de alguna distrofia corneal (91).*

*El tratamiento inicial de las ECR incluye medidas de higiene palpebral, lubricación intensa tanto por lágrimas artificiales como con geles, aplicación de ungüentos antibióticos (eritromicina y bacitracina) y la oclusión. Los colirios y pomadas hipertónicas ayudan a disminuir el edema del epitelio irregular.*

*Cuando los episodios de ECR son muy frecuentes puede optarse por medidas quirúrgicas como punción del estroma, desepitelización mecánica o con alcohol, el pulimiento de la membrana basal con fresa de diamante o la queratectomía fototerapéutica (PTK) (92).*

*Un 5% del total de las ECR no responden a las terapias habituales y tienen en común algunas patologías subyacentes como distrofias corneales de la membrana basal (93).*

*En este caso el SA aporta un suplemento de glucosa, proteínas y calcio, además de vitamina A y fibronectina que favorece la migración epitelial acelerando la primera fase de cicatrización corneal. También podría favorecer en las fases finales de cicatrización suplementando los componentes de la matriz extracelular. Otro mecanismo de acción del SA en esta patología sería la activación de los*

*queratocitos a través del aporte de Factores de Crecimiento. Sin embargo, se desconocen los mecanismos de acción a largo plazo, ya que los componentes del SA no permanecen en la córnea tras la finalización del tratamiento y sí se ha observado que el efecto preventivo se mantiene durante meses (94)*

#### 1.4.3.3. Epiteliopatía secundaria a ojo seco

*El ojo seco es la enfermedad más frecuente en oftalmología (95). Normalmente se trata de ojos secos leves que se controlan bien con medidas ambientales, higiene palpebral y lágrimas artificiales. Pero en ocasiones estas medidas no son suficientes. La lágrima tiene una composición que no ofrece la lágrima artificial, contiene proteínas, inmunoglobulina A, lactoferrina, betalisina, vitamina A, vitamina C, EFG, etc. con funciones de defensa y nutrición entre otras. Además, la lágrima natural puede cambiar de composición según las necesidades del momento.*

*El SA, además de aportar nutrientes aumenta la expresión de MUC-1 y disminuye la apoptosis, procesos que se ven alterados en el ojo seco (96).*

*La indicación de SA en ojo seco fue descrita por primera vez por Fox et al (36) y aunque existen muchos estudios sobre su aplicación en el ojo seco, existen muy pocos trabajos que comparen la eficacia del suero Autólogo con las lágrimas artificiales para esta patología.*

*Casi todos los autores están de acuerdo que la aplicación de SA en el ojo seco reporta una mejoría subjetiva considerable tras 48h de iniciar el tratamiento. Tsubota et al. encuentran una mejoría rápida de los síntomas y de las tinciones con rosa de bengala, fluoresceína y test de Schirmer, y un empeoramiento progresivo de estos unas 4 semanas después de suspender la aplicación (44). En*

*el caso de ojo seco se considera la posibilidad de que los efectos sean dosis dependientes y se han encontrado mayores beneficios en pautas de dosificación que aplicaban gotas 8 veces al día frente a 4 veces al día.*

*Se puede concluir que el tratamiento con suero Autólogo es un método eficaz para estimular la viabilidad de las células del epitelio corneal y conjuntival aportando factores de crecimiento deficitarios por la sequedad ocular. Y aunque la mayoría de los autores no encuentren diferencias estadísticamente significativas con la terapia convencional (75) para la mayoría de los autores la aplicación de SA supera a la terapia sustitutiva con lágrimas artificiales (73).*

#### 1.4.3.4. Epiteliopatía secundaria a cirugía ocular

*La cirugía ocular no deja de ser una agresión que produce una alteración de la superficie ocular. Tras una cirugía pueden aparecer síntomas que podrían englobarse dentro del término ojo seco, patología que en mayor o menor medida se agrava tras un proceso quirúrgico.*

*A continuación se describen las cirugías que con más frecuencia pueden desencadenar epiteliopatías secundarias y su evolución al ser tratadas con SA.*

- **Defectos epiteliales post-queratoplastias**

*La reepitelización del injerto de córnea y su mantenimiento postoperatorio es vital para asegurar su transparencia, la supervivencia del injerto y la protección del estroma frente una infección.*

*Los defectos epiteliales tras una queratoplastia constituyen una de las complicaciones más frecuentes. El SA contiene proteínas, citoquinas, factores de crecimiento, lípidos, vitaminas y proteínas antimicrobianas. Por su Ph y osmo-*

*laridad se asemeja al de la lágrima y no tiene estabilizadores ni conservantes. Debido a sus componentes y sus propiedades se comporta como un potente epiteliotrófico sobre la superficie corneal.*

- **Defectos epiteliales secundarios a cirugía vitreorretiniana**

*Existen trabajos publicados que demuestran la utilidad del SA en el tratamiento de los DEP tras la cirugía vitreorretiniana (81,97) Las complicaciones precoces más frecuentes de este tipo de cirugía son los DEP que se producen de forma intencionada para mejorar la visualización intraoperatoria en pacientes con córneas edematizadas o bien, aparecen debido a factores mecánicos o químicos asociados a la cirugía. En la mayoría de los casos estos defectos se corrigen con terapias convencionales en la primera semana del postoperatorio.*

*Por otra parte, los pacientes que se someten a este tipo de cirugías son individuos con problemas de base en la superficie ocular o padecen de enfermedades sistémicas asociadas como diabetes, lo que conlleva a mayor riesgo de infección. Esto hace importante el manejo adecuado de estas epiteliopatías para conseguir un óptima epitelización de la córnea (98). Huang et al. señalan la utilidad del suero Autólogo en el tratamiento de los defectos epiteliales tras la cirugía vitreorretiniana (99). En principio reservaban su uso para aquellos defectos que no mejoraban tras 2 semanas de tratamiento convencional (lente terapéutica y lágrima artificial sin conservantes) pero actualmente por su seguridad y eficacia, usan el colirio de SA precozmente, cuando no se objetiva mejoría tras una semana de tratamiento convencional.*

- **Defectos epiteliales secundarios a cirugía de catarata**

*La cirugía de catarata conlleva a una lesión de las capas de fibras nerviosas*

*de la córnea, fibras cruciales para la producción de lágrimas y que explican la frecuencia de la sintomatología de ojo seco tras dicha cirugía y tras la cirugía refractiva. La clínica de ojo seco suele aparecer una semana después de la operación y es máxima en torno al mes. El uso de colirios antibióticos y los conservantes de estos colirios han sido relacionados con al patogenia de la sequedad ocular de estos pacientes.*

*En la práctica clínica estos síntomas son más intensos en pacientes que diagnosticados previamente de ojo seco severo u otras patologías de la superficie ocular y pueden presentar desde queratitis a defectos epiteliales importantes resistentes a la terapia convencional. En estos casos la indicación del SA es primordial para la perfecta reposición del epitelio corneal*

#### 1.4.3.5. Síndrome de ojo seco secundario a Síndrome de Sjögren (SS)

*El SS primario es una enfermedad inflamatoria crónica que consiste en una exocrinopatía autoinmune. Afecta principalmente a las glándulas salivares y lacrimales, originando un cuadro de xeroftalmia y xerostomía. El SS secundario se asocia a otros trastornos autoinmunes sistémicos como la artritis reumatoide, lupus, etc. Puede afectar hasta un 3% de la población y muestra predominio por el sexo femenino (9:1) con un pico de incidencias entre la 4ª y 5ª década de la vida (90).*

*El Síndrome de ojo seco asociado a SS es quizás uno de los más refractarios al tratamiento (100). La infiltración linfoplasmocitaria de la glándula lagrimal origina hiposecreción y alteración de la composición de la lágrima que unido a una acción mantenida de mediadores inflamatorios mantiene la agresión en el entorno fisiológico de la córnea (100) En este caso los factores tróficos que*

*aporta la lágrima son deficitarios con lo que suplirla con terapia de SA mejora la agresión inflamatoria. Las propiedades bioquímicas y biomecánicas similares a la lágrima del SA mejoran los defectos en la superficie ocular que produce esta enfermedad.*

*Los estudios realizados por Fox (36) en 1984 y posteriormente por Tsubota (44) evidencian una mejoría significativa en el defecto epitelial en aquellos pacientes tratados con SA al 20% con SS. Otros estudios han demostrado su eficacia utilizando el SA como terapia coadyuvante a otros tratamientos como corticoides o ciclosporina para tratar el ojo seco secundario al SS (101).*

*El empleo de SA en pacientes con SS refractario al tratamiento convencional produce una mejoría significativa de los síntomas reflejado en los test de calidad de la lágrima; no obstante, la hiposecreción lagrimal no varía con el tratamiento con SA, pero este aspecto se puede mejorar con la utilización complementaria de terapia inmunomoduladora desde fases iniciales de la enfermedad (102).*

#### 1.4.3.6. Queratoconjuntivitis límbica superior

*La queratoconjuntivitis límbica superior (QLS) es un proceso inflamatorio de etiología desconocida que afecta a la parte superior del limbo. A pesar de tener unos signos clínicos muy sutiles como una leve epiteliopatía en el área limbo-corneal superior puede ser causante de un gran disconfort ocular (103,104).*

*Su origen se ha vinculado con enfermedades autoinmunes, infección viral o enrojecimiento ocular crónico, aunque la teoría más aceptada implica el daño mecánico que origina el párpado superior al friccionar sobre la superficie corneolimbar superior que originaría además la falta de recubrimiento lagrimal. Para mitigar este defecto lagrimal se ha usado el SA (105).*

#### 1.4.3.7. Úlcera de Mooren

*La úlcera de Mooren es una forma de queratitis ulcerativa crónica e idiopática de la superficie ocular que comienza en la periferia y avanza en dirección circunferencial y posteriormente central originando un adelgazamiento que puede llevar a la perforación corneal en 36% de los casos. Se cree que lo desencadena un proceso autoinmune aunque existen otros agentes causales (106).*

*Los síntomas específicos de esta patología son dolor incapacitante, fotofobia, lagrimeo y enrojecimiento ocular. Se han descrito numerosos tratamientos con resultados poco satisfactorios. Las propiedades reepitelizadoras e inmunomoduladoras del SA podrían ser muy útiles como coadyuvantes en la terapia de esta patología. Mavrakanas y colaboradores, describieron un caso de úlcera de Mooren tratada con corticoides, antibióticos y ciclosporina que reepitelizó al incorporar SA al 20% (107)*

#### 1.4.3.8. Queratopatía neurotrófica

*La queratopatía neurotrófica es un proceso degenerativo de la superficie corneal secundario a la disminución de su sensibilidad y caracterizado por una inadecuada regeneración y cicatrización de la superficie que puede conducir a un proceso de lisis y perforación corneal (108). La pérdida de sensibilidad corneal conlleva a la deficiencia en el parpadeo y el lagrimeo reflejo y a una reducción de la concentración de ciertos factores (sustancia P, IGF-1 y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (109,110)) que genera una disminución del metabolismo y mitosis celular, así como un aumento de la permeabilidad del epitelio a elementos nocivos (111). La hipoestesia altera el continuo recambio de células del epitelio corneal al disminuir su trofismo pudiendo generar un defecto epitelial que conduce a la lisis estromal y perforación corneal.*

*Existen pocos trabajos en la bibliografía referentes al tratamiento con SA en úlceras neurotróficas. Matsumoto et al. (84) encuentran una curación en el 100% de los casos con una mejoría de la sensibilidad corneal. En otros trabajos realizados en el Hospital Gregorio Marañón en pacientes con queratopatía neurotrófica tratados con SA se obtuvo la mejoría subjetiva del 100% y el 91% de los defectos epiteliales se resolvieron de forma satisfactoria en los 4 meses que duró el estudio (102).*

### 1.4.4. Complicaciones derivadas del uso del SA. Riesgos específicos, efectos adversos y contraindicaciones

#### 1.4.4.1. Riesgos específicos del uso de SA

*La principal desventaja de la utilización del SA deriva fundamentalmente de su condición de fluido corporal y de la necesidad de una preparación individualizada por tratarse de un autosuero. Existen dos aspectos que debemos analizar con detenimiento: el riesgo de transmisión de enfermedades a terceras personas y la posible contaminación del colirio.*

*El SA al tratarse de un fluido corporal puede ser una vía de contagio de enfermedades de transmisión parenteral a otras personas como familiares o personal de laboratorio y farmacia que prepara o manipula este colirio. Se estima que el riesgo de transmisión de enfermedades, dentro del ambiente hospitalario, por transfusión o por utilización de hemoderivados es de 1:10.000 casos, ya sea por accidente o por recibir un componente equivocado. Este riesgo aumenta en el entorno del paciente que recibe el colirio del servicio del farmacia y lo lleva a su casa donde cualquier familiar en podría manipularlo. Para reducir este riesgo es necesario instruir en la correcta manipulación y uso del producto tanto por los propios pacientes como por terceras personas, así como descartar estas*

*terapias en pacientes con antecedentes de enfermedades infecto-contagiosas como VIH, VHB o VHC y sífilis. Es importante descartar patologías infecciosas durante la anamnesis y realizar un screening serológico de forma rutinaria.*

*Otro de los riesgos de la utilización del SA es la contaminación del producto. El colirio de autosuero requiere una preparación individualizada y para evitar la toxicidad del mismo sobre la superficie ocular está exento de conservantes, lo que supone un riesgo potencial de infecciones por contaminación de producto (112). Aunque la contaminación de la muestra puede producirse en el momento de la preparación, lo más común es que se produzca por una incorrecta manipulación del preparado por parte del paciente. Por ello lo más frecuente es que las muestras se contaminen con gérmenes de la flora bacteriana ocular y periocular como el Estafilococo Epidermis. Sauer et al. estudiaron la contaminación de los envases de colirios de SA en un ambiente hospitalario y encontraron que un 7,5% de los frascos, conservados a 7°C, se contaminaron con S. epidermis a los 7 días (113). No se encontraron muestras contaminadas en el momento de la preparación, ni en los colirios estudiados a los 4 días. García et al., en esta línea, refieren que en pacientes con tratamiento domiciliario la contaminación es próxima al 30 % en el estudio realizado a los 5 días de utilización del preparado y que disminuye cuando el paciente fue reeducado en la correcta manipulación del producto (89).*

*El riesgo de infección por contaminación del SA está ligado a la inadecuada manipulación por parte del paciente o de la persona encargada de administrar el tratamiento por lo tanto, es importante que los pacientes y familiares reciban las siguientes instrucciones:*

- *Lavado de manos antes de la administración del colirio.*
- *Precaución de no tocar el extremo dosificador del envase al*

*quitar y poner el tapón.*

*- Separar de forma adecuada los párpados, mirar hacia arriba e inclinar la cabeza ligeramente hacia atrás.*

*- Instilar en el fondo de saco conjuntival con una leve presión sobre el envase, con la finalidad de que no caiga más de una gota y que no produzca parpadeo y lagrimeo reflejo que favorezca la disolución del producto y por lo tanto su menor acción terapéutica.*

*- No rozar los párpados o pestañas con el extremo dosificador. Se estima que el contacto de extremo dosificador con un párpado u ojo sano produce una aspiración por parte del colirio de entre 30 y 40 gérmenes.*

*- Cerrar adecuadamente el envase.*

*- Mantener el envase en la nevera.*

*- Desechar a los 7 días.*

#### 1.4.4.2. Efectos adversos del uso de SA

*La terapia con SA es, en general, bien tolerada por la mayoría de los pacientes siendo excepcional la aparición de complicaciones secundarias a su uso, incluso durante largos periodos de tiempo de tratamiento (86, 114). Al tratarse de autosuero se elimina el riesgo de transmisión de enfermedades y reacciones alérgicas en los pacientes que reciben este tratamiento. En algunos casos puede aparecer una leve irritación ocular con disconfort con sensación de quemazón, lagrimeo y visión borrosa que desaparece en unos minutos y rara vez obliga a suspender la terapia (78). En algunos pacientes se ha descrito la aparición de una leve epiteliopatía, conjuntivitis bacteriana o eczema de párpados que sue-*

*len estar más relacionadas con la patología de base que con la aplicación del SA (115,116).*

*Por otra parte, se ha observado de forma ocasional la aparición de infiltrados periféricos corneales por depósitos de inmunoglobulinas (78,117) y de fibrina (118) aunque se han descrito muy pocos casos por lo que esta complicación es excepcional.*

*En ocasiones, algunos pacientes no responden al tratamiento con SA. Se estima que en tiempo que debe transcurrir desde el inicio de la terapia para determinar si un paciente responde o no de forma satisfactoria es de 3-4 semanas, aunque el grado de respuesta varía según la patología de base (89). Los pacientes con enfermedades inmunes o tratamientos inmunosupresores tienen una menor concentración de factores de crecimiento, sobre todo de TGF-β y fibronectina, por lo que pueden no responder de forma adecuada al tratamiento con estos preparados (119). Los efectos de SA son dosis dependiente como han demostrado los estudios en vivo (78), con lo cual, en aquellos pacientes que no respondan a la terapia con SA al 20% se puede utilizar a concentraciones superiores o incluso preparados sin diluir (119). Otra desventaja de la terapia con SA es que los pacientes con frecuencia necesitan ser retratados, ya sea por respuesta insuficiente o por la propia patología de base o recurrencia de la enfermedad (88).*

#### 1.4.4.3. Contraindicaciones

*Existen muy pocas contraindicaciones para este tipo de terapias salvo aquellos pacientes que padezcan alguna enfermedad infecciosa transmisible. Incluso en estos pacientes, no hay contraindicación absoluta para la utilización del producto pero si es desaconsejable su empleo por el riesgo que implica.*

*En el embarazo y lactancia no está contraindicado aunque es preferible utilizar alternativas terapéuticas que no conlleven a la extracción frecuente de sangre.*

*El SA no debe utilizarse en la fase aguda de infecciones oculares, sobre todo en aquellas que afectan de forma importante al espesor corneal. En estos casos, el enfoque terapéutico ha de ir encaminado al tratamiento de la infección. En fases posteriores, la utilización de SA puede ser muy útil potenciando la regeneración y cicatrización secundaria (120).*

*Un inconveniente de esta terapia es la frecuencia de extracciones de sangre, sobre todo en los pacientes en los que se utilizan grandes concentraciones de preparado. En estos casos, hay que tener precaución en los pacientes que padecen enfermedades sistémicas, siendo preciso en ocasiones, aportar suplementos de hierro para prevenir la anemia (73). También se desaconseja el uso de SA en pacientes con enfermedad cardiaca grave pues las múltiples extracciones de sangre pueden desestabilizar el proceso de base.*

### 1.4.5. Aspectos médico legales de la terapia con SA

*En nuestro país no existe una legislación específica que regule la preparación del colirio de SA así como de otros hemoderivados, por lo tanto, no queda muy claro cómo se debe considerar este producto. En virtud de la Ley del Medicamento (121) el uso de SA, al estar destinado al uso individualizado por parte del paciente, debe ser considerado fórmula magistral, lo que implica que debe elaborarse en un laboratorio farmacéutico, legalmente establecido, bajo la supervisión de un farmacéutico que velará por el cumplimiento de la normativa legal vigente relativa a la fabricación de estos medicamentos siguiendo los con-*

*troles de calidad predeterminados (122). Por otra parte, al tratarse de derivados sanguíneos y en virtud del artículo 46 de la Ley del Medicamento, debe considerarse un medicamento especial. Los hemoderivados están sujetos a una normativa específica en la que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación, así como de los centros y servicios de transfusión (123). Esta normativa regula la donación autóloga y la autotransfusión estableciendo criterios de exclusión y la necesidad de identificación de los productos destinados a este fin.*

*Las fórmulas magistrales prescritas de un medicamento presentan una serie de características específicas en cuanto a la indicación de los principios activos y la forma de elaboración por parte del facultativo y su prescripción individualizada. La mayoría de estas fórmulas están tipificadas en el Formulario Nacional (86) donde figura su modo de elaboración. El colirio de SA no está incluido en el Formulario Nacional por lo que se considera fórmula magistral no tipificada.*

*El Decreto 226/2005, del 13 de diciembre, publicado en el Boletín Oficial de Canarias (BOC 249, de 22-12-2005) regula el procedimiento de verificación del cumplimiento, por parte de las oficinas farmacéuticas y de los servicios farmacéuticos, de los requisitos necesarios para la elaboración de fórmulas magistrales, estableciendo en su artículo 4 la existencia de tres grupos de fórmulas magistrales e incluyendo el SA en el grupo de fórmulas estériles.*

*En el Capítulo VI del RD 175/2001 que trata sobre el modo de dispensación de las fórmulas magistrales se expone que estos medicamentos se deben dispensar en recipientes adecuados; en el caso del SA para uso oftalmológico serán habitualmente frascos cuentagotas de plástico estériles, que garanticen*

*la protección del contenido y el mantenimiento de la calidad del mismo durante el tiempo de caducidad establecido. Además, la dispensación irá acompañada de la información necesaria para la correcta identificación, conservación y utilización del producto y en un documento que se le dará al paciente. La etiqueta se ajustará a los modelos establecidos en el Formulario Nacional en el caso de fórmulas tipificadas, y en las no tipificada deberá tener una serie de datos de interés: denominación del preparado, composición cualitativa y cuantitativa de los principios activos y excipientes, fórmula farmacéutica, vía de administración, número de registro del Libro de Recetario, fecha de elaboración y caducidad e identificación del farmacéutico y farmacia dispensadora. El farmacéutico o el oftalmólogo proporcionarán al paciente la información oral y escrita necesaria en relación a las condiciones y frecuencia de administración, las normas de mantenimiento y la advertencia de que estos productos deben mantenerse fuera del alcance de los niños, así como otras advertencias especiales que el medicamento requiera.*

*La normativa legal relativa a los derivados hemáticos está contenida en el RD 1088/2005 de 16 de septiembre, en el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de donación de sangre. Este Real Decreto recopila y ordena la normativa legal nacional en materia de hemodonación, a la vez que incorpora al ordenamiento jurídico interno la norma europea (Directivas 2002/98/CE y 2004/33CE.*

*En el capítulo quinto del Real Decreto se trata específicamente la autotransfusión, que se define como "la donación de sangre y componentes extraídos de una persona y dedicados exclusivamente a su transfusión autóloga posterior u otra aplicación terapéutica a la misma persona".*

*Los criterios de exclusión de los donantes en estos casos se encuentran en el Anexo II del RD y se resumen en la siguiente tabla:*

**TABLA III: CAUSAS DE EXCLUSIÓN PARA LA DONACIÓN DE SANGRE**

| Exclusión permanente | Exclusión temporal |
|---|---|
| *- Enfermedad cardiaca grave.* | *- Infección bacteriana activa* |
| *- Antecedentes de hepatitis B, excepto si tiene antígeno de superficie negativo (AgHBs), cuya inmunidad haya sido demostrada.* | |
| *- Marcadores positivos para el virus de la hepatitis C.* | |
| *- Marcadores positivos para el VIH I/II Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.* | |
| *- Marcadores positivos para HTLVI/II Virus linfotrófico humano de células T.* | |

*El motivo de excluir a los pacientes con enfermedades infecciosas del tratamiento con productos hemáticos es proteger al personal que manipula las muestras de acuerdo con la Ley 31/1995 de 8 de noviembre de Prevención de Riesgos Laborales.*

*Es preceptivo (artículo 24 del RD) que la sangre y hemoderivados destinados a la transfusión autóloga estén claramente identificados como tales y sean transportados, conservados y distribuidos separados de la sangre destinada a la transfusión homologa, para evitar confusiones. Además es preceptivo que en la etiqueta conste explícitamente la advertencia "sólo para transfusión autóloga".*

*El material obtenido de la donación autóloga deberá analizarse con las pruebas que constan en el Anexo III de RD, encaminadas a detectar agentes infecciosos (sífilis, hepatitis B y C, HIV, etc.).*

*Las actividades relativas a la extracción y procesamiento de la sangre humana sólo podrán realizarse en centros autorizados a tal efecto por la autoridad sanitaria competente conforme a lo establecido en el RD 1277/2003 de 10 octubre, por el que se establecen las bases generales sobre la autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios. En cuanto a los requisitos del personal responsable del procedimiento de la donación, es preceptivo que sea el médico especialista en Hematología y Hemoterapia.*

*El tratamiento con colirio de SA, así como con otros derivados hemáticos, se considera una transfusión autóloga por lo que su elaboración y dispensación debe estar regulada por estas normas.*

### 1.4.6. Preparación del SA en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil (CHUIMI)

#### 1.4.6.1. Consideraciones previas

*En el CHUIMI se prepara el colirio de SA siguiendo un protocolo estricto por parte de los servicios de Hematología (Banco de Sangre) y Farmacia atendiendo las directrices de la legislación vigente expresadas en el apartado anterior. Previo a la terapia, el paciente es informado e instruido de forma oral y escrita sobre el correcto uso y manejo del preparado haciendo hincapié en lo referente a medidas de conservación y medidas higiénicas a la hora de aplicar las instilaciones así como en la manipulación de estos productos por otras personas ya que se trata de fluidos parenterales y, por tanto, pueden transmitir enfermedades infecciosas. En cualquier caso aquellos pacientes con serologías positivas de Hepatitis B, C o VIH deben ser excluidos de la terapia con la finalidad de proteger al personal que manipula las muestras de acuerdo con la Ley 31/1995, 8 de noviembre de Prevención de Riesgos laborales. Por esta razón cada vez*

*que se realiza la extracción sanguínea para el preparado del autosuero se extrae también una muestra de despistaje serológico. En este sentido observamos que cada vez son más los autores que realizan un screening serológico para virus de forma rutinaria (41), pues algunas publicaciones reflejan que hasta un 20% de los pacientes han dado positivo para uno o varios marcadores de VIH, VHB, VHC y sífilis (124).*

#### 1.4.6.2. Extracción de la sangre y obtención del suero

*La sangre se extrae mediante venopunción con tubos de extracción de vacío con gelosa y sin anticoagulante. La cantidad de sangre extraída es de 40ml para la preparación del SA (8 tubos de 5ml) y otros 15ml (3 tubos de 5ml) para el estudio serológico. Posteriormente se dejan en una rejilla en posición vertical a temperatura ambiente durante tres horas para que la sangre forme el coágulo (Fig. 1). Este tiempo de coagulación también difiere entre los diferentes autores con rangos que varían entre los dos días y la centrifugación inmediata de la muestra tras su obtención (73). En cultivos celulares se ha observado que un mayor tiempo de coagulación se relaciona con un mayor efecto del SA sobre la migración y diferenciación de las células epiteliales (125). Estos autores encuentran una mayor concentración de los factores epiteliotróficos en muestras con un mayor tiempo de coagulación, siendo este aumento estadísticamente significativo para el Factor de Crecimiento Epitelial (EGF), el Factor de Crecimiento de Hepatocitos (HGF) y el Factor de Crecimiento Transformante- β (EGF-β) por lo que recomiendan un tiempo de coagulación de al menos dos horas (125). Prolongar el tiempo de coagulación no resulta rentable, pues retarda la preparación del colirio y no supone un aumento de los Factores de Crecimiento (FC) de forma significativa.*

*Una vez está coagulada la sangre se procede a su centrifugación para separar el suero del resto de los elementos formes (Fig. 2) En este apartado existen divergencias entre los diferentes autores tanto en la potencia como en la duración de la centrifugación. Autores como Tsubota et al. centrifugan durante 5 minutos a 1.500 revoluciones por minuto (r.p.m.) (37), otros como Garcia et al. centrifugan durante 10 minutos a 5.000 r.p.m., calentando el tubo a 37°C y volviendo a centrifugar si no se ha producido la correcta separación del suero (89), Geerling et al. centrifugan a 3.000 r.p.m durante 15 minutos (41) y otros como Malavazzi et al. centrifugan a 1.500 r.p.m. durante una hora (76).*

*En nuestro Servicio de Hematología centrifugamos durante 10 minutos a 3.000 r.p.m. y a temperatura ambiente (unos 22°C). Con este proceso obtenemos unos 2.5ml de suero por cada 5ml de sangre extraída en cada tubo, sin lisis de los elementos celulares.*

*Una vez terminada la centrifugación la enfermera de Hematología procede a la separación del suero extrayéndolo de los tubos iniciales e introduciéndolos en tubos nuevos (Fig 3, 4 y 5). Este proceso se realiza de forma estéril y en campana de flujo laminar. Posteriormente, los tubos se etiquetan con los datos codificados del paciente y se envían al servicio de Farmacia donde procede a la preparación del colirio en condiciones asépticas con ropa quirúrgica apropiada del personal, en una sala aislada y acondicionada para este fin. El traslado de los tubos se hace en bandejas, protegidos de la luz mediante papel de aluminio y correctamente identificados, adjuntando la receta de fórmula magistral realizada por el oftalmólogo prescriptor (Fig. 6 y 7).*

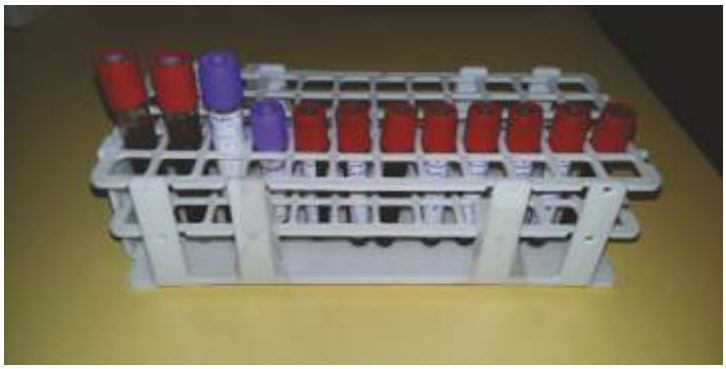


*Fig 1. Fase de coagulación inmediatamente después de la extracción venosa.*

*Fig 2. Centrifugación durante 10 minutos a 3.000 r.p.m.*

*Fig 3, 4 y 5. Separación del suero de elementos formes.*

*Fig. 6 y 7. Preparación de tubos para el transporte con papel de aluminio.*

#### 1.4.6.3. Preparación del colirio de Suero Autólogo

*La preparación del colirio se realizará en condiciones asépticas, como se explicaba anteriormente, en una campana de flujo laminar ubicada en una sala aislada y acondicionada dentro del propio Servicio de Farmacia. Con la finalidad de evitar la contaminación cruzada, la elaboración se realiza de forma individualizada. Todo el material utilizado para la preparación es estéril, se desecha la finalizar el proceso y se registran los números de lote de cada producto utilizado durante este proceso.*

*Con una jeringa de 20ml se extrae el suero de los tubos y se carga otra jeringa de 20ml con Suero Fisiológico (S.F.) (Fig. 8 y 9). Una vez están preparadas las jeringas se procede a colocar los envases dosificadores estériles de uso oftálmico para su posterior llenado (Fig. 10). Con la jeringa cargada previamente introducimos 0.5ml de suero por envase y a continuación se introduce 2ml de SF en cada uno obteniendo una disolución de 2.5ml a una concentración del 20% (Fig 11 y 12). Terminado el proceso se cierran los envases y se etiquetan con los datos del producto, fecha de caducidad, instrucciones de conservación y datos del paciente (Fig. 13 y 14). Uno de estos envases se enviará a microbiología para screening microbiológico y el resto se introducen en una bolsa estéril y se congelan en el Servicio de Farmacia durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, se traslada el paquete al congelador del Servicio de Hematología donde pasadas otras 24h y una vez valorados los resultados de las serologías extraídas al inicio del proceso, sólo si son negativas se entrega el producto al paciente.*

*Fig. 8. Extracción de Suero del tubo procedente de hematología.*

*Fig. 9: Preparación de jeringa con SF para realizar la disolución.*

*Fig 10: Preparación de envases para posterior llenado.*

*Fig. 11: Llenado de envases con 0.5ml de suero*

*Fig. 12: Llenado de envases con 2 ml de S.F.*

*Fig. 13: Se etiquetan los envases y se colocan en una bolsa estéril.*

*Fig. 14: Bolsa preparada para congelación.*

### 1.4.6.4. Dispensación y posología

*El colirio de Suero autólogo correctamente identificado se entrega al paciente (Fig. 15).*

*Fig. 15: Bolsa preparada para entrega con el producto congelado.*

*Debemos insistir en la importancia del correcto uso y manejo de estos preparados, sobre todo en lo referente a las medidas de conservación e higiene al aplicar las instilaciones, así como en la manipulación del preparado por otras personas ya que se trata de fluidos corporales. Es muy importante que este colirio se mantenga en la nevera para evitar la degradación de sus componentes. El paciente deberá mantener el envase que esté en uso en la nevera a +4°C y almacenar el resto en el congelador a -20°C hasta que sean utilizados (73, 100). Algunos estudios demuestran que los componentes del SA son estables durante un mes a temperaturas de +4°C y durante tres meses a -20°C (37). García*

*Lozano et al. Encontraron que la concentración de factores como EGF, TGF- β, PDGF-AB y albúmina se mantiene estable a +4°C durante al menos un mes (126). Autores como Sitaramamma et al. recomiendan guardar las muestras en el congelador mientras no se consuman, ya que en algunos fluidos corporales disminuye considerablemente la concentración de proteínas a 4°C de temperatura (127). Bradley et al. encuentran que la mayoría de los factores del suero como el TGF-β, el Factor de crecimiento neuronal (NGF), el EGF y el IGF-1 son estables a +4°C durante bastante tiempo, sin embargo la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina se degradan de forma significativa a durante las primeras 24 horas, por lo que se recomiendan envases para uso diario manteniendo el resto a -20°C hasta su utilización (128). El calor acelera los procesos de degradación de los péptidos por hidrólisis, de tal forma que a +37°C casi todos los FC, con la excepción del EGF y el IGF-1, se degradan entre 6 y 9 horas (126), lo que hace muy importante que el paciente transporte los envases desde el hospital a casa de forma rápida o en embalajes isotérmicos que mantengan la temperatura adecuada.*

*Por otra parte, la correcta utilización del preparado hace que disminuya notablemente el riesgo de contaminación. Esta puede producirse en cualquier momento de su preparación, pero lo común es que se produzca por una mala manipulación por parte del paciente. Frecuentemente las muestras se contaminan con E. Epidermis (113). No obstante, a pesar de la contaminación de los envases, la aparición de complicaciones infecciosas en estos pacientes es excepcional y a penas se nombran en los diferentes trabajos (113, 114). En nuestro hospital los envases expedidos son de 2.5 ml y se utilizan durante cinco días, y no hemos registrado ninguna complicación infecciosa relacionada con la contaminación del frasco.*

*En cuanto a la posología del colirio autólogo varía según los diferentes autores desde la aplicación horaria hasta tres veces al día (88). En nuestro caso el número de instilaciones varía entre 3-6 veces al día y se decide según la patología y las necesidades de cada paciente.*

# 2. JUSTIFICACIÓN

## 2.1. JUSTIFICACIÓN

*Existe una gran demanda en las consultas de oftalmología de segmento anterior por patologías derivadas de la alteración del trofismo corneal. Entre estas patologías destacamos las lesiones neurotróficas, inmunológicas, causticaciones o el síndrome del ojo seco. Muchas de estas lesiones, pese a ser tratadas con tratamientos estándarizados como la terapia antibiótica en colirios y el uso de lubricantes, tienen una evolución tórpida cronificándose el proceso de curación y disminuyendo la capacidad visual del paciente, tanto cuantitativa como cualitativamente. Un desequilibrio anatómico crónico de la superficie ocular va a producir la alteración de la Unidad Funcional Lagrimal, por la modificación de aquellos procesos homeostáticos que mantienen la integridad corneal. De esta manera, la película lagrimal se altera por los procesos inflamatorios que produce la propia lesión impidiendo que lleve a cabo su función metabólica y antimicrobiana que mantiene la regulación y estabilidad de la superficie ocular. Esta es la razón por la que en este tipo de lesiones cada vez sea más común la utilización de SA como terapia de rescate coadyuvante del tratamiento convencional.*

*El SA es un tratamiento que es bien tolerado por la mayoría de los pacientes porque posee propiedades mecánicas y bioquímicas similares a la lágrima y al igual que esta, contiene componentes como la fibronectina, vitamina A y FGC que producen un efecto regenerativo sobre las células epiteliales de la superfi-*

*cie ocular. Por lo tanto, el SA es un método eficaz para estimular la viabilidad de las células del epitelio porque no sólo humidifica sino que además, aporta componentes presentes en la lágrima que se encuentran disminuidos por el propio proceso patológico de la lesión potenciando la recuperación.*

*El crecimiento exponencial de los pacientes con patología trófica corneal tratados con la terapia de SA, como tratamiento único o coadyuvante de la terapia convencional, hacen necesario la realización de estudios que evalúen la efectividad del tratamiento y de su uso en determinadas patologías. Por ello, con este trabajo pretendemos estudiar las diferentes patologías en las que se emplea dicha terapia y evaluar su efectividad, concretamente los parámetros de mejoría anatómica, funcional y subjetiva, así como los casos en los que se produjo la curación completa.*

*La finalidad de este estudio es analizar la utilidad de la terapia con SA que se viene realizando desde hace 9 años en el Servicio de Oftalmología del Hospital Insular de Gran Canaria, puesto que hasta ahora no se ha realizado ningún análisis general que compruebe la efectividad de dicha terapia en este centro.*

# 3. OBJETIVOS

## 3.1. OBJETIVO GENERAL

*Valorar la eficacia del SA como terapia coadyuvante al tratamiento convencional en la cicatrización de lesiones de la superficie ocular.*

## 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

*1. Analizar el tipo de patología de superficie ocular tratada con SA como tratamiento coadyuvante del tratamiento convencional.*

*2. Análisis del porcentaje de pacientes que mejoran, empeoran o se mantienen igual. Evaluar la mejoría de la agudeza visual de los pacientes tras la aplicación de SA comparada con la basal.*

*3. Determinar el porcentaje de pacientes que consiguen la mejoría anatómica tras la aplicación del SA.*

*4. Determinar el porcentaje de pacientes que consiguen la mejoría subjetiva tras el tratamiento con SA.*

*5. Evaluar la aparición de efectos colaterales del tratamiento con SA sobre la superficie ocular.*

*6. Determinar el porcentaje de pacientes tratados con SA que re-*

*quieren de tratamiento quirúrgico adicional para su curación.*

*7. Determinar el porcentaje de pacientes tratados con SA que consiguen la curación completa de la patología ocular.*

# 4. MATERIAL Y MÉTODOS

## 4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

*Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo a través del análisis de las Historias Clínicas de todos aquellos pacientes que fueron tratados o siguen en tratamiento con terapia de SA en el Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI) durante el periodo de tiempo de 1 de enero de 2013 hasta el 1 de Julio de 2015.*

## 4.2. SELECCIÓN DE PACIENTES Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN

*En este estudio se pretende analizar la eficacia del uso del SA en todos aquellos pacientes con lesiones en la superficie ocular que fueron tratados durante el tiempo seleccionado. Para ello se solicitó al servicio de Farmacia del CHUIMI el listado de usuarios a los que se les había recetado el autosuero durante los 30 meses seleccionados para el estudio. Obtuvimos un listado de 142 pacientes.*

*Con el listado de pacientes se solicitaron las historias clínicas al Archivo del Hospital y se procedió al análisis pormenorizado de las mismas.*

*De esta manera se incluyeron en nuestro estudio aquellos pacientes que en su historia clínica tenían registrados todos los datos que nos permitían hacer la valoración y se excluyeron todos aquellos en los que faltaba alguna de las*

*variables que se expresan a continuación:*

- *Edad*
- *Sexo*
- *Antecedentes patológicos sistémicos y antecedentes patológicos oculares.*
- *Patología ocular actual.*
- *AV corregida previa al tratamiento con SA con Optotipo de Sneller.*
- *AV corregida posterior al uso del tratamiento.*
- *Mejoría anatómica de la lesión.*
- *Mejoría subjetiva del paciente.*
- *Curación.*
- *Necesidad de cirugía durante la administración del SA*
- *Efectos secundarios y/o complicaciones.*
- *Tiempo de duración del tratamiento en días.*

*Finalmente y después de la visualización del todas las historias obtuvimos un listado de 107 pacientes, obteniendo datos relativos a 160 ojos.*

### 4.3. CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES

*Ante la gran variedad de patologías en las que se utiliza el SA en el Servicio de Oftalmología del CHUIMI, decidimos hacer una clasificación a nivel práctico en cinco grandes grupos diagnósticos:*

*- Defectos Epiteliales Post Quirúrgicos (D.E. postqx): Incluimos toda epiteliopatía derivada de los diferentes tipos de cirugía ocular. Están dentro de este grupo las alteraciones en el epitelio corneal producidas tras la queratoplastia, cirugía de desepitelización corneal, cirugía de cataratas, cirugía de vítreo-retina, trabeculotomía, intervención quirúrgica del queratocono, la cirugía de extirpación de tumores y las inyecciones intravítreas.*

*- Queratopatía neurotrófica (Q.N.): Dentro de este grupo incluimos a toda afectación corneal degenerativa derivada de una alteración de la sensibilidad corneal. Incluimos las queratopatías herpéticas que cronifican y derivan en queratopatía neurotrófica, las lesiones ulcerativas derivadas de la polineuropatía producida por enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus y los traumatismos o causticaciones oculares en la infancia.*

*- Ojo seco: En este apartado incluimos toda la patología derivada de la alteración de la película lagrimal ya sea por disminución del flujo lagrimal (ojo seco lacrimodeficiente o hiposecretor) o por un aumento de la evaporación de la lágrima por exposición de la superficie ocular al medio externo. En este caso dividimos las patologías relacionadas con el ojo seco o queratitis sicca en dos subgrupos:*

- *Ojo seco hiposecretor: incluimos toda patología sistémica que produce una alteración en el flujo lagrimal por defecto como las enfermedades autoinmunes tales como el Síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide o lupus que derivan en ojo seco por Síndrome de Sjögren secundario. También dentro de este sub-*

*grupo incluimos todas las patologías que afectan a la glándula lagrimal y los tratamientos sistémicos que pueden producir ojo seco como el uso de quimioterápicos.*

• *Ojo seco evaporativo: Incluimos dentro de este subgrupo aquellas patologías que producen un aumento de exposición externa de la superficie ocular produciendo el aumento de la evaporación de la lágrima. Dentro de este subgrupo incorporamos todas las patología producen un trastorno del parpadeo, la blefaritis, parálisis facial, dermocalasia o la distrofia muscular y también incluimos enfermedades sistémicas como la patología tiroidea que produce exoftalmos (oftalmopatía tiroidea, Síndrome de Graves-Basedow).*

- *Causticaciones: Incluimos las agresiones superficie ocular producidas por un agente químico.*

- *Otras alteraciones del epitelio corneal: Incluimos en este grupo aquellas lesiones de la superficie corneal de origen traumático o infeccioso que producen alteraciones epiteliales de la córnea como úlceras corneales, abscesos o Defectos Epiteliales Persistentes.*

*De esta manera hicimos la clasificación de los pacientes incluyéndolos según su patología ocular dentro de uno de los cinco grupos diagnósticos, lo que nos permite una mejor visualización del grupo objeto de estudio y hacer un análisis global del efecto del tratamiento.*

## 4.4. ANÁLISIS DE RESULTADOS

*El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el software IBM SPSS 20. En una primera fase se describen los datos: las variables cuantitativas mediante media y desviación estándar (D.E.), mediana y rango. Las variables cualitativas se han resumido mediante la frecuencia absoluta y el porcentaje relativo de cada una de las categorías. El estudio de asociación de las variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba de la chi-cuadrado. Para la comparación de dos o más muestras independientes se han utilizado las pruebas no paramétricas de U-Mann Whitney y Kruskal-Wallis El nivel de significación estadística considerado ha sido* $p < 0.05$.

# 5. RESULTADOS

## 5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

*El grupo objeto de estudio está formado por 107 pacientes, 161 ojos, que fueron tratados con terapia de SA como tratamiento coadyuvante de la terapia estándar para el tratamiento de lesiones oculares desde el 1 de enero de 2013 hasta el 1 de julio de 2015 en el Servicio de Oftalmología del CHUIMI. Hemos clasificado las diferentes lesiones en cinco grandes grupos patológicos:*

1. *Defectos Epiteliales Postquirúrgicos (D.E. Postqx).*
2. *Queratopatía Neurotrófica (Q.N.).*
3. *Ojo Seco:*

*3.1. Hiposecretor.*

*3.2. Evaporativo*

4. *Causticaciones.*
5. *Otras alteraciones del epitelio corneal.*

*En este grupo de sujetos las variables recogidas han sido: edad, sexo, afectación OD/OI, antecedentes patológicos, antecedentes patológicos oculares, tipo de lesión de superficie ocular, agudeza visual pre tratamiento (AV pre), agudeza*

*visual post tratamiento (AV post), mejoría anatómica, mejoría subjetiva, curación, efectos colaterales o secundarios, duración en días del tratamiento, necesidad de cirugía post tratamiento con SA y complicaciones.*

*De los 107 pacientes estudiados 54 pacientes tenían patología ocular bilateral y 53 tenían patología en un solo ojo. Con lo que hemos estudiado 161 ojos con patología.*

*En lo que respecta a la distribución por sexos tenemos incluidos en nuestro estudio a 71 mujeres y 36 hombres.*

**GRÁFICA 1: DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO POR SEXO**

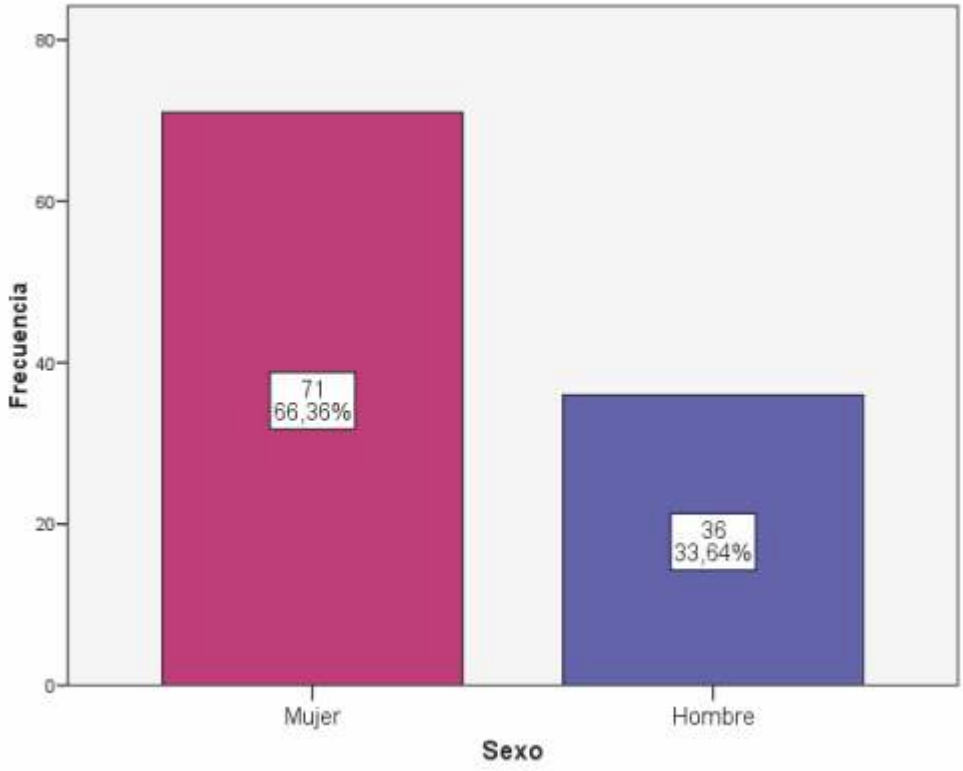



*Tabla 1: Distribución del grupo por sexos.*

| *SEXO* | | *Nº de ojos (%)* |
|---|---|---|
| *Válidos* | *Mujer* | *113 (70.2%)* |
| | *Hombre* | *48 (29.8%)* |
| | *Total* | *161 (100%)* |

*La edad media de los pacientes es de 61.82 años (± 16.97 años), siendo la edad mínima de 18 años y la máxima de 96 años. La mediana de la edad es 66 años.*

*Establecemos dos grupos de edad considerando como punto de corte la edad de 65 años. En la siguiente gráfica se puede ver el porcentaje de pacientes por grupo.*

**GRÁFICA 2: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR GRUPOS DE EDAD**

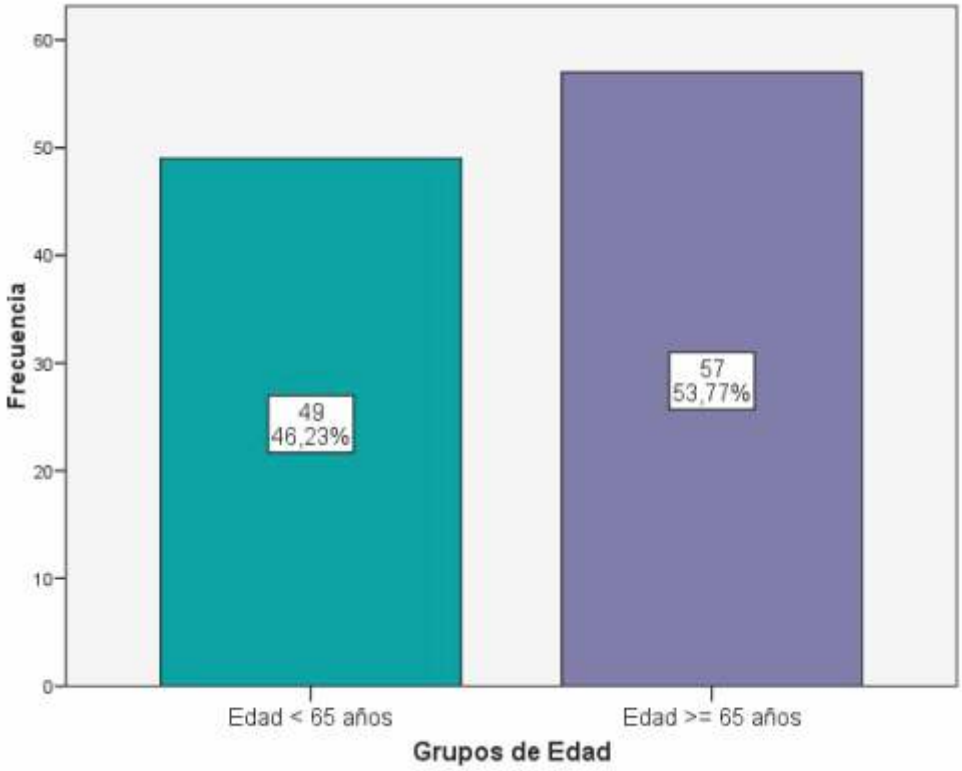


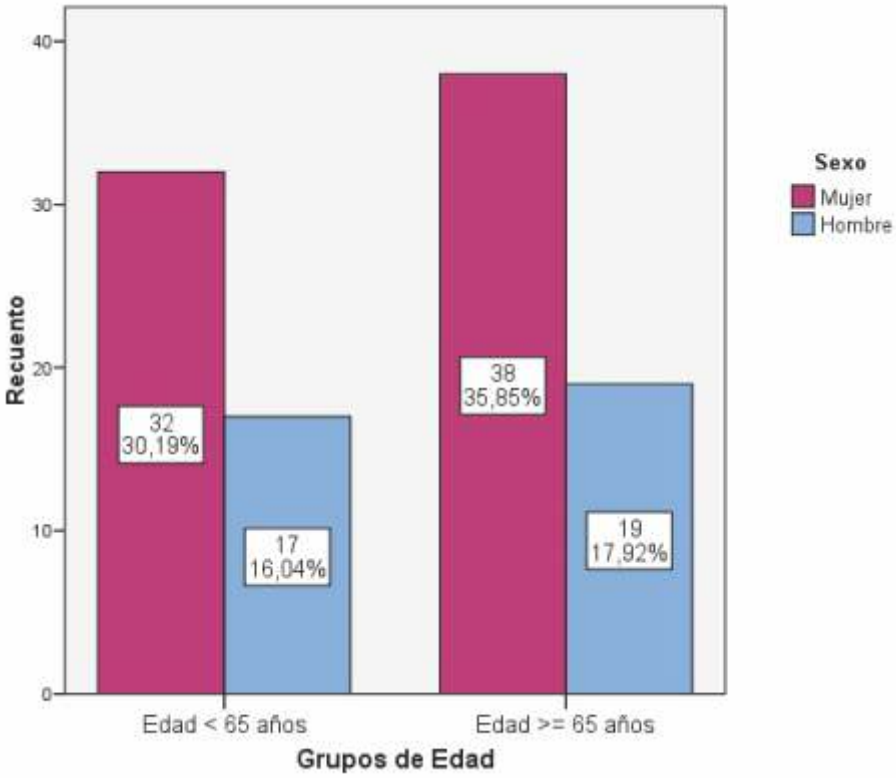

*Tabla 2: Distribución de pacientes por grupo de edad.*

| *GRUPOS DE EDAD* | | *Número de ojos (%)* |
|---|---|---|
| *Válidos* | *Edad < 65 años* | *75 (46.9%)* |
| | *Edad >= 65 años* | *85 (53.1%)* |
| | *Total* | *160 (100%)* |
| *Perdidos* | | *1* |
| *Total* | | *161* |

### 5.1.1. Distribución de la muestra por sexo

*En la siguiente gráfica (Gráfica 3) podemos observar la distribución de sexos por edad.*

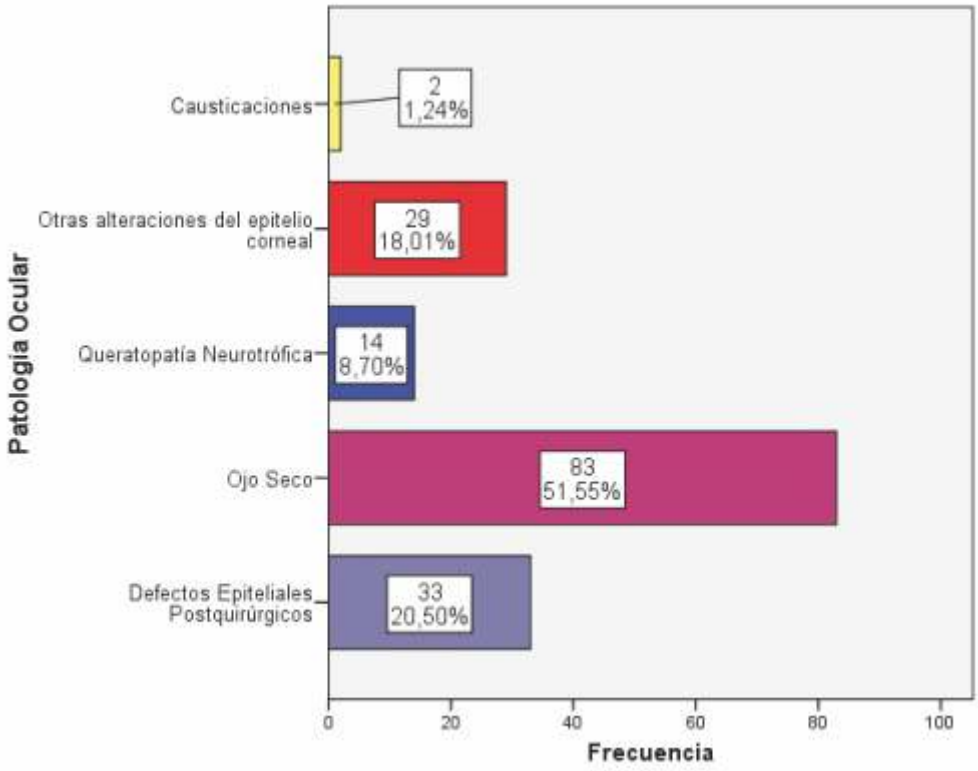
**GRÁFICA 3: DISTRIBUCIÓN DE SEXOS POR GRUPO DE EDAD**



### 5.1.2. Distribución de casos por patología ocular

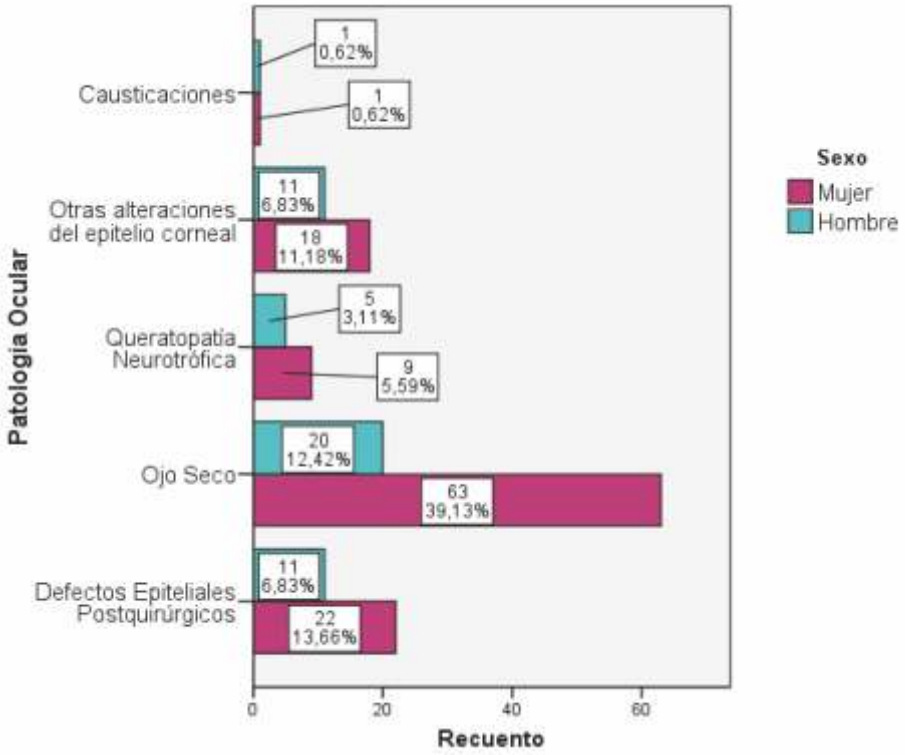
*Como se expresó con anterioridad se dividió la muestra en 5 grandes grupos patológicos. En la Gráfica 4 podemos observar el número de casos por patología ocular.*

**GRÁFICA 4: DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR PATOLOGÍA OCULAR**



### 5.1.3. Distribución de la patología ocular por sexos

**GRÁFICA 5: DISTRIBUCIÓN DE PATOLOGÍA OCULAR POR SEXOS**



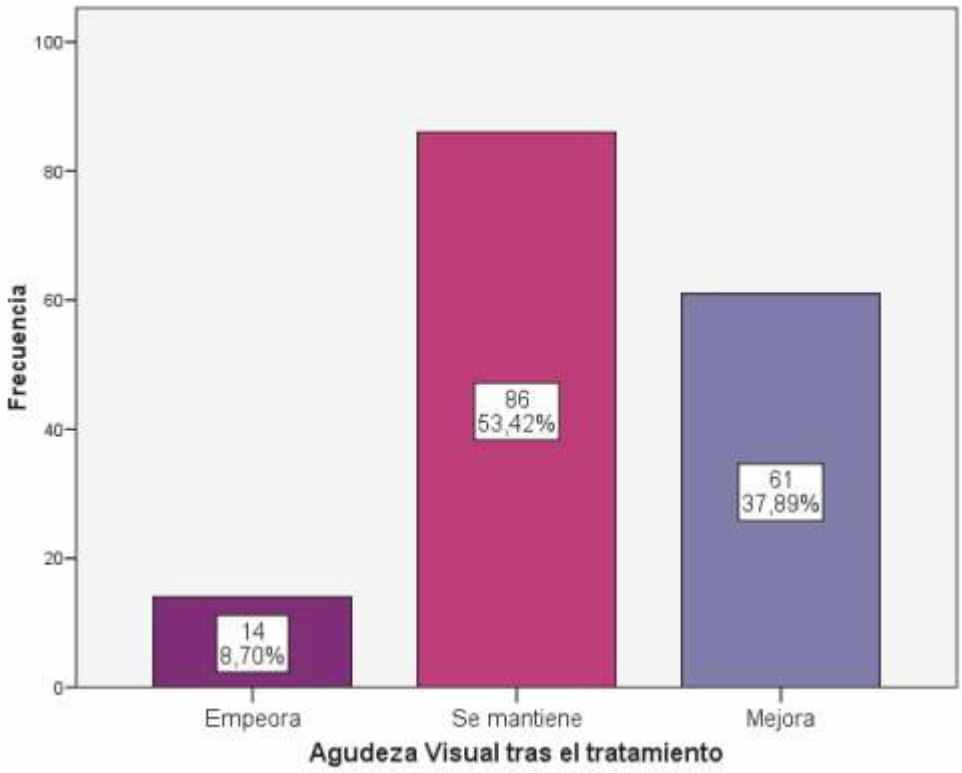

*Aunque la Patología Ocular no está asociada al sexo en términos de p-valor (p-valor = 0.553) los resultados pueden ser interesantes sobre todo en lo que respecta al ojo seco pues es la patología estudiada con mayor número de pacientes en tratamiento con SA, un total de 83 pacientes, siendo el 75% de estos mujeres.*

### 5.1.4. Valoración de la evolución de la agudeza visual tras el tratamiento

*Uno de nuestros objetivos en este estudio es evaluar la mejoría de la agudeza visual de los pacientes tras la aplicación de SA comparada con la basal. De esta manera, comparamos la AV previa al tratamiento con la AV posterior o en casos de tratamientos indefinidos la última AV tomada en consulta con el oftalmólogo. En caso 105 OI la situación del paciente no le permite comunicarse pero consideramos que la AV se mantiene dato que se infiere de la exploración del paciente.*

*Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente gráfica:*

**GRÁFICA 6: DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN LA EVOLUCIÓN DE LA AV POST TRATAMIENTO CON SA**



*Como se puede observar, solamente un 8.7% de los pacientes en tratamiento no tienen mejoría funcional en términos de AV tras el tratamiento con SA como terapia coadyuvante de la terapia inicial. El 86% se mantiene con la misma Agudeza visual y el 37.89% mejoran funcionalmente.*

*En el siguiente gráfico podemos observar* **la evolución de la AV tras el tratamiento con SA en cada una de las patologías oculares estudiadas.** *Del total de 161 ojos estudiados vemos que 14 empeoran, 61 mejoran y el resto, 86 de los casos estudiados mantiene la AV visual, es decir no mejoran pero tampoco empeoran.*

**GRÁFICA 7: DISTRIBUCIÓN DE EVOLUCIÓN DE AV POST TRATAMIENTO POR PATOLOGÍA OCULAR**

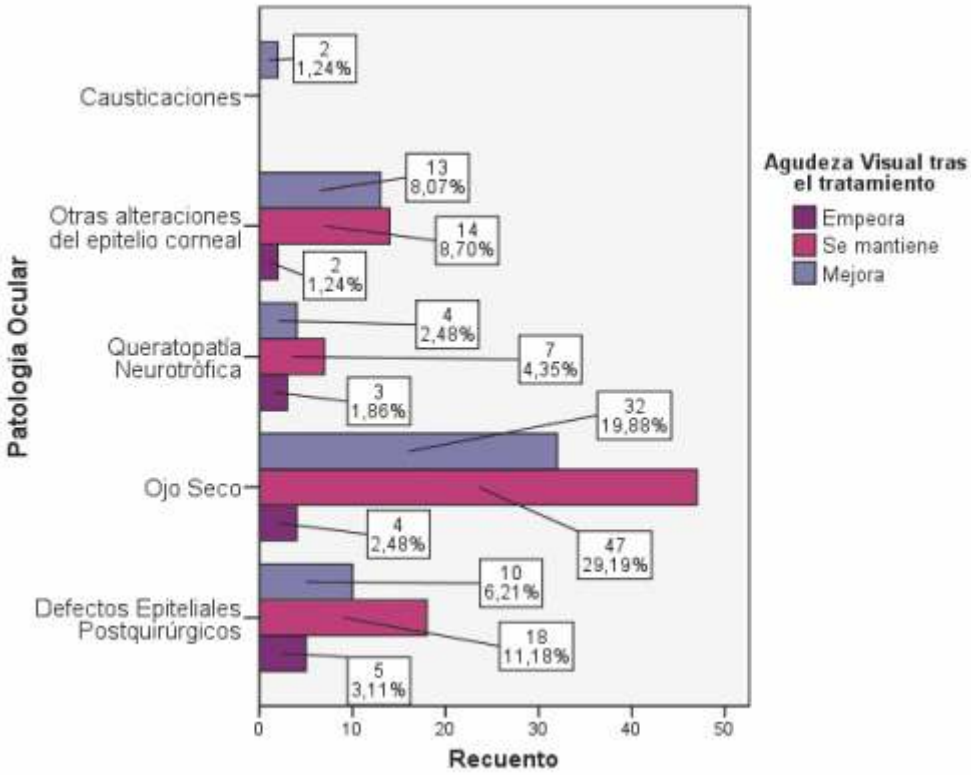


*Tabla 7*

**Tabla de contingencia Patologia Ocular * Agudeza Visual tras el tratamiento**

| | | | Agudeza Visual tras el tratamiento | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Empeora | Se mantiene | Mejora | Total |
| Patología Ocular | Defectos Epiteliales Postquirúrgicos | Recuento | 5 | 18 | 10 | 33 |
| | | % del total | 3,1% | 11,2% | 6,2% | 20,5% |
| | Ojo Seco | Recuento | 4 | 47 | 32 | 83 |
| | | % del total | 2,5% | 29,2% | 19,9% | 51,6% |
| | Queratopatía Neurotrófica | Recuento | 3 | 7 | 4 | 14 |
| | | % del total | 1,9% | 4,3% | 2,5% | 8,7% |
| | Otras alteraciones del epitelio corneal | Recuento | 2 | 14 | 13 | 29 |
| | | % del total | 1,2% | 8,7% | 8,1% | 18,0% |
| | Causticaciones | Recuento | 0 | 0 | 2 | 2 |
| | | % del total | ,0% | ,0% | 1,2% | 1,2% |
| Total | | Recuento | 14 | 86 | 61 | 161 |
| | | % del total | 8,7% | 53,4% | 37,9% | 100,0% |

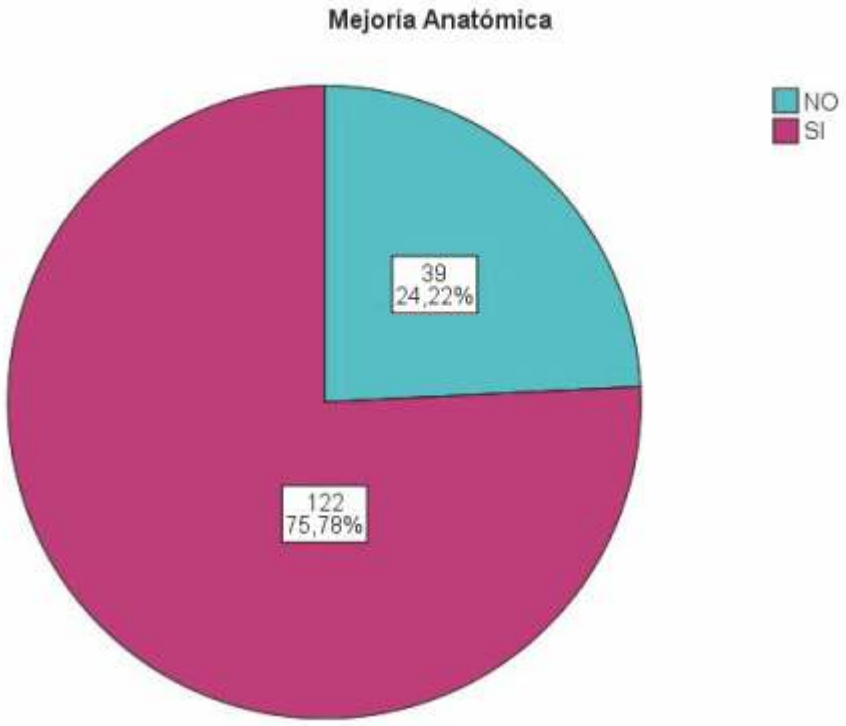
### 5.1.5. Análisis de casos en términos de mejoría anatómica

*En lo referente a la* **Mejoría Anatómica** *podemos afirmar que el 75.78% de los casos estudiados mejoran.*

*El 24.22% que no mejora anatómicamente está constituido por 39 casos que se distribuyen atendiendo a la patología diagnosticada de la siguiente manera:*

- *Defectos epiteliales post quirúrgicos: 9 ojos*
- *Ojo seco: 20 ojos.*
- *Queratopatía neurotrófica: 4 ojos.*
- *Otras alteraciones del epitelio corneal: 6 ojos.*

**GRÁFICA 8: DISTRIBUCIÓN POR MEJORÍA ANATÓMICA**




*Entre los casos que no mejoran anatómicamente tras la terapia con SA debemos destacar los siguientes casos:*

- *Caso 87 OD que se encuentra dentro del diagnóstico de De-*

*fectos Epiteliales postquirúrgicos, tras varias cirugías perdió por completo la visión y terminó en evisceración.*

*- El caso 82 OI dentro del diagnóstico Defectos Epiteliales postquirúrgicos hizo un rechazo a una segunda queratoplastia que evolucionó a un absceso corneal.*

*- El caso 98 OI que hemos clasificado dentro del grupo diagnóstico Otras alteraciones del epitelio corneal, se trata de un absceso corneal de larga evolución que deriva en un adelgazamiento corneal que empeoró anatómicamente tras la terapia de SA. En este caso se realizó un recubrimiento conjuntival con la finalidad de mantener la estabilidad de la córnea y evitar la perforación.*

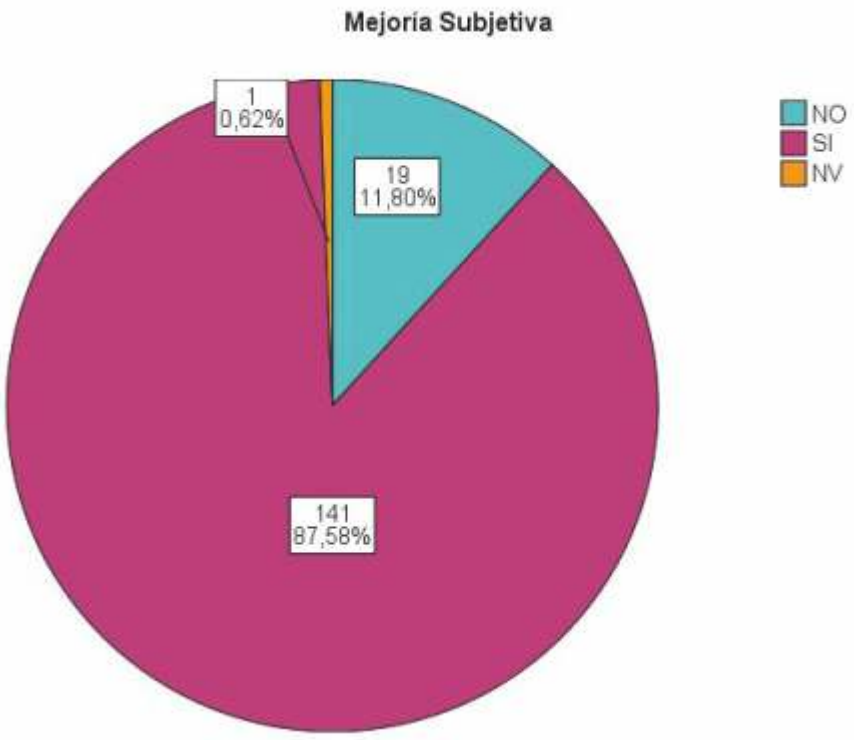
*- El caso 107 OI clasificado en también en el grupo Otras alteraciones del epitelio corneal se trata de una úlcera corneal profunda secundaria a un absceso corneal que no mejoró con la aplicación de la terapia con SA y terminó con un recubrimiento conjuntival fracasado.*

*Los demás casos pese a no mejorar anatómicamente no derivaron en ningún tipo de cirugía y de los 39 casos, 7 mantuvieron la terapia de forma indefinida entre ellos el caso 82 OI.*

### 5.1.6. Análisis de casos en términos de mejoría subjetiva

*En lo que respecta a la mejoría subjetiva encontramos que en el 87.58% de los casos sienten que se encuentran mejor en términos de confort. Un 11.8% no reconoce encontrar mejoría y tenemos un caso no valorable, el caso 105 OI del que no podemos inferir si subjetivamente se encuentra mejor o peor por la incapacidad del paciente para comunicarse.*

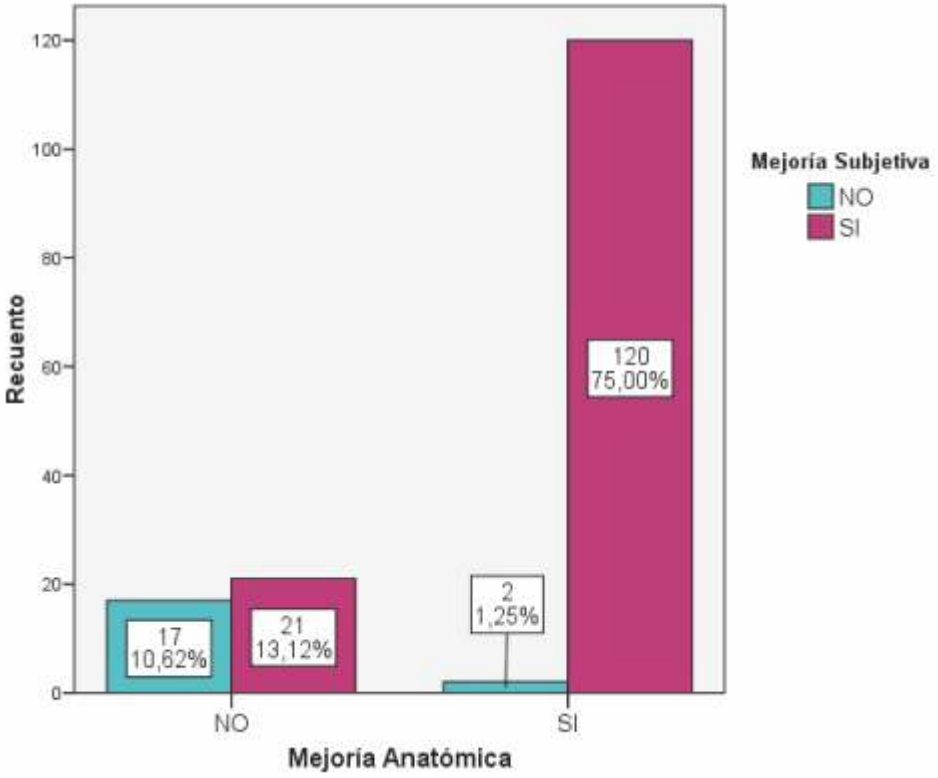
**GRÁFICA 9: DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR MEJORÍA SUBJETIVA**



### 5.1.7. Relación entre mejoría anatómica y mejoría subjetiva

*En la siguiente gráfica (10) analizamos la relación entre la mejoría anatómica y la mejoría subjetiva de los 160 casos valorables. Se detecta una asociación significativa entre la mejoría anatómica y la subjetiva (p-valor < 0.001). De los 122 pacientes que tiene mejoría anatómica, 120 indican que sienten la mejoría.*

**GRÁFICA 10: DISTRIBUCIÓN DE CASOS EN RELACIÓN A LA MEJORÍA ANATÓMICA Y A LA MEJORÍA SUBJETIVA**




*En la gráfica 10 observamos que existen 2 casos que no encuentran mejoría subjetiva a pesar de tener mejoría anatómica. Ambos están englobados en el grupo diagnóstico de queratopatía neurotrófica.*

- *El caso 3 OI con antecedentes patológicos de polineuropatía asociada a diabetes mellitus con cirugías previas al tratamiento con SA de tarsorrafia y recubrimiento conjuntival, tiene una úlcera trófica corneal que ha mejorado anatómicamente tras la aplicación*

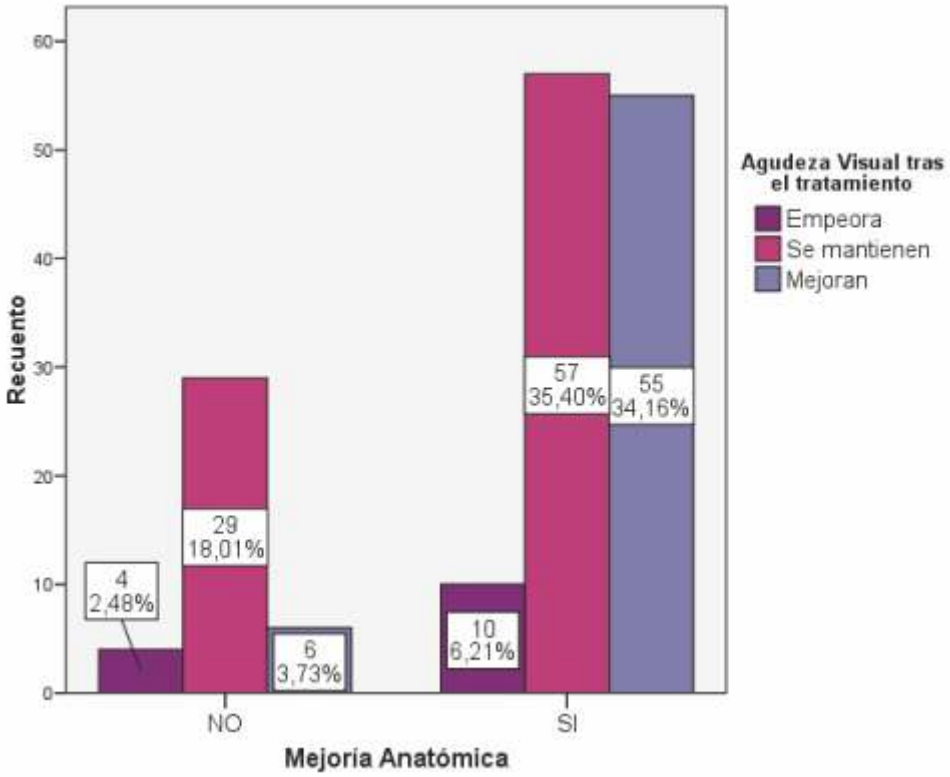
*del SA asociado al tratamiento estándar, no ha empeorado en términos de agudeza visual aunque esta es muy limitada pues sólo cuenta dedos (CD) pero el paciente siente que no ha mejorado en términos de confort. En este caso se ha mantenido de manera indefinida la terapia pues se considera que beneficia al paciente.*

*- El caso 45 OI se trata de una úlcera corneal neurotrófica asociada a polineuropatía y otras complicaciones metadiabéticas. En este caso se utilizó el SA durante 190 días consiguiendo tanto la mejoría anatómica como la mejoría de la agudeza visual que pasó de contar dedos a ver 0.63. Aun así, el paciente no sentía encontrarse mejor en términos de confort.*

### 5.1.8. Relación entre mejoría anatómica y agudeza visual tras la terapia con SA

*La Gráfica 11 relaciona la mejoría anatómica de la superficie ocular del paciente con la AV registrada post tratamiento con SA. Existe una asociación significativa entre la Mejoría Anatómica y la Agudeza Visual tras el tratamiento (p-valor < 0.004). Los pacientes que mejoran anatómicamente y también mejoran su AV son 55, se mantienen igual 57 y empeoran su AV 10.*

**GRÁFICA 11: RELACIÓN ENTRE MEJORÍA ANATÓMICA Y AGUDEZA VISUAL TRAS EL TRATAMIENTO CON SA**




*Dentro del grupo que no mejora anatómicamente tenemos 6 casos que sí mejoran su AV. A continuación analizaremos estos casos:*

- *Los casos 6 OD, el 40 OD y el 100 OD/OI están clasificados en el grupo diagnóstico de ojo seco. En estos pacientes la mejoría de la AV se produce por la mejoría de la refracción al restablecerse la*

*humidificación de la superficie ocular a pesar de que la patología ocular no mejora.*

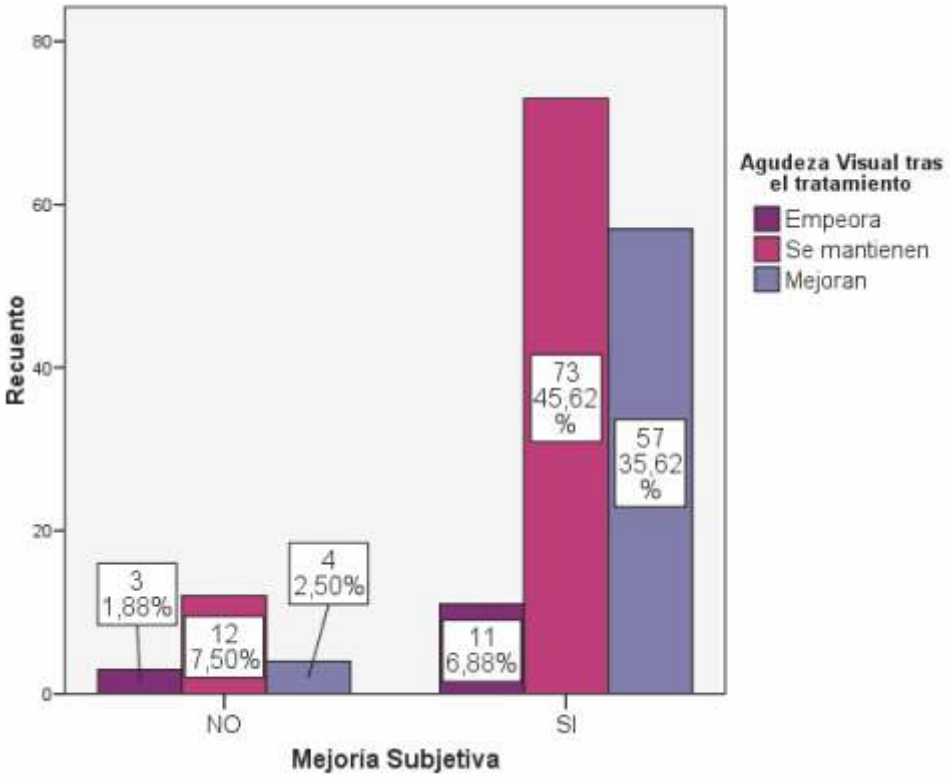
*- En el caso 43 OD que se trata de un Defecto Epitelial post cirugía de vítreo-retina, la mejoría de la AV se debe a la mejoría de la patología retiniana de base aunque se mantenga el deterioro de la superficie ocular.*

*- El caso 92 OI se trata de una queratopatía neurotrófica producida por la complicación de una queratitis herpética. En este caso no hay mejoría anatómica de la lesión neurotrófica pero si de la AV y de la mejoría subjetiva del paciente, esto se debe a la función lubricante del SA que al igual que en el caso del ojo seco aumenta la refracción al mejorar la película lagrimal.*

### 5.1.9. Relación entre mejoría subjetiva y la agudeza visual tras la terapia con SA

*En la siguiente gráfica analizamos la relación entre Mejoría Subjetiva y la Agudeza Visual tras el tratamiento. Esta relación se establece para 160 casos excluyendo el caso 105 OI que es no valorable. Podemos inferir que no existe una asociación significativa entre la Mejoría Subjetiva y la Agudeza Visual tras el tratamiento (p-valor < 0.194), pero si es interesante resaltar que la mayor parte de los pacientes que mejoran o mantienen su AV también refieren mejoría subjetiva. Por otro lado podemos destacar que existen 11 casos que tras el tratamiento empeoran su AV, perdiendo calidad visual, pero aun así notan mejoría en términos de confort.*

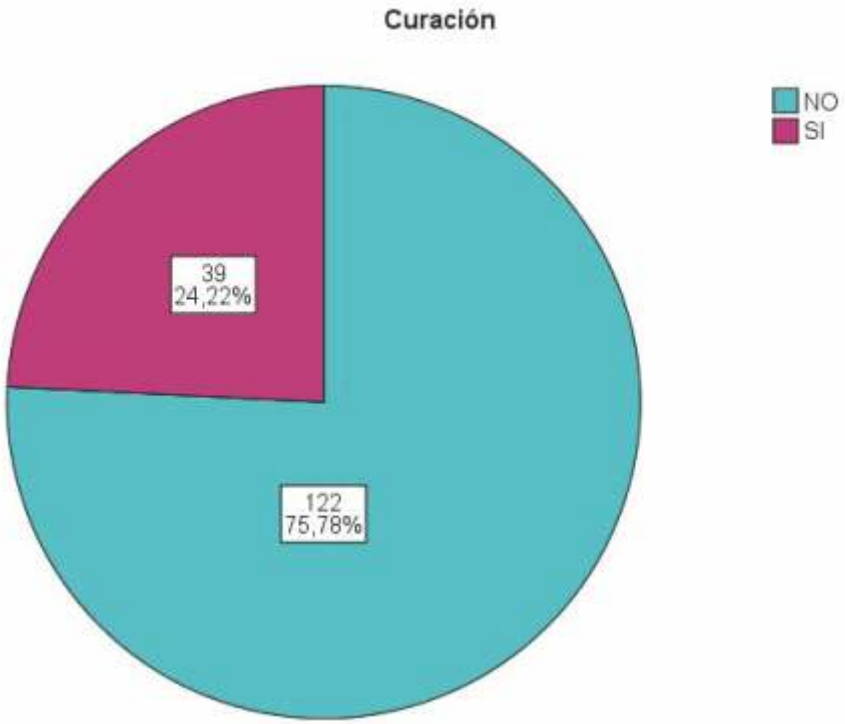
**GRAFICA 12: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN LA MEJORÍA SUBJETIVA Y LA AGUDEZA VISUAL TRAS EL TRATAMIENTO CON SA**



### 5.1.10. Distribución de pacientes en términos de curación/no curación

*En lo que respecta a la curación total (entendida como cicatrización completa de las lesiones) de los pacientes que se tratan con SA observamos que de los 161 pacientes estudiados se curan anatómicamente 39. El resto mantiene sus lesiones de manera crónica.*

**GRÁFICO 13: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTE POR CURACIÓN**



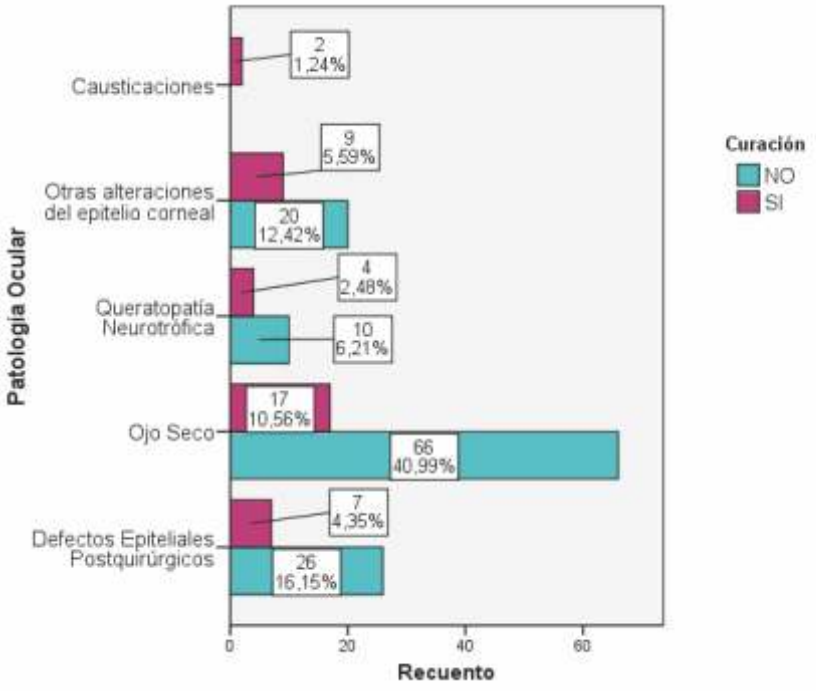
### 5.1.11. Relación entre patología ocular y curación

*En la siguiente gráfica (14) podemos observar la distribución de pacientes que se curan o no se curan en cada uno de los grupos diagnósticos estudiados. La curación no está asociada a la Patología Ocular (p-valor = 0.094) no existe relación significativa. Algunos grupos patológicos tienen un número de casos muy pequeño y es imposible hacer una comparativa. Pero por otra parte, esta gráfica nos permite hacernos una idea de cómo han evolucionado los pacientes de la muestra estudiada.*

*Tabla 8. Frecuencia de casos curados por patología ocular.*

| *Patología* | *Número Total de casos / Casos curados* |
|---|---|
| *Causticaciones* | *2/2* |
| *Otras alteraciones del Epitelio Corneal* | *29/9* |
| *Queratopatía neurotrófica* | *14/4* |
| *Ojo seco* | *83/17* |
| *D.E. postquirúrgicos* | *33/7* |

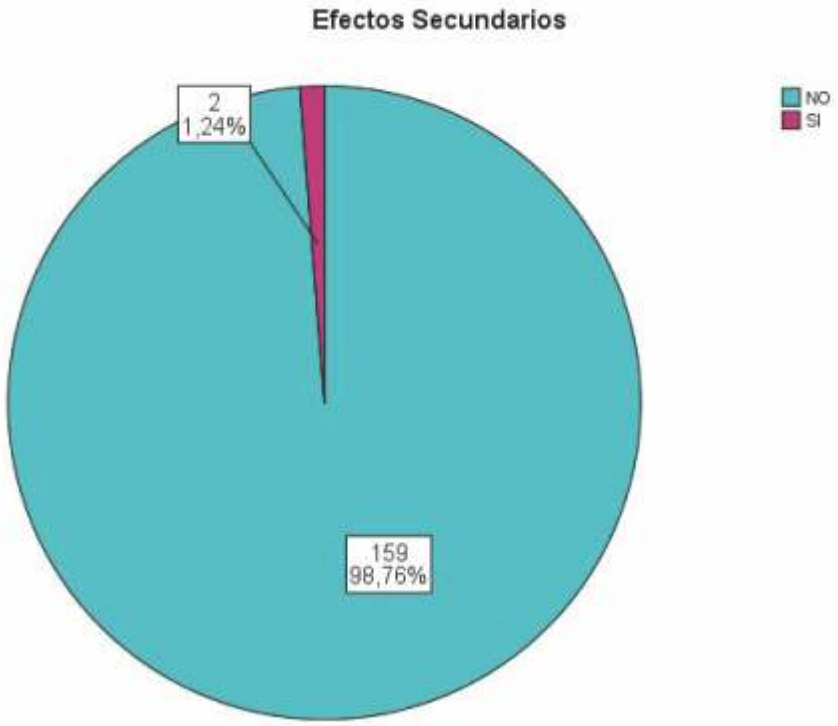
**GRÁFICO 14: RELACIÓN CURACIÓN POR GRUPOS PATOLÓGICOS**



### 5.1.12. Frecuencia de casos con efectos secundarios

*Durante el intervalo de tiempo en el que se analizó a los pacientes en tratamiento con SA solo se detectó un caso de intolerancia al tratamiento. El caso 97 OD/OI con diagnóstico de Defectos Epitelial post cirugía de Glaucoma cuyo tratamiento duró pocas semanas por ser mal tolerado por el paciente.*

**GRAFICO 15: DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR EFECTOS SECUNDARIOS**



### 5.1.13. Duración del tratamiento

*El tiempo medio de duración del tratamiento es de 332.78 días (± 360.05 días), siendo el tiempo mínimo de 65 días y el máximo de 2430 días. La mediana es de 190 días.*

*Tabla 9: Duración del Tratamiento (Días)*

| | | |
|---|---|---|
| *N* | *Válidos* | *161* |
| | *Perdidos* | *0* |
| *Media* | | *333,01* |
| *Mediana* | | *190* |
| *Moda* | | *90* |
| *Desv. típ.* | | *358,94* |
| *Mínimo* | | *65* |
| *Máximo* | | *2430* |

#### 5.1.13.1. Relación entre el grupo patológico y número de días de tratamiento

*Podemos afirmar que no existe una relación significativa entre el grupo patológico y el número de días de tratamiento (Grafica 16 y Tabla 9). Debemos considerar que todos los grupos se componen de casos de evolución tórpida que se prolongan en el tiempo y que no responden a la terapia convencional. Por lo tanto destacamos que el número de días de tratamiento no varía mucho entre las diferentes patologías. Pero en nuestro caso podemos decir que el ojo seco es el que tiene mayor frecuencia de tratamientos prolongados. Y las causticaciones las que menos días de tratamiento requieren.*

## GRAFICA 16: DIAGRAMA DE CAJAS DE LA RELACIÓN ENTRE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y LA PATOLOGÍA OCULAR

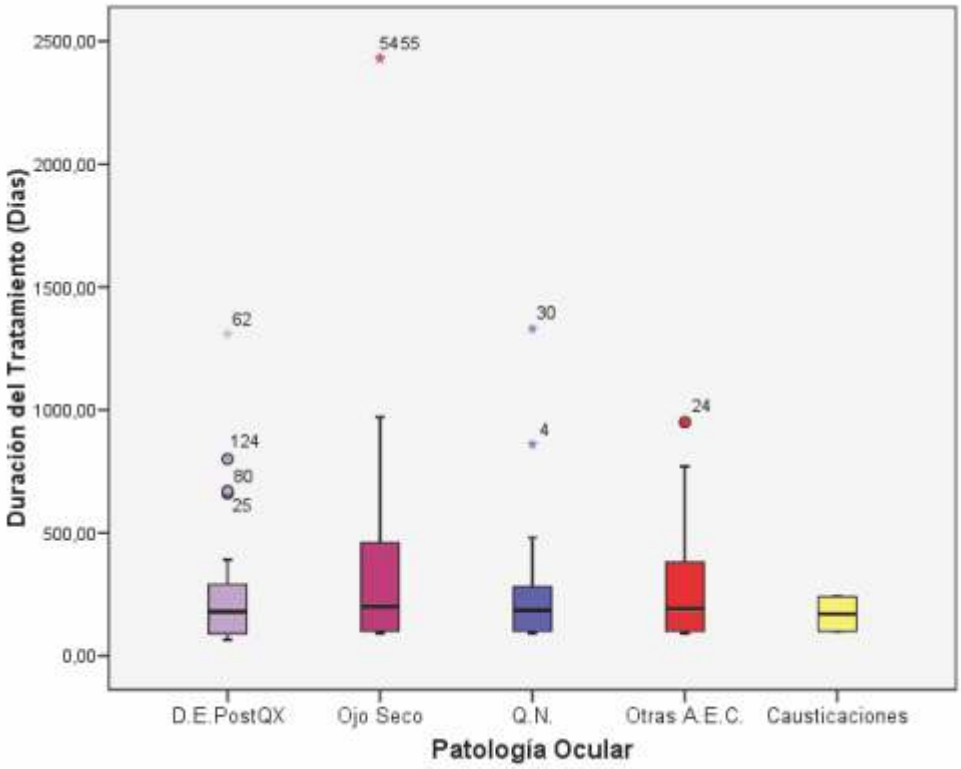


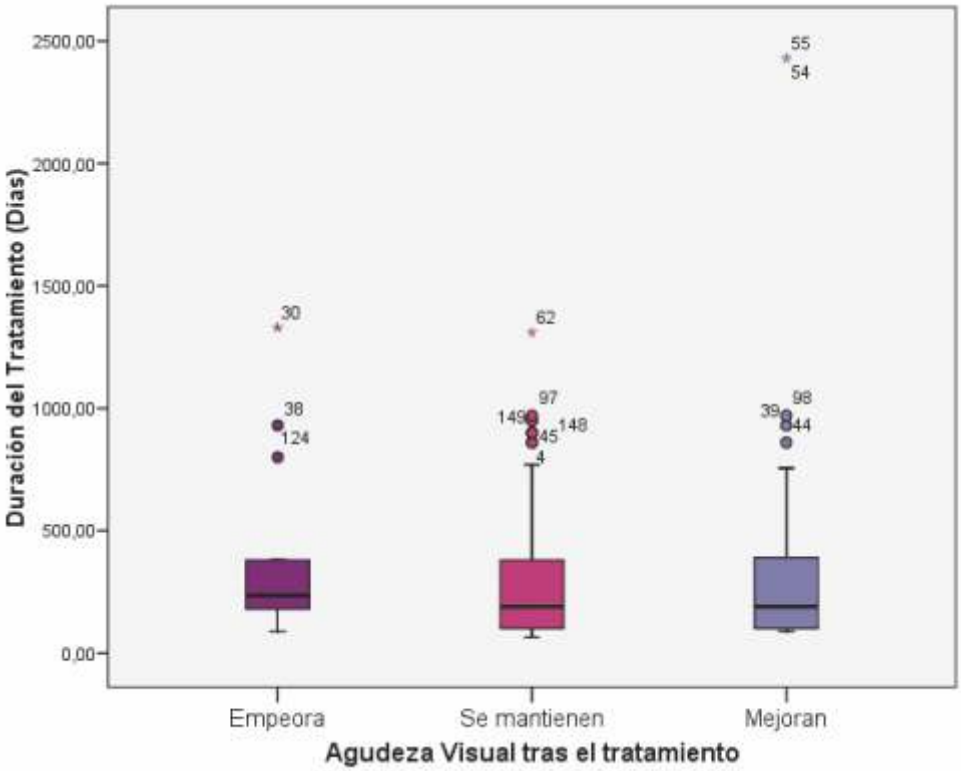

*Tabla 10: Relación estadística del tratamiento en días con la patología ocular.*

| | Duración del Tratamiento (Días) | | |
|---|---|---|---|
| Patología Ocular | Defectos Epiteliales Postquirúrgicos | Media | 257,42 |
| | | Mediana | 180 |
| | | Desviación típica | 263,19 |
| | | Mínimo | 65 |
| | | Máximo | 1310 |
| | Ojo Seco | Media | 381,22 |
| | | Mediana | 200 |
| | | Desviación típica | 425,15 |
| | | Mínimo | 90 |
| | | Máximo | 2430 |
| | Queratopatía Neurotrófica | Media | 316,43 |
| | | Mediana | 185 |
| | | Desviación típica | 358,38 |
| | | Mínimo | 90 |
| | | Máximo | 1330 |
| | Otras alteraciones del epitelio corneal | Media | 300,69 |
| | | Mediana | 190 |
| | | Desviación típica | 239,70 |
| | | Mínimo | 90 |
| | | Máximo | 950 |
| | Causticaciones | Media | 170 |
| | | Mediana | 170 |
| | | Desviación típica | 98,99 |
| | | Mínimo | 100 |
| | | Máximo | 240 |
| | | | |

### 5.1.13.2. Relación de la evolución de la Agudeza visual tras la terapia con la duración en días del tratamiento

*No hay diferencia significativa en la duración del tratamiento entre los tres grupos de Agudeza Visual tras el tratamiento (p-valor =0.804)*

**GRÁFICO 17: DIAGRAMA DE CAJAS DE LA RELACIÓN ENTRE DURACIÓN DEL TRATAMIENTO EN DÍAS Y LA AGUDEZA VISUAL TRAS EL TRATAMIENTO CON SA**




*Como se observa en la gráfica y en la siguiente tabla, no existe una amplia diferencia en días de tratamiento entre los pacientes que mejoran, empeoran o mantienen su agudeza visual. En nuestra muestra coincide que aquellos pacientes que empeoran su AV tienen la media y la mediana de días de tratamiento superiores a los que la mantienen y a los que la mejoran. Pero como decíamos anteriormente sin ninguna significancia estadística por ser valores bastante similares.*

*Tabla 11: Relación entre la agudeza visual tras tratamiento con SA y el número de días de tratamiento.*

| Agudeza Visual tras el tratamiento | Duración del Tratamiento (Días) | | |
|---|---|---|---|
| | **Empeora** | Media | **381,43** |
| | | Mediana | 235 |
| | | Desviación típica | 372,23 |
| | | Mínimo | 90 |
| | | Máximo | 1330 |
| | **Se mantienen** | Media | **315,12** |
| | | Mediana | 190 |
| | | Desviación típica | 280,57 |
| | | Mínimo | 65 |
| | | Máximo | 1310 |
| | **Mejoran** | Media | **346,23** |
| | | Mediana | 190 |
| | | Desviación típica | 449,59 |
| | | Mínimo | 90 |
| | | Máximo | 2430 |

### 5.1.13.3. Relación entre días de tratamiento y mejoría anatómica

*No resulta significativa la diferencia entre la duración media de tratamiento en el grupo de pacientes que sí mejoran anatómicamente frente a los que no (p-valor=0,554). Los tamaños de muestras de ambos grupos difieren mucho, se contabilizan 39 ojos que no tienen mejoría anatómica frente a 122 que sí.*

**GRÁFICO 18: DIAGRAMA DE CAJAS DE LA RELACIÓN ENTRE LA MEJORÍA ANATÓMICA Y LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO EN DÍAS**

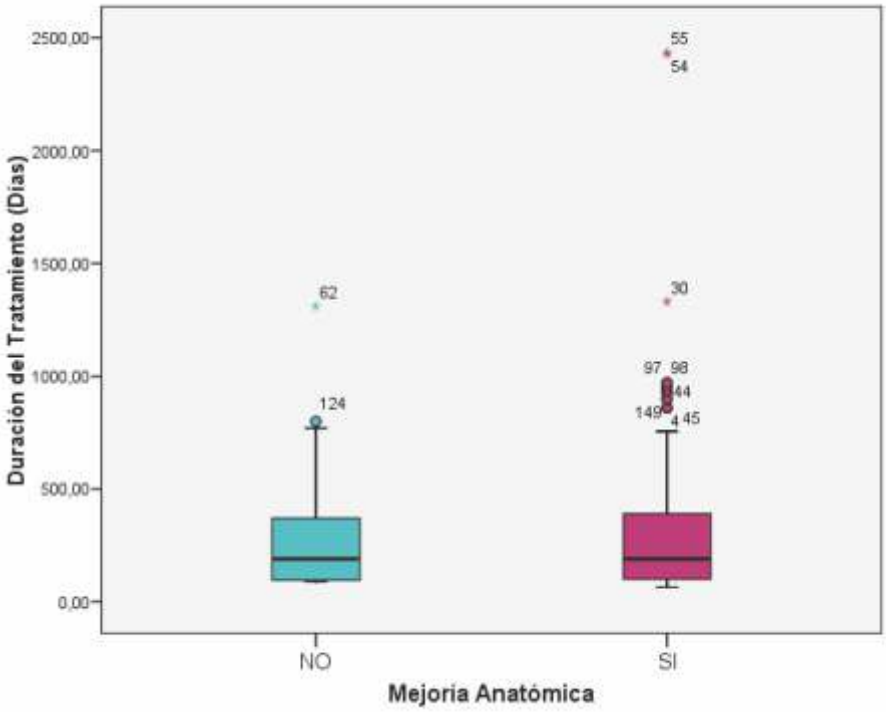



*Tabla 12: Relación entre la mejoría anatómica y la duración del tratamiento en días.*

| | | Duración del Tratamiento (Días) | |
|---|---|---|---|
| Mejoría Anatómica | NO (39) | Media | 305,90 |
| | | Mediana | 190 |
| | | Desviación típica | 282,86 |
| | | Mínimo | 90 |
| | | Máximo | 1310 |
| | SI (122) | Media | 341,68 |
| | | Mediana | 190 |
| | | Desviación típica | 380,68 |
| | | Mínimo | 65 |
| | | Máximo | 2430 |

### 5.1.13.4. Relación entre días de tratamiento y curación

*No resulta significativa la discrepancia de la duración media de tratamiento entre el grupo de pacientes que sí se curan frente a los que no (p-valor=0,345). Los tamaños de muestras de ambos grupos difieren mucho, se contabilizan 39 ojos que sí se curan, frente a 122 que no.*

**GRÁFICA 19: DIAGRAMA DE CAJAS DE LA RELACIÓN ENTRE LA CURACIÓN COMPLETA Y LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO EN DÍAS**

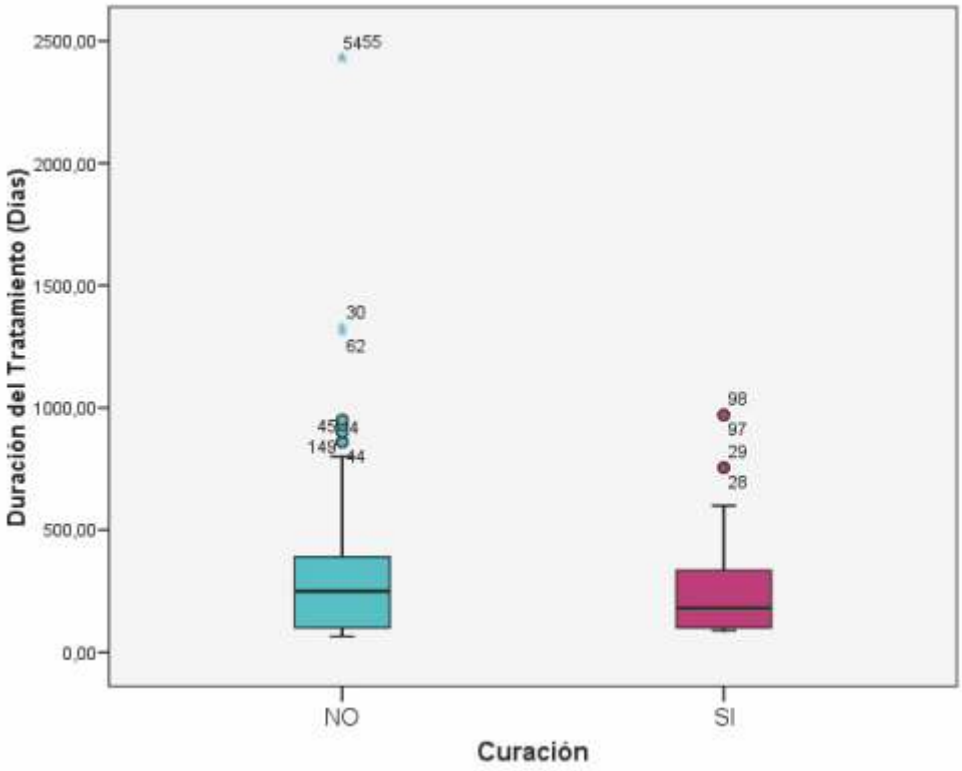



*Tabla 13: Relación entre la curación y la duración del tratamiento en días.*

| | | Duración del Tratamiento (Días) | |
|---|---|---|---|
| Curación | NO (122) | Media | 354,63 |
| | | Mediana | 250 |
| | | Desviación típica | 386,96 |
| | | Mínimo | 65 |
| | | Máximo | 2430 |
| | SI (39) | Media | 265,38 |
| | | Mediana | 180 |
| | | Desviación típica | 243,87 |
| | | Mínimo | 90 |
| | | Máximo | 970 |

*En la tabla 13 podemos destacar como información interesante que los pacientes que se curan tiene una media y mediana inferior de tratamiento frente a aquellos que no se curan. Pero no existe relación significativa por ser muestras con grandes diferencias en número de casos.*

# 6. DISCUSIÓN

## 6.1. PRINCIPALES LIMITACIONES PARA REALIZAR EL ESTUDIO

*Los efectos de SA sobre la superficie ocular vienen determinados por sus numerosas propiedades biológicas. Como se ha expresado anteriormente, presenta características muy similares a la lágrima en cuanto a pH y osmolaridad, además de contener abundantes factores de crecimiento, factores neurotróficos y moléculas con acción antibacteriana que determinan que el SA no sólo humidifica el ojo sino que aporta factores nutricionales y de crecimiento necesarios para mantener la regeneración corneal. El problema deriva en que no se conocen cuáles son los factores más beneficiosos del SA, ni cuál es la concentración óptima de estos. En este sentido existen multitud de trabajos publicados que demuestran los posibles efectos beneficiosos del suero, pero no hay en la bibliografía ningún trabajo con una muestra potente que estadísticamente lo confirme. Esto hace que la mayoría de los profesionales que prescriben esta terapia lo hagan de manera empírica.*

*La variabilidad en cuanto a la preparación del suero y la heterogeneidad de los pacientes tratados en los diferentes trabajos hace muy difícil comparar los efectos clínicos del SA y mucho menos establecer un protocolo que determine las indicaciones de uso dejando al profesional decidir sobre su utilización a criterio propio. Así, en algunas patologías donde existe una ausencia de factores epiteliotróficos (queratitis sicca, defectos epiteliales persistentes o úlceras*

*corneales) se han obtenidos los mejores resultados (41,51). Pero por otra parte, otros autores no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con SA y otras terapias convencionales como lágrimas artificiales o el Suero Salino Balanceado (BSS) (75,76). Tananuvat et al. (75) aunque no encuentran diferencias estadísticamente significativas con respecto a la lágrima, afirma que el grupo tratado con SA tiende a la mejoría de signos y síntomas, incluyendo la citología de impresión.*

*Noble et al. determinan que en la mayoría de los estudios la terapia con SA supera a la terapia sustitutiva con lágrimas artificiales (73) encontrando mejoría significativa en la citología de impresión pero no en el test de Schirmer, Rosa de Bengala o test de aclaramiento. Y Wang, en sus trabajos realizados en cultivos de células epiteliales, expone que el SA preserva la integridad de las membranas celulares y aumentan los niveles de ATP intracelular, ambos considerados índices de viabilidad celular (77), más que las lágrimas artificiales (78). En cambio autores como Kojima o Lee (96,112) en sus trabajos al comparar el SA con lágrimas libres de conservantes, aprecian una mejoría clínica subjetiva mayor y un mejor resultado en las exploraciones con rosa de bengala y fluoresceína.*

*Pese a que en los últimos años se ha incrementado el número de trabajos sobre el tratamiento con SA, la mayoría de los profesionales lo han usado y lo usan de forma empírica como tratamiento de rescate cuando las terapias convencionales no son suficientes. En estos trabajos se expresa la eficacia del uso del SA en diferentes patologías oftalmológicas obteniendo los mejores resultados en el Síndrome de ojo seco y en los defectos epiteliales persistentes (DEP).*

*En relación al ojo seco, casi todos los autores coinciden en que se produce una mejoría subjetiva considerable tras 48 horas de iniciar el tratamiento. Tsubota et al. encuentran un mejoría rápida de los síntomas y de las tinciones con*

*rosa de bengala, fluoresceína y test de Schirmer, y un empeoramiento progresivo de estos unas 4 semanas después de suspender la aplicación (44). En el caso del ojo seco se ha especulado con la posibilidad de que los efectos sean dosis dependientes, pues se han encontrado mejores resultados en pautas de dosificación de 8 veces al día frente a 4 veces al día.*

*En lo que respecta a la concentración y dosificación más adecuada de SA para las distintas patologías oculares, no existen estudios determinantes. Encontramos en la bibliografía trabajos que demuestran que una mayor concentración puede ser más eficaz en la resolución clínica como lo demuestran Poom et al. (78). Pero por otra parte, otros autores como Jeng et al. afirman que no se puede demostrar la superioridad el SA al 50% sobre la disolución al 20% (129).*

*Al hacer una revisión bibliográfica encontramos gran variabilidad sobre la metodología de la preparación, almacenaje y dispensación del colirio de SA. La mayoría de los autores coinciden en la necesidad de unificar criterios mediante estudios randomizados y multicéntricos para optimizar los resultados obtenidos con esta terapia (86). En la tabla 1 se muestran las variaciones encontradas en la literatura referentes a las distintas fases de la preparación y aplicación de SA y en la tabla 2 se resumen las diferencias en la elaboración y dispensación del SA en diferentes publicaciones (41).*

**TABLA 1. VARIACIONES EN LAS DISTINTAS FASES DE ELABORACIÓN, DISPENSACIÓN Y ALMACENAJE DEL SUERO AUTÓLOGO. ADAPTADO DE GEERLING et al. (41)**

| Fase de elaboración | Variaciones en artículos publicados |
|---|---|
| *Fase de coagulación* | *0-2 días* |
| *Fuerza de centrifugación* | *1.500-5.000 rpm (300-4.000 g)* |
| *Tiempo de centrifugación* | *5-20 minutos* |
| *Dilución* | *20%, 33%, 50% o 100%* |
| *Diluyente* | *SF, BSS* |
| *Antibióticos* | *Colirio de cloranfenicol* |
| *Envases* | *1-10 ml en jeringas de insulina o envases adaptados para uso oftálmico* |
| *Almacenamiento* | *-20° a +4° C* |
| *Posología* | *1 gota/hora a 1 gota/8 horas* |

*rpm: revoluciones por minuto; g: fuerza "g" de centrifugación; SF: Suero Fisiológico; BSS: Solución Salina Balanceada.*

**TABLA 2. DIFERENCIAS EN CUANTO A METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN Y DISPENSACIÓN DEL SA EN DIFERENTES PUBLICACIONES. ADAPTADO DE GEERLING et al. (41)**

| Autor | Año publicación | Concentración | Centrifugación rpm/g/min | Tiempo de coagulación | Frecuencia de instilación |
|---|---|---|---|---|---|
| *Fox* | *1984* | *33%* | *500 g/10* | *-* | *2h* |
| *Tsubora* | *1999* | *20%* | *1.500 rpm/5* | *-* | *6-10h* |
| *Rocha* | *2000* | *33%* | *500 g/10* | *-* | *1h* |
| *Poon* | *2001* | *50-100%* | *4.000 rpm/10* | *2h* | *3h* |
| *Tananuvat* | *2001* | *20%* | *4.200 rpm/15* | *-* | *4h* |
| *Takamura* | *2002* | *20%* | *3.000 rpm/10* | *-* | *3-6h* |
| *Ogawa* | *2003* | *20%* | *3.000 rpm/5* | *-* | *2h* |
| *De souza* | *2001* | *100%* | *-* | *-* | *1h* |
| *García* | *2003* | *20%* | *5.000 rpm/10* | *-* | *2h* |
| *B. Castillo* | *2002* | *20%* | *1.500 rpm/5* | *-* | *8h* |
| *Goto* | *2001* | *20%* | *1.500 rpm/5* | *-* | *2h* |
| *Etchabrry* | *2007* | *20%* | *1.500 rpm/8* | *-* | *-* |
| *Solórzano* | *2008* | *20%* | *3.000 rpm/10* | *-* | *-* |
| *López García* | *2007/8* | *20%* | *3.000 rpm/10* | *2h* | *4h* |

*rpm: revoluciones por minuto; g: fuerza "g" de centrifugación; "-" dato no referido.*

*En nuestro hospital el colirio se prepara al 20% y se centrifuga la muestra de sangre a 3.000 r.p.m. Las extracciones de sangre se hacen normalmente cada 90 días, tiempo de duración de la preparación haciendo un recambio de colirio tras 5 días de la apertura para evitar la contaminación en la manipulación por parte del paciente y la degradación del producto que podría llegar a ser nocivo para la superficie ocular (hidrólisis de proteínas). En este sentido autores como Bradley o McLennan recomienden envases diarios (128,130) y este último afirma que el preparado es estable hasta 6 meses, entre -15 y -20°C, en el congelador.*

*En cuanto a la instilación ocular la bibliografía varía desde la aplicación horaria hasta tres veces al día. En nuestro servicio el número de aplicaciones varía según la patología del paciente y el criterio del oftalmólogo prescriptor. Aquí encontramos otra limitación ya que todos los pacientes, aunque utilizan el suero con la misma concentración, al 20%, no lo hacen con la misma frecuencia diaria.*

*En lo que respecta a la concentración del SA, la utilización del autosuero al 20% es completamente empírica. En cultivos in vitro no se encuentran diferencias significativas en la migración de las células epiteliales entre preparados al 10 o al 20% (37). Sin embargo, Harloff et al. (119) refieren una relación dosis dependiente entre la proliferación, migración y diferenciación de las células epiteliales en cultivos y la concentración del SA, recomendando aumentar la concentración del preparado o utilizarlo sin diluir en casos que no respondan a concentraciones al 20%. También afirman que los pacientes que padecen enfermedades autoinmunes o están sometidos a terapia inmunosupresora presentan una menor concentración de FC existiendo diferencias estadísticamente significativas para el TGF-β y la fibronectina. Bradley, por el contrario, no encuentra esa diferencia al estudiar la concentración de FC en el SA de pacientes con ojo seco y personas sanas (128).*

*Parece que una menor dilución del SA, al tener mayor concentración de FC, tendría más efectos sobre la superficie ocular, por lo que algunos autores utilizan concentraciones superiores al 20%. Así, Poom et al. utilizan concentraciones al 50 y 100% (60). En nuestro servicio se utiliza la concentración del SA del 20% de forma estandarizada y para todas las patologías hasta ahora incluidas en esta terapia.*

*Otro aspecto a tener en cuenta es la posible infección ocular por contaminación del SA al ser manipulado por el paciente. Como decíamos en líneas anteriores el SA no lleva conservantes y es un caldo de cultivo ideal para los microrganismo. Esto se soluciona intuyendo de forma adecuada a los pacientes y familiares que intervengan en la manipulación del autosuero.*

*En nuestro trabajo de revisión de historias clínicas (no informatizadas) de los pacientes en tratamiento con SA en los últimos tres años no encontramos ningún paciente que tuviera un sobreinfección asociada a la manipulación del colirio, bien es cierto que muchos de los pacientes que siguen esta terapia lo hacen como tratamiento coadyuvante de la terapia estándar que en la mayoría de los casos tienen colirios antibióticos para evitar la sobreinfección de la lesión ocular.*

*Por otra parte, en lo referente al efecto tóxico de la terapia en los pacientes en terapia de SA, Fox (36) describe el efecto tóxico del SA al 100% en un paciente con defecto epitelial persistente que consistía en depósitos de inmunoglobulinas a nivel corneal detectados a las 24h de comenzar el tratamiento. Se ha descrito que puede existir alguna relación entre el factor reumatoide y otros antígenos que al unirse con los anticuerpos presentes en el SA podrían causar depósitos por inmunocomplejos generando una respuesta inflamatoria (131). En nuestro estudio sólo un paciente de los 107 estudiados tuvo una intolerancia al*

*tratamiento asociada síntomas de disconfort. En este caso el paciente no padecía patología autoinmune ni presentó los depósitos corneales descritos por Fox.*

## 6.2. DISCUSIÓN

*En nuestro trabajo de revisión de historias clínicas hemos analizado la evolución de 107 pacientes tratados con SA, 54 de ellos con patología bilateral, haciendo un total de 161 ojos/casos con patología de la superficie ocular en tratamiento con autosuero.*

*En líneas generales la evolución de estos pacientes ha sido buena obteniendo mejoría anatómica en el 75,78% de los pacientes incluidos, mejoría subjetiva en el 87% de los pacientes y en lo que respecta a la AV tras el tratamiento, el 91.2% de los pacientes no empeoraron (37.88% mejoraron y 53.41% mantuvieron la misma AV que al inicio del tratamiento). En este caso coincidimos con la mayoría de los trabajos publicados que resaltan que el SA mejora la calidad de vida, disminuye las molestias, mejora la visión y da un mayor confort y bienestar siendo muy bien tolerado por los pacientes (83). Varios autores destacan dichos efectos del SA en patologías como los Defectos epiteliales persistentes (DEP) (60, 51), Queratitis Sicca/síndrome de Sjögren (incluso en casos de ojo seco severo) (44) y en queratopatía neurotrófica (84).*

*Por otra parte, no existen en la bibliografía estudios comparativos actuales (con diversidad patológica), entre la terapia convencional y la terapia con suero autólogo pues tenemos multitud de trabajos que afirman que el SA aporta factores que mejoran la cicatrización con lo que sería poco ético no utilizarlo en pacientes que se pueden beneficiar de la terapia en interés de una investigación. (Los estudios comparativos encontrados usan la terapia exclusivamente para el*

*ojo seco secundario a Síndrome de Sjögren (73, 91,101)).*

*Existe un estudio cuasiexperimental con un grupo control histórico en el que se obtuvieron buenos resultados al analizar las complicaciones antes y después de la utilización del SA frente a las obtenidas con el tratamiento estándar en diversas patologías. González Gallardo (132) resalta que el uso de SA reduce el riesgo de que una patología corneal severa acabe en enucleación en casi un 50% y por cada 3 ojos tratados con SA se evita una cirugía reconstructiva (trasplante de membrana amniótica, queratoplastia, tarsorrafia o recubrimiento corneal). En nuestro estudio, de los 161 casos analizados, hubo un caso de evisceración, dos casos de recubrimiento conjuntival, un caso de tarsorrafia y un caso que precisó una queratoplastia durante la utilización de la terapia de SA. En total 5 casos de 161 precisaron algún tipo de cirugía reparadora o evisceración.*

*La indicación para la evisceración y/o enucleación es un ojo ciego doloroso. El hecho de que el SA reduzca la necesidad de esta técnica se explica porque aporta al ojo los factores regenerativos necesarios para la cicatrización de lesiones reduciendo el riesgo de perforaciones y/o endoftalmitis y la consecuente pérdida del ojo. De igual modo, la cirugía reparadora se hace menos necesaria y cuando se realiza, la llegada de factores tróficos que aporta el SA favorece al cierre definitivo de la úlcera (133).*

*En nuestra muestra de pacientes en tratamiento con SA no hubo ningún caso de perforación por evolución de la lesión corneal. Al contrario tuvimos 39 casos donde se produjo regeneración tisular completa obteniendo la curación de la patología ocular. Y de los 161 casos estudiados consiguieron mejoría anatómica y por lo tanto, mayor estabilidad corneal, 122 pacientes del total.*

*En el caso del ojo seco aunque se consiguiera la cicatrización de las lesiones*

*producidas por la alteración de la película lagrimal no podemos considerarlo curación completa pues es una patología crónica que recidiva con alta frecuencia por lo que en este grupo de pacientes se mantiene la terapia de SA de forma indefinida. Tsubota describe este hecho en su estudio en el que se expone que a las 4 semanas de retirar el tratamiento en pacientes con ojo seco las lesiones recurren (44).*

*En lo que respecta a la mejoría funcional de los pacientes en nuestro estudio observamos que tras la terapia de SA, en la gran mayoría de los casos, se mantiene la misma AV (86 casos) o se mejora (61 casos) siendo un porcentaje bajo el 8.69% (14 casos) los que empeoraron tras el tratamiento. Además encontramos una asociación significativa entre los pacientes que mejoraron anatómicamente y los que mejoraron su AV. La estabilidad de la superficie corneal asociada a la mejoría de la AV define la efectividad del tratamiento (134).*

*En nuestro estudio observamos la evolución de 33 ojos que incluimos en el grupo diagnóstico Defectos Epiteliales postquirúrgicos. Estas son lesiones en la superficie ocular producidas por la agresión del epitelio corneal por el propio acto quirúrgico. En este grupo debemos destacar que muchos de los pacientes sometidos a determinadas cirugías como las vítreo-retinianas o a queratoplastias ya presentaban problemas de base en la superficie ocular o sufren enfermedades sistémicas como diabetes y mayor riesgo de infección. La curación en este tipo de pacientes con un gran deterioro de la superficie corneal es muy difícil por lo que a través de la terapia de SA se pretende dar estabilidad a la córnea (mediante la acción de los factores epiteliotróficos del SA) y evitar la degeneración corneal que deriva en abscesos corneales y en la perforación. En los casos que hemos analizado, si bien aparece un porcentaje escaso de ojos que se curan completamente (7 casos), la gran mayoría (29 casos) tienen*

*mejoría anatómica y subjetiva. Sólo un caso deriva en cirugía de evisceración. Huag et al. resaltan la utilización del SA en este tipo de patología post cirugía y actualmente usan el SA precozmente cuando no se objetiva mejoría tras una semana de tratamiento convencional (99). En algunos tipos de cirugía como la de cataratas puede haber lesión de las capas de fibras nerviosas de la córnea necesarias para la producción de lágrimas lo que explica la frecuencia de síntomas de ojo seco tras este tipo de cirugía. En estos casos la indicación del SA es primordial para la perfecta reposición del epitelio corneal.*

*Además de factores epiteliotróficos que promueven la reepitelización, el SA contiene factores neurotróficos que facilitan la regeneración de las terminaciones nerviosas de la córnea tras cualquier agresión. Aunque no existe apenas bibliografía al respecto, Matsumoto et al., en pacientes con queratopatía neurotrófica, refieren que la terapia con SA mejora significativamente la sensibilidad corneal medida con el estesiómetro de Cochet-Bonnet (84).*

*En nuestra revisión observamos que de los 14 casos diagnosticados de Queratopatía neurotrófica 4 se curaron por completo, 11 mejoraron anatómicamente y 10 mejoraron subjetivamente. Mejoría funcional solo tuvieron 5 casos.*

*En la sección de córnea del Gregorio Marañón realizaron un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo de 13 ojos con queratopatía neurotrófica tratados con SA durante 4 meses. 10 de los pacientes presentaban tratamiento concomitante con lágrimas artificiales y colirios antibióticos. En este estudio el 100% de los pacientes mejoró subjetivamente y no se dieron reacciones adversas durante el tratamiento y el 91% de los defectos epiteliales se resolvió. El 77,27% mejoró su AV (102). En este caso obtuvieron muy buenos resultados pero cabe decir que el pronóstico de estas lesiones depende de varios factores como el*

*tamaño y profundidad de la lesión, el grado de hipo/anestesia, la asociación con otras enfermedades que alteran la superficie ocular y la causa de la pérdida de sensibilidad (por ejemplo virus herpes zoster, traumatismos o causticaciones en la infancia).*

# 7. CONCLUSIONES

1. *El objetivo principal de este estudio era constatar la efectividad del SA como terapia coadyuvante de la terapia convencional en el tratamiento de lesiones corneales. El SA se ha utilizado como terapia de rescate para aquellas lesiones que por su evolución tórpida el proceso de cicatrización se demora en el tiempo. Todos los pacientes que se incluyeron en esta terapia padecieron o padecen patologías de la superficie ocular que con el tratamiento convencional basado en lubricantes, pomadas antibióticas, epitelizantes y esteroides no consiguieron mejoría o llegaron a una situación de estancamiento. El elevado número de pacientes con mejoría anotómica y subjetiva en nuestro estudio hacen concluir que la terapia es efectiva.*

2. *El desequilibrio anatómico crónico producido por las lesiones también lleva consigo la alteración de la Unidad Funcional Lagrimal produciéndose una alteración de los procesos homeostáticos que llevan a la reparación natural de la superficie ocular. Al verse alterada la película lagrimal por el proceso inflamatorio quedan afectados aquellos mecanismos metabólicos y antimicrobianos que mantienen la estabilidad de la superficie ocular. Las investigaciones realizadas en los últimos años nos han permitido conocer con más detalle la acción del SA en la superficie ocular y evidencian que el SA tiene efecto trófico y neurotrófico actuando en la dinámica epitelial, favoreciendo los procesos de cicatrización*

*de las lesiones de la superficie ocular, lo que constata la efectividad del autosuero.*

3. *El suero autólogo es un tratamiento bien tolerado por los pacientes que tras su utilización refieren sentir menos molestias, mejor visión y un mayor confort ocular. En nuestro estudio de los 161 ojos analizados llegaron a la curación completa 39 pero consiguieron mejorar anatómicamente 122, el 75.78% de los casos tratados. Por otra parte, consiguieron mejoría subjetiva el 87.58% y mejoría de la función visual el 38.12% de la muestra. Con estos datos y considerando que se trata de pacientes estancados con el tratamiento convencional podemos afirmar que el tratamiento es de gran utilidad pues produce mejorías anatómicas y subjetivas en la mayoría de los pacientes y un porcentaje amplio de curación contemplando el tipo de patología crónica del que se trata.*

4. *Otro de los objetivos de este trabajo era determinar qué tipo de patologías se tratan actualmente en el Servicio de Oftalmología del CHUIMI con la terapia de SA pues no existe ningún protocolo de actuación en lo que respecta a la inclusión de pacientes en la terapia sino que se hace a criterio del oftalmólogo prescriptor.*

   *En nuestro estudio observamos que solamente se tratan procesos crónicos cuya evolución probablemente terminaría en algún tipo de cirugía reparadora. Al analizar la muestra y con fines prácticos decidimos hacer 5 grupos diagnósticos que englobaron la multitud de patologías que actualmente se tratan con esta terapia. Estos son: los defectos epiteliales post quirúrgicos, la queratopatía neurotrófica, el ojo seco, las causticaciones y otras alteraciones del epitelio corneal que abarcaría toda la*

*patología trófica corneal no incluidas en los otros grupos (úlceras traumáticas, abscesos corneales, carcinomas, etc.). Como podemos apreciar no existe ningún criterio patológico para ser incluido en esta terapia salvo padecer una patología crónica de la superficie ocular.*

5. *En el análisis de los casos en tratamiento con SA hemos verificado que el número de cirugías ya sea reparadoras o de evisceración y/o enucleación son muy pocas, contabilizándose 5 casos de los 161 analizados. Esto se explica porque el SA aporta los factores regenerativos que favorecen la cicatrización disminuyendo el riesgo de perforación, endoftalmitis y la consecuente pérdida del globo ocular. Además el SA lubrica el ojo mejorando la película lagrimal y su funcionalidad, con lo que el paciente tiene mayor sensación de confort. Por lo que podemos inferir que la terapia con SA reduce la necesidad de cirugía reparadora o de evisceración /enucleación.*

6. *En lo que respecta a los efectos adversos o colaterales de la terapia por lo general son muy pocos. Al tratarse de un autosuero se elimina el riesgo de alergias y de transmisión de enfermedades infecciosas. En nuestro estudio tuvimos un paciente con intolerancia a la terapia en el que se observó irritación con sensación de disconfort. Por lo demás, no se encontró ningún otro paciente que tuviera descrito en su Historia clínica ningún tipo de efecto colateral.*

7. *Como conclusión final y atendiendo a lo expuesto en la bibliografía podemos inferir que el tratamiento precoz con SA en la patología de la superficie ocular supone la curación en un tiempo menor y mejores re-*

*sultados funcionales con respecto a la AV. Quizá habría que replantearse el uso precoz del SA en vez de utilizarlo cuando fracasan las otras medidas terapéuticas establecidas como estándar (lágrimas, pomadas antibióticas y epitelizantes y la oclusión) antes de que el daño estructural tienda a cronificar la lesión.*

# 8. BIBLIOGRAFÍA

1. *Fine BS, Yanoff M. Ocular Histology. 2nd ed. Hegerstown Harper & Row Oublishers. 1979.*

2. *Holland EJ, Mannis MJ, Ocular Surface Disease. New- York. Springer-Verlag. 2002*

3. *Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, LEE WR. The eye. Basic Sciences in Practice. 2nd ed. WB Saunders. 2002*

4. *Schermer A, Galvin S, SunT. Differatiation-related expresión of major-64k corneal keratin in vivo and inculturesugest limbal 1986*

5. *Barraquer R, De Toledo M, Torres E. Distrofias y Degeneraciones Corneales. Barcelona. Publicaciones médicas Espaxs. 2004 pág 29-40.*

6. *Johnston MC, Noden DMHazelton RD, Coulombre JL, Coulombre AJ: Origins for avian ocular and periocular tissues. Exp Eye Res 1979; 29:27-43*

7. *Klyce SD, Beuerman RW. Structure and function of the cornea. En Kaufman HE, Barton BA, McDonal MB, Waltman SR (eds): The cornea. New York. Churchill Livingstone, 1988; pp.3-54.*

8. *Serrard ES, Ng YL Ther other side of the corneal endothelium. Cornea 1990; 9:48-54.*

9. *Gallagher B, Primary ciliar of the corneal endothelium. Am J Anat 1980; 159:475-484.*

10. *Stern ME, Beuerman RW, Fox RI et al. The pathology of dry eye: The interaction between the ocular surface and lacrimal glands. Cornea 1998; 17:584-9*

11. *Whitcher JP, Srinivasan M, Upahayay MP. Corneal blidness: a global perspective. Bull World Health Organ 2001*

12. *Mackie IA. Neuroparalytic Keratitis. In current ocular therapy, ed.4 Edited by Fraunfelder f, Roy FH Philadelphia; 1995: 506-508.*

13. *Groos EB Jr. Neurotrophic keratitis. In Cornea: foundamentals of cornea and external disease. Edited by Krachmer JHManis MJ, Holland EJ. St Luis; 199:105*

14. *Hyndiuk RA, Kazarian EL, Schultz RO, Seideman S. Neurotrophic corneal ulcers in diabetes mellitus. Arch Ophthalmol 1977;95:2193-6.*

15. *Pavan-Langston D. Viral diseases of the cornea and external eye. In Principles and practice of ophtalmology. Edited by Albert DM, Jacobiec FA. Philadelphia, 1994;140-1.*

16. *Sigelman S, Friedenwalld JS. Mitotic and wound healing activities of*

*the corneal epithelium: effect of sensory denervation. Arch Ophthalmol 1954.*

17. *Cavanagh HD, Pihlaja D, Thoft RA, Dohlman CH. The pathogenesis and treatment of persistent epithelial defects. Trans Am Acad Ophthalmol Otol 1976;81:754-69.(32)*

18. *Cobo ML, Corneal complications of herpes zoster ophthalmicus. Prevention and treatment. Cornea 1988; 7:50-6.*

19. *McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. Ophthalmology 1998;105:1114-9*

20. *Hikichi T, Yoshida A, Fukui Y, et al. Prevalence of dry eye in japanese eye centers. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1995;233:555-8.*

21. *Bjerrum KB, Keratoconjuntivitis sicca and primary Sjögren´s syndrome in a Danish population aged 30-60 years. Acta Ophthalmol Scand 1997; 75: 281-6.*

22. *Rolando M. Ojo seco clasificación. En: Benitez del Castillo JM, Durán de la Colina JA, Rodriguez Ares MT, Superficie ocular. Sociedad española de Oftalmología.2004; p 37-48.*

23. *Fox RI. Epidemiology, pathogenesis, animal model and treatment of Sjögren´s syndrome. Curr Opin Rheumatol 1994; 6: 501-8.*

24. *Sullivan DA, Hann LE, Abduragimov AR, et al. Age and gender-rela-*

*ted influence on the lacrimal gland and tears. Acta Ophthalmol 1990; 68:188-94.*

25. *Rocha FJ, Wickham LA, Pena JD, et al. Influence of gender and the endocrine enviroment on the distribution of androgen receptors in the lacrimal gland. J Steroid Biochen Mol Biochem Mol Biol 1993; 46: 737-49.*

26. *Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Increased tear evaporation in eyes with keratoconjuntivitis sicca. Arch Ophtalmol 1983; 101: 557-8.*

27. *James DG, Anderson R, Loevglez D et al. Ocular sarcoidosis. Br J Ophtalmol 1964; 48: 461-70.*

28. *Jonsson R, Hga H-J, Gordon T. Sjögren´s syndrome. In: Arthritis and Allied Conditions-A Text book Rheumatology, Koopman WI, ed. 14th Edit. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 2001, pp.1736-1759.*

29. *Wagoner MD, Kenyon KR. Chemical injuries. En: Shinglenton BJ, Hersh PS, Kenyon KR. (eds.) Eye Trauma. Mosby Year Book, St Louis.1990*

30. *McCullley JP. Chemical injuries. En: Smolin G, Thoft RA (eds). The Cornea. Scientific Foundations and Clinical Practice, Little, Brown & Co., 1987; 527-542.*

31. *Lagoutte F. Traumatismes et brulures. En: Rigal D (ed.). L´éphitélium cornéene. Rapport de la Soc. Fr Ophthalmol. Masson, Paris, 1993; 203-215.*

32. *Le QH, Wang WT, et al. An in vivo confocal microscopy and impression cytology analisys of goblet cells in patients with chemical burns. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51 (3):1397-400.*

33. *Gottsch JD, Liu SH, Minkovitz JB, Goodman DF, et al. Autoinmunity to a corneal-assiciated stromal antigen in patients with Mooren´s ulcer. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 136: 1541-7.*

34. *Majekodunmi AA. Ecology of Mooren´s ulcer in Nigeria. Doc Ophthalmol 1980; 49:211-9*

35. *Morube J. Suero Autólogo y Derivados Hemáticos en Oftalmología. Comunicación Solicitada 87 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. 2011.*

36. *Fox RI, Chan R, Michelson JB et al. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjuntivitis sicca. Arthritis Rheum. 1984 27: 459-61*

37. *Tsubota K, Goto E, Shimmura S, et al. Treatment of persistente corneal epithelial defect by autologous serum application, Oftalmology .1999; 106 1984-89*

38. *Tseng SC, Tsubota K. Important concept for treating ocular surface and tear disorders. Am J Ophthalmol. 1997: 825-35*

39. *Wilson SE, Se, Liang Q, Kim W. Lacrimal gland HGF, KGF and EGF mRNA levels increase after corneal epithelial wounding. Invest Ophthal-*

*mol Vis Sci. 1999; 40: 2185-90*

40. *Barton K, Nava A, Monroy DC, et al Cytokines and tear functionin ocular surface diseasa. Adv Exp Med Biol. 1998; 438:461-9*

41. *Geerling G, Maclennan S, Hartwing D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. Br J Ophtthalmol. 2004;88: 1467-74*

42. *Spinola C, Caro M. Hemoderivados como tratamiento de enfermedades mucosinequiantes. Comunicación Solicitada 91 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología 2015.*

43. *Krusse FE, Chen JJ, Tsai RJ, Tseng SC. Conjuntival transdifferentiation is due to the imcomplete removal of limbal basal epithelium. Invest Ophtalmol Vis Sci 1990;31: 1903-1913*

44. *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: 390-5.*

45. *Zanati H, Fauere R, Diaz Cominches G. El factor de crecimiento epidérmico (EFG). Su aplicación en la córnea. Rev Cubana Oftalmol 1997 120 /1-2):39-44.*

46. *Carpenter G, Cohen S. EGF Receptor in interactions and the stimulation of cell growth. In: Servies B. Receptor regulation. Icfkowitz: Champan and Hall 1981(13):41*

47. Andresen JL, Ledet T, Ehlers N. Keratocyne migration and peptide growth factor: the effect to PDGF, bFGF,EGF, IGF-1, aFGF and TGF-beta on human keratocyte migration in a collagen gel. Curr Eye Res. 1997;16:605-13

48. Hosgood G. Wound healing. The role of platelet- derived growth factor and transforming growth factor beta. Vet Surg. 1993;22:490-5

49. Gupta A, Monroy D, Ji Z, et al. Transforming growth factor beta-1 and beta-2 in human tear fluid. Curr Eye Res. 1996; 15:605-14.

50. Yoshino K, Garg R, Monroy D, et al. Production and secretion of transforming growth factor beta (TGF-beta) by the human lacrimal gland. Curr Eye Res. 1996; 15: 615-24.

51. Alvarado Valero MC, Martinez Toldo JJ, Borras Blasco, et al. Tratamiento de defectos epiteliales persistentes mediante suero autólogo. Arch soc Esp Oftalmol. 2004; 79: 537-42.

52. Gilardetti RS RS, Chaibi MS, Stroumza J, et al. High-affinity binding of PGDF-AA and PDGF-BB to normal human osteoblastic cells and modulation by interleukin-1. Am J Physiol. 1991; 261: C980-5

53. Knorr M, Hoppe J, Steuhl KP, et al. Effect of PDGF-AB heterodimer on a corneal epitelial cell line. Eur JCell Biol. 1992;57:202-9

54. Denk PO, Knorr M. The in vitro effect of platelet-derived growth factor isoforms on the proliferation of bovine corneal stromal fibrobast depends

*on cell density. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.1997; 235:530-4*

55. *Pierce GF, Vande Berg J, Rudoph R, et al. Platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor beta1 selectively modulate glycosaminoglycans, collagen, and myofibroblast in excisional wounds. Am I Pathol. 1991; 138: 629-46.*

56. *Jester JV, Huang J, Petroll WH, et al. TGFbeta induced myofibroblast differentiation of rabbit keratocytes requires synergistic TGFbeta, PDGF and integrin signaling. Exp Eye res.2002; 75: 645-57.*

57. *Phan TM, Foster CS, Shaw CD, et al. Topical fibronectin in an alkali burn model corneal ulceration in rabbit. Arch Ophthalmol. 1991; 109: 414-9*

58. *Nishida T, Ohashi Y, Awata T et al. Fibronectin: A new therapy for corneal trophic ulcer. Arch Ophthalmol. 1983; 101: 1046-8.*

59. *Shimmura S, Ueno R, Matsumoto Y, et al. Albumin as a tear supplement in treatment of severe dry eye. Br J Ophthalmol. 2003; 87: 1279-83*

60. *Poon AC, Geerling G, Drat JK, et al. Autologous serun eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. Br J Ophthalmol. 2001; 85: 1188-97*

61. *Wilson SE, Lloyd SA, Kennedy RH, Basic fibroblast growth factor (FGFb) and epidermal growth factor (EGF) receptor messenger RNA production in human lacrimal gland. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991;32: 2816-20.*

62. *Nishida T, Nakamura M, Ofujo K, et al. Synergistic effects of substance P with insulin-like growth factor-1 on epitelial migration of the cornea. J Cell Physiol. 1996; 169: 159-66.*

63. *Nishida T. The cornea: stasis and dinamic. Nippon Ganka Gakkai Zassi. 2008:112: 179-212.*

64. *Untherlauft JD, Kohlhaas M, Hofbauer I, et al. Albumine eye dros for the treatment of ocular surface diseases. Ophthalmologe. 2009; 106: 932-7.*

65. *Madduri S, Papaloïzos M, Gander B. Synergistic effect of GDNF and NGF on axonal branching and elongation in vivo. Neurosci res. 2009; 65: 88-97.*

66. *Freeman RS, Burch RL,Crowder RJ, et al NGF deprivation- induced gene expression: after ten year, where do we stand? Prog Brain Res. 2004; 146: 111-26.*

67. *Lambiase A, Rama P, Bonini S, et al. Tropical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. N Engl J Med 1998: 338: 1174-80.*

68. *Bonini S, Lambiase A, Rama P, et al. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. Ophthalmology. 2000; 107: 1347-52.*

69. *Carrol MC. The complement sytem in regulation of adaptative immunity. Nat Immul. 2004; 5: 981-6.*

70. *Nonaka, M, Yoshizaki F. Evolution of the complement system. Mol Immunol. 2004; 40:897-902.*

71. *López García JS, Garcia Lozano I, Rivas L, et al. Aplicaciones del suero autólogo en Oftalmología. Arch Soc Esp Oftalmo. 2007; 82: 9-20.*

72. *Lagnado R, King AJ, Donald F, et al. A protocol for low contamination risk of autologous seum drops in the management of ocular surface disorders. Br J Ophtalmol. 2004; 88: 464-5.*

73. *Noble BA, Loh RS, McLennan S, Pesudovs K, Reynols A, Bridges LR, et al. Comparison of autologous serum eye drops with convencional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. Br J Ophthalmol. 2004; 88: 647-52.*

74. *López- García JS, Rivas L, Castro M, et al. Suero Autólogo: Efectos biológicos En: López García JS, Morube del Castillo J. Suero Autólogo y derivados hemáticos en oftalmología. Sociedad Española de Oftalmología. 2011. P. 86-100.*

75. *Tananuvat N, Daniell M, Sullivan LJ, et al. Controlled study of the use os autologous serun in dry eye patients. Cornea. 2001; 20:802-6.*

76. *Malavazzi GR, Lake JC , Dantas PE. Effects of honey and autologous serum on corneal epithelial healing in rabbits. Arq Bras Oftalmol. 2005; 68: 347-51.*

77. *Wang XM, Terasaki PI, Rankin GW jr, et al. A new microcellular cytotoxi-*

*city test based on calcein AM release. Hum Immunol. 1993; 37: 264-70*

78. *Poon AC, Geerling G, Drat JK, et al. Autologous serun eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. Br J Ophthalmol. 2001; 85: 1188-97*

79. *Geerling G, Danniels JT, Dart JK, et al. Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42: 948-56*

80. *You L, Ebner S, Kruse FE. Glial cell-derived neurotrophic factor (GDN-F)-induced migration and signal transduction in corneal epithelial cell. Invest Ophthalml Vis Sci.2001; 42: 2496-504.*

81. *Schulze S, Sekundo W, Kroll P. Autologous serum versus hyaluronic acide eye drops for the treatment of corneal erosion after vitrectomy in diabetic patients. A prospective randomized study. Ophtalmologe. 2005;102: 863-8.*

82. *Kojima T, Ishida R, Dgru 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.*

83. *Solórzano Sánchez M, Pernas Pena A, ZabalaLargo AI. Aplicaciones del suero autólogo en la consulta del servicio de Oftalmología en el Hospital de Donostia. Enfemería Global. 2008; 13: 1-10.*

84. *Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, et al. Autologous serum application*

*in the treatment of neurotrophic keratopathy. Ophthalmology. 2004; 111:1115-20.*

85. *López Abad C, Méndez Fernández R, Cuiña Sardiña R, et al. Indicaciones del suero autólogo en superficie ocular (I). En: López García JS, Morube del Castillo J. Suero Autólogo y derivados hemáticos en oftalmología. Sociedad Española de Oftalmología. 2011. P. 101-13.*

86. *López- García JS, Rivas L, García -lozano I, Jet al. Autologous serum eye drops in the treatment of anidric keratopathy. Ophthalmology. 2008; 115: 262-7.*

87. *Vajpayee RB, Mukerji N, Tandon R, Sharma N, Pandey RM, Biwas NR, et al. Evaluation of umbilical cord serum therapy for persistent cornel epithelial defect. Br J Ophthalmol 2003;87:1312-316*

88. *Ferreira de Souza R, Kruse FE. Autologous serum for otherwise therapy resistant corneal epithelial defect- Prospective report on the first 70 eyes. Klin Monastsbl Augenheilkd 2001;218:720-6*

89. *García Jimenez V, Veiga Villaverde B, Baamonde Arbaiza B, Cahue Carpintero I, Celemin Vinuela M, Simo Martinez R. The elaboration, use and evaluation of eye-drops with autologous serum in corneal lesions. Farm Hosp 2003;27:21-25*

90. *Geerling G, Hatwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. A literatura review and recommendations for their application. Ophthalmologe 2002; 99: 949-59*

91. *Panda A, Pushker N, Bageshwar LM. Lateral tarsorhaphy: is preferable to patching? Cornea 1999;18: 299-301*

92. *Ewald M, Hammersmith KM. Review of diagnosis and management of recurrent erosion syndrome. Current Opinion in Ophthalmology.2009; 20:287-91*

93. *Benitez del Castillo JM, Martinez de la Casa JM, Cuiña Sardiña R, Méndez Fernández R, García Feijoo J, Castillo Gómez A, et al. Treatment of recurrent corneal erosion using autologous serum. Cornea. 2002; 21: 781-783.*

94. *Ziakas NG, Boboridis KG, Terzidou C, Naoumidi TL, MikropoulosD, et al. Long-term follow up autologous serum treatment for recurrent corneal erosions. Clin Experiment Ophthalmol. 2010; 38: 683-7*

95. *The economic Burden of dry Eyes Disease in the United States: A Decisión Tree Analysis. Yu j, Asche CV, Fairchild CJ. Cornea. 2010. Oct. 28*

96. *Kojima T, Higuchi A, Goto E, Matsumoto Y, Dogru M, Tsubota K, Autologous serun eye drops fot the treatment of dry eye disease. Cornea. 2008 Sep;27 Suppl 1:S25-30.*

97. *Rajabi MT, Treatment of persistent corneal after vitreoretinal surgery: autologous serum eye drops or bandage contac len. Cornea 2008; 27:1097-8.*

98. *Perry HD, Foulks GN, Thoft RA, Tolentino Fl. Corneal complications af-*

*ter closed vitrectomy though the pars plana. Arch Ophtalmol 1978; 96: 1401-3.*

99. *Huang W, Chiang C, Tsai Y. Autologous serum eye drops for traating persistent corneal epithelial defect after vitroretinal surgery. Cornea; 2008; 1097.*

100. *Mukerji N, Sinha R, Vajpayee RB. Role of autologous serum in persistent epithelial defect. Br J Ophthalmol 2002; 86: 832.*

101. *Hyon JY, Lee YJ, Yun PY. Management of ocular surface inflammation in Sjögren Syndrome. Cornea. 2007; 26 (suple 1 ): S13-15*

102. *Balado Vázquez P, Cortés Valdés C, Guadilla Borrás A, Garcia-Valcárcel B, Acero A. Indicaciones del Suero Autólogo en superficie ocular (II) En: López García JS, Morube del Castillo J. Suero Autólogo y derivados hemáticos en oftalmología. Sociedad Española de Oftalmología. 2011. P. 115-25.*

103. *Corwin ME, Superior limbic keratoconjuntivitis. Am J Ophthalmol 1968; 66: 338-40*

104. *Ohasi Y, Watanabe H, Kinoshita S, et al. Vitamin A eyedrops for superior limbic keratoconjuntivitis Am J Ophthalml 1997; 124: 80-7.*

105. *Goto E, Shimura S, Shimaki J, Tsubota K. Treatment of superior limbic keratoconjuntivitis by application of autologous serum. Cornea 200; 20: 807-810.*

106. *Sangwan VS, Zafirakis P, Foster CS. Mooren´s Ulcer: Current concept in management. Curr Ophthalmol 1997; 45(1): 7-17*

107. *Mavrakanas NA, Kiel R, Dosso AA. Autologous serum application in the treament of Mooren´s ulcer. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2007; 224 (4): 300-2.*

108. *Lambiase A, Rama P, Aloe L, Bonini S. Management of neurotropic keratopathy. Curr Opin Ophthalmol 1999; 10:270-6.*

109. *Nishida T, Nakamura, Ofuji K, et al. Synergistic efecto of substance P with insulin- like growth fator-1 on epithelial migration of the cornea. J Cell Ohysiol 1996; 169: 159-66.*

110. *Jones MA, Marfurt CF. Calcitonin gene-related peptide and corneal innervations: a developmental study in the rat. J Comp Neurol 1991; 313: 132-50.*

111. *Sigelman S, Friedenwald JS. Mitotic and World Healing activities of the corneal epithelium: effect of sensory denervation. Arch Ophthalmol 1954; 52: 46-57.*

112. *Lee GA, Chen SX. Autologous serum in the menagement of recalcitrant dry eye syndrom. Clin Experiment Ophthalmol.2008; 36 119-22.*

113. *Sauer R, Bluthner K, Seitz B, Sterility of non preserved autologous serum drops for treatment of persistent corneal epitelial defects. Ophthalmologe. 2004; 101: 705-9.*

114. *Lagnado R, King AJ, Donald F, etal. A protocol for low contamination risk of autologous serum drop in the management of ocular surface disorder. Br J Ophthalmol. 2004; 88: 464-5*

115. *Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, et al. Autologous serum eye drops for the treatmen of severe dry eye in patients with chronic graft- versus-host disease. Bone Marrow Transplant.2003; 3: 579 1583.*

116. *Rocha EM, Pelegrino FS, de Paiva CS, et al. GVDH dry eyes treated with autologous serum tears. Bone Marrow Transplant. 2000; 25: 1101-3*

117. *McDonnell PJ, Schanzlin Dj, Rao NA. Immunoglobulin deposition in the cornea after application os autologous serum. Ach Ophthalmol. 1988; 106: 1423-5 17*

118. *Kasper K, Godenschwerger L, Harwing D, et al. On the use of autologous serum eyedrops in Germany: results of a survey among members of the Cornea Section of the German Ophthalmological Society (DOG) Ophthalmologe. 2008;105: 644-9.*

119. *Harloff S, Hartwin D, Kasper K, et al. Epitheliotrophic capacity of serum eye drops from healthy donors versus serum from immunosupressed patient with rheumatoid arthitis. Klin Monbl Augenheilkd. 2008; 225: 200-6.*

120. *Boto de los Bueís A, de Hierro Zarzuelo A, Pastora Salvador N, Corral Aragón A, et al. Sueros heterólogos. En: López García JS, Morube del Castillo J. Suero Autólogo y derivados hemáticos en oftalmología. So-*

*ciedad Española de Oftalmología. 2011. P. 134-41*

*121. Ley 29/2006 de 26 d julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE de 27 de Julio de 2006).*

*122. Real Decreto 175/2001 de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de las fórmulas magistrales y preparaciones oficinales. BOE número65/2001 de 16/03/2001*

*123. Real Decreto 1088/2005 de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. BOE número 225/2005 de 20/09/2005*

*124. Zimmerman R, Schewella N, Weissbach V, et al. Screening for marker of transfusión-associated infections in autologous blood donation. Beirt Infusionster Transfusionsmed. Basel: Karger.1994;32: 488-91*

*125. Liu L, Hartwig D, Harloff S, el al. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005;243: 706-14*

*126. Garcia Lozano I, López García JS, Gimenez Vallejo C, et al Suero Autólogo. Preparación, Dispensación y posología. En: López García JS, Morube del Castillo J. Suero Autologo y derivados hemáticos en oftalmología. Sociedad Española de Oftalmología. 2011. p. 73-83*

*127. Sitaramamma T, Shivaji S, Rao GN. Effect of storage on protein concen-*

*tration of tear samples. Curr Eye Res 1998;17:1027-35*

*128. Bradley JC, Simoni J, Bradley RH, et al. Time- and temperature- dependent stability of growth factor peptides in human autologous serun eye drops. Cornea 2009; 28: 200-5*

*129. Jeng BH, Dupps WJ, Autologous serum 50% eyedrops in the treatment of persisten epitelial defects. Cornea. 2009; 28: 1104-8*

*130. Mc Lennan S, Harwig D, Geerling G. Experiences with a centralised national service for autologous serum eyedrops in England. Ophthalmologe. 2008; 105: 639-43.*

*131. Fernández García AI, Balado Vázquez P. Queratopatía neurotrófica y suero autólogo. Nuevas perspectivas en su tratamiento. Boletín de las sociedad oftalmológica de Madrid 2006 nº 46.*

*132. Gonzalez Gallardo MC. Utilidad del Suero Autologo en el tratamiento de las lesiones tróficas corneales. Ed Universidad de Granada. 2012.*

*133. Alió JL, Arnalich- Montiel F, Rodriguez AE. The role of "eye platelet rich plasma" (E-Prp) for wound healing in ofththalmology. Curr Pharm Biotechnol. 2001. Julio8 (Epub)*

*134. Satake Y, Higa K, Tsubota K, Shimazaki J. Long-term outcome of cultivated oral mucosal epitelial sheet transplantion in treatment of total limbal stem celldeficiency. Ophthalmology. 2001. Aug; 118(8):1524-30.*