

## El suero autólogo, una opción terapéutica viable para el tratamiento de las enfermedades oculares

*Autologous serum, a viable therapeutic option for the treatment of eye diseases*

**Dr. Julio Lázaro González García<sup>1</sup>, Dr. Franklyn Alain Abreu Perdomo<sup>2</sup>, Dra. Helen Amaro Rodríguez<sup>3</sup>**

*1 Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Oftalmología. Profesor Asistente. Hospital General Docente "Héroes del Baire". ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8250-5042> e-mail: [juliog@infomed.sld.cu](mailto:juliog@infomed.sld.cu)*

*2 Especialista de primer grado en Medicina General Integral. Especialista de Segundo Grado en Oftalmología. Jefe de departamento de Oncología Ocular. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. e-mail: [franklyn@inor.sld.cu](mailto:franklyn@inor.sld.cu) ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6894-5121>*

*3 Médico Residente de primer año de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Docente "Héroes del Baire". e-mail: [helen.est@infomed.sld.cu](mailto:helen.est@infomed.sld.cu) ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-7019>*

### RESUMEN

El uso de suero autólogo en Oftalmología ha aumentado considerablemente en los últimos 20 años, a partir del conocimiento y descubrimiento de sus componentes y efectos biológicos. Su utilización abarca desde las enfermedades de la superficie ocular hasta los tratamientos quirúrgicos complejos como la cirugía de retina. Se realizó revisión de la literatura con el objetivo de actualizar el estado y avances en el uso del suero autólogo, así como determinar si constituye una opción terapéutica viable para el tratamiento de las enfermedades oculares, las publicaciones consideradas entre 1990 y 2020 a las que tuvimos acceso, desde Pubmed, MEDLINE, SciELO y Cochrane Database fueron un total de 56 estudios entre, revisiones sistemáticas, estudios de meta-análisis, estudios de casos control, reportes de casos y retrospectivos. El suero autólogo representa una opción viable, segura y efectiva como tratamiento adyuvante en las enfermedades oculares. Existe una gran variabilidad en la metodología de preparación por lo que se hacen necesarios

estudios futuros controlados, así como la estandarización en el proceso de producción. Sus beneficios justifican e invitan a su uso cada día con mayor frecuencia.

**Palabras clave:** suero autólogo, hemoterapia, síndrome de ojo seco, superficie ocular, trasplante autólogo, oftalmología

## **SUMMARY**

The use of autologous serum eye drops in ophthalmology has increased considerably in the last 20 years, from the knowledge and discovery of its components and biological effects. It has been use from ocular surface diseases to complex surgical treatments such as retinal surgery. A review of the literature was carried out in order to update the state of the art and progress in the use of autologous serum, as well as to determine if it constitutes a viable therapeutic option for the treatment of eye diseases, the publications considered between 1990 and 2020 to which we had access From Pubmed, MEDLINE, SciELO and Cochrane Database there were a total of 56 studies among, systematic reviews, meta-analysis studies, case control studies, case reports and retrospectives. Autologous serum represents a viable, safe and effective option as an adjunct treatment in eye diseases. There is great variability in the preparation methodology, which is why future controlled studies are necessary as well as standardization in the production process. Its benefits justify and invite its use every day with greater frequency.

**Keywords:** autologous serum, hemotherapy, dry eye syndrome, ocular surface, autologous transplant, ophthalmology

## **INTRODUCCION**

La película lagrimal es fundamental para el correcto funcionamiento de la visión, manteniendo la estabilidad y la viabilidad del epitelio corneal y conjuntival, debido a la interdependencia de estas estructuras.<sup>1</sup>

Entre sus funciones podemos encontrar: la óptica, defensiva, lubricante y nutricional;<sup>1, 2</sup> es de esta forma que a pesar de que la córnea obtiene sus principales nutrientes (glucosa, electrolitos, etc.) desde el humor acuoso, otros elementos imprescindibles, como los factores de crecimiento, vitaminas y neuropéptidos responsables de la proliferación, migración y diferenciación de

las células del epitelio corneal y conjuntival, entre otros, son aportados por la lágrima.<sup>1</sup> Tiene además propiedades antimicrobianas por la presencia de inmunoglobulinas, factores del complemento, linfocitos, macrófagos y enzimas como lactoferrina, arilsulfatasa A, peroxidasa y lisozimas.<sup>3</sup>

Una vez que se ha producido la alteración de la unidad funcional lagrimal y el daño en la superficie ocular, la conducta médica está encaminada a tratar la entidad etiológica, mejorar el disconfor y la lubricación ocular; pero la mayoría de los productos farmacéuticos solo aporta acción humectante y lubricantes, y no incorporan sustancias indispensables para el adecuado mantenimiento de la superficie ocular. Existen numerosas formulaciones de lágrimas artificiales que difieren en: presentación y concentración de electrolitos, osmolaridad, viscosidad y algo importante como la adición de presevantes que provocan afectos adversos en no pocos pacientes.<sup>4</sup>

En numerosas enfermedades, los componentes de la lágrima pueden encontrarse disminuidos o sus mecanismos dañados, lo que determina la utilización del suero autólogo (SA) por la necesidad de encontrar sustitutos lagrimales que además de humidificar, aporten componentes presentes en la lagrime.<sup>3</sup> Con la presente investigación se pretende actualizar el estado y avances en el uso del SA, así como determinar si constituye una opción terapéutica viable para el tratamiento de las enfermedades oculares, de acuerdo a la literatura actualizada.

## **MÉTODOS**

Para esta investigación se realizó una revisión de las publicaciones entre 1990 y 2020 a las que tuvimos acceso, desde Pubmed, MEDLINE, SciELO y Cochrane Database. Utilizando los términos suero autólogo, hemoterapia, síndrome de ojo seco, superficie ocular. Se revisaron un total de 56 estudios entre, revisiones sistemáticas, estudios de meta-análisis, estudios de casos control, reportes de casos y retrospectivos. De todos quedaron finalmente seleccionados 28, entre ellos tesis de doctorado, estudios de intervención, guías de buenas prácticas, estudios retrospectivos y estudios de meta-análisis.

## **ANÁLISIS**

El SA es un preparado biológico, heterogéneo de la sangre, utilizado para el tratamiento de diferentes alteraciones del epitelio ocular.<sup>3</sup>

El primer reporte de la utilización de SA en la literatura fue en 1975, Ralph presenta un estudio con una bomba de perfusión continua de fluidos en la superficie ocular, ensayando con diversos sustitutos lagrimales, entre ellos el suero y el plasma homólogos y autólogos para el tratamiento de quemaduras oculares.<sup>5, 6</sup> Pero, su uso tópico fue descrito por primera vez en 1984 cuando Fox publica la utilización del SA para el tratamiento eficaz del ojo seco relacionado con el síndrome de Sjögren. En este fueron tratados 15 pacientes con SA al 33.0% por 3 semanas, con mejoría de los síntomas en todos sin reportarse efectos adversos.<sup>7</sup> No es hasta finales de la década de los noventa que renace el interés por esta terapia, gracias al trabajo de Kazuo Tsubota,<sup>3, 5, 6</sup> cuando este reconoció la existencia de elementos que favorecían la nutrición y el trofismo epitelial.<sup>8</sup>

A partir de estos descubrimientos el uso de SA ha incrementado su popularidad en el tratamiento de pacientes con enfermedades de la superficie ocular, principalmente con Síndrome de ojo seco.<sup>4, 8</sup> Hasta noviembre de 2017 en una búsqueda en PubMed, se encontraron 134 publicaciones sobre el uso de SA, de ellas 115 entre 2007 y 2017, y 44 solo entre 2015 y 2017.<sup>8</sup>

La primera publicación en nuestro país, a la que tuvimos acceso, fue el DrC. Aldo Siglier en 1996. Fueron tratados 6 pacientes con diagnóstico de queratoconjuntivitis sicca con SA al 33.0%, tomando como base los criterios de Fox y col.,<sup>9</sup> reportando mejoría de todos los síntomas en 5 de los 6 pacientes.

### ***Preparación del Suero Autólogo***

La preparación del SA no es especialmente compleja, y no supone un alto costo sanitario, ya que todos los hospitales cuentan con el material necesario en sus bancos de sangre para la obtención del mismo.<sup>2</sup>

La distribución de productos farmacéuticos está regulada por leyes gubernamentales, en la mayoría de los países. En la Unión Europea, cada país miembro es soberano a la hora de autorizar la comercialización de fármacos.<sup>5</sup> En España las normas de elaboración de SA están reguladas por el Real

Decreto 175/2001 de 23 de febrero (BOE número 065-2001 de 16/03/2001: 9746-9755).<sup>1</sup> En Alemania el protocolo estándar se rige por las directrices del Bundesärztekammer (colegio de médicos) y del Instituto Paul Ehrlich para donación y uso de productos hemáticos,<sup>10</sup> mientras en El Reino Unido el Servicio Nacional de Salud Hematología y Trasplante, (NHSBT por sus siglas en Inglés) sigue los principios recomendados por el servicio Nacional de la Sangre y la Agencia Reguladora de Productos Sanitarios (MHRA por sus siglas en Inglés) de Gran Bretaña y de acuerdo con la Guía para pre depósito de autodonación de sangre del British Committee for Standards in Haematology y provee el SA desde 2003, siendo el único centro acreditado para su producción.<sup>11</sup>

En Australia la Red Cross Blood Service es la entidad encargada de realizar la extracción, producir y distribuir el SA a los pacientes elegibles desde 2005, el mismo utiliza un proceso estandarizado para producir SA al 20.0 %.<sup>8</sup>

En EEUU, la Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en Inglés) controla la comercialización de los productos farmacéuticos.<sup>5</sup> Pero al ser el SA un derivado hematológico y no un producto farmacéutico no está regulado en la actualidad por la FDA, por lo que no existe un protocolo federal para su preparación, y las regulaciones y el control de las mismas han quedado a cargo de los estados.<sup>7</sup> Aunque existe un consenso internacional, y en estos protocolos se aplican los mismos criterios que para la extracción de sangre destinada a donación, es decir, a los pacientes se les realiza un despistaje de enfermedades infecciosas de transmisión parenteral (sida, hepatitis B y C, sífilis, etc.) al igual que el paciente que presenta anemia o enfermedades cardiovasculares.<sup>5</sup>

En Cuba el uso de hemoderivados está regido por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, equipos y dispositivos Médicos (CECMED) por la resolución 103/2012,<sup>12</sup> y la regulación No. M74-14 “Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de sangre”, resolución 153/2014.<sup>13</sup>

En la actualidad no existe ninguna forma comercializable de SA, por lo que, al tratarse de un producto para uso individual, el SA no se considerada un producto farmacéutico, sino una fórmula magistral.<sup>1, 14</sup>

Por lo que no existe un protocolo universal para la producción de SA,<sup>7</sup> pero existe una ruta crítica de obtención y preparación del derivado hemático. De

manera general, se acepta por todos los autores que una vez seguido los requisitos previos de pesquiasje, se obtiene la muestra mediante veni-punción, en tubos de extracción y sin anticoagulante. Posteriormente dejamos los tubos en una rejilla en posición vertical a 22°C. Una vez coagulada la sangre se procede a su centrifugación para separar el suero del resto de elementos formes. Separado el suero, podemos seguir, con la preparación del colirio con el suero fresco o almacenarlo en tubos que, protegidos de la luz mediante papel de aluminio y correctamente identificados, se guardan en la nevera hasta su preparación posterior.<sup>2, 5, 15-18</sup>

En los estudios revisados, llevados a cabo por López García y col.<sup>1</sup>, Pan y col.<sup>4</sup>, Geerling y col.<sup>10</sup>, Aggarwal y col.<sup>17</sup> y Ortiz Egea JM y col.<sup>19</sup> encontramos que en muchos existe una gran variabilidad en la metodología de la preparación en todos los pasos de la misma; como el tiempo de coagulación, tiempo y velocidad de centrifugación, dilución y diluyente más apropiado en función de cada paciente.

La cantidad de sangre extraída va a depender de la cantidad de SA a preparar, dependiendo también de la dilución. El tiempo de coagulación es otro de los pasos que varía, así, hay autores que centrifugan la muestra de forma inmediata mientras otros esperan hasta dos días, según lo descrito por López García y col.<sup>1</sup> Se considera que el tiempo de coagulación está directamente relacionado con mayor efecto del SA sobre la migración y diferenciación de las células epiteliales. También reporta que Liu y col., citado por López García y col.,<sup>1</sup> han obtenido una mayor concentración para EFG, TGF- $\beta$ , cuando la sangre coaguló por más de 2 horas.<sup>1</sup>

La centrifugación es otro paso donde se recoge la mayor variación en las distintas publicaciones, tanto en la velocidad como en el tiempo de centrifugación. Se reportan tiempos que varían desde 5 minutos hasta 1 hora, y velocidades de centrifugación desde 1500 hasta 10000 rpm.<sup>1</sup> Aggarwal y col.<sup>17</sup> realizaron la centrifugación a 3000 rpm por 10 minutos, otros como Botella<sup>18</sup> centrifugan a 10 000 rpm por 10 minutos; mientras que Ali<sup>16</sup> lo realizó a 1300 rpm sin reportar tiempo.

Es conocido que los factores de producción influyen en la modificación de las propiedades bioquímicas de forma significativa en los derivados hematológicos. La centrifugación es uno de los elementos más importantes, porque su efecto

va a depender no solo de la velocidad de la centrifugación, sino también del tiempo. Es importante comprender que la fuerza de centrifugación no solo depende del número de revoluciones por minuto (rpm), depende además del diámetro del rotor y lógicamente este varía según el tipo de centrifugadora.<sup>1</sup> Por eso algunos autores como Poom y col., citado por López García y col.<sup>1</sup> prefieren hablar de fuerza g, de esta forma englobaría en una definición tanto la velocidad como el diámetro del rotor. Una velocidad de centrifugación de 3000 rpm durante 15 minutos provoca una buena separación del suero del coágulo, sin inducir hemolisis;<sup>10</sup> sin embargo, este autor sostiene que con una menor fuerza g o menor tiempo de centrifugación las membranas plaquetarias permanecen en el sobrenadante y en altas concentraciones inducen apoptosis.<sup>10</sup>

Otro aspecto valioso es la concentración de los componentes en las preparaciones, pues va a determinar la efectividad del SA en el tratamiento. Ortiz Egea JM,<sup>19</sup> señalan que tanto la velocidad como el tiempo de centrifugado modifican las concentraciones de estos. Las concentraciones de EFG Y TGF- $\beta$ 1 serían de 802 pg/ml y 6029 pg/ml respectivamente si se centrifugan a 5000 rpm durante 10 minutos, y de 510 pg/ml y 33200 pg/ml respectivamente si se centrifugan a 1500 rpm por 5 minutos.<sup>19</sup>

El almacenamiento del SA es otro de los pasos en que existen variaciones. Algunos estudios demuestran que los componentes del SA son estables durante un mes a 4°C y durante 3 meses a -20°C.<sup>1, 4, 15, 19</sup> Se recomienda guardar las muestras mientras no se consuman a -20°C, ya que en algunos fluidos corporales disminuye la concentración de proteínas a 4°C.<sup>5</sup>

El colirio de suero autólogo, puede prepararse en diferentes formulaciones, ya sea al 20%, 30%, 50%, diluido en suero fisiológico (NaCl 0.9%), solución salina balanceada (BSS) o al 100%; obteniéndose buenos resultados tanto en eficacia como en seguridad.<sup>2, 18</sup> Se le entrega al paciente en frascos con papel aluminio para la protección de la luz pues algunos componentes como la vitamina A son fotosensibles y se degradan fácilmente.<sup>1</sup>

### ***Propiedades biológicas***

El suero autólogo tiene una composición bastante similar a la de la lágrima en cuanto a estructura bioquímica.<sup>5</sup> Sus propiedades biológicas se pueden dividir en cuatro:

- Acción óptica y lubricante: por presentar pH y osmolaridad similar a la de la lágrima
- Acción trófica y reparadora: debido a los factores de crecimiento que además se encuentran en mayor concentración que en la lágrima; entre ellos los que destacan son: factor de crecimiento epitelial (EGF por sus siglas en Inglés), factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$  por sus siglas en Inglés), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF por sus siglas en Inglés), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF por sus siglas en Inglés), factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1, por sus siglas en Inglés), factor de crecimiento neuronal (NGF por sus siglas en Inglés)
- Acción reguladora y estabilización: determinada por el aporte de moléculas reguladoras de la estabilidad y viabilidad de los epitelios de la superficie ocular, como: vitamina A, albúmina,  $\alpha$ 2-macroglobulina, fibronectina, neuropéptidos como la sustancia P.
- Acción antimicrobiana: aportan efecto antimicrobiano por la presencia de IgG, lisozima, lactoferrina y factores del complemento.<sup>1, 2, 9, 10</sup>

Otros autores como Levy y col.,<sup>6</sup> reportan además la presencia de interleukinas (IL-1, IL-6, IL10, IL-17) inmunoglobulina A(IgA), vitamina E, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en Inglés), IFN- $\gamma$  (interferón- $\gamma$ ); además de cortisol y factor de necrosis tumoral (TNF-  $\alpha$ , por sus siglas en Inglés).<sup>3, 6</sup>

Existe el consenso entre los investigadores que los componentes de mayor importancia son: el EGF, TGF- $\beta$ , vitamina A, la fibronectina, la albúmina,  $\alpha$ 2-macroglobulina, PDGF-AB, la sustancia P y el factor de crecimiento tipo insulina.<sup>1, 2, 4, 5</sup>

Autores como Levy y colaboradores,<sup>6</sup> reportan diferencias en las concentraciones de los componentes del SA, que va depender de variables biológicas como la presente en las deficiencias nutricionales de vitaminas y otras enfermedades carenciales, así como, los períodos de recaídas de

entidades de curso crónico como en el síndrome de ojo seco secundario y las enfermedades autoinmunes sistémicas.

### ***Efectos biológicos***

Los efectos biológicos del SA van a depender de sus componentes, la concentración de estos y el tiempo de acción. Se reconoce que el SA tiene efectos sobre la viabilidad celular, el epitelio corneal y conjuntival, debido a los numerosos factores tróficos y de crecimiento como el EGF, que estimula una amplia variedad de tipos celulares y acelera los procesos de reparación y cicatrización, favorece la proliferación y migración de células epiteliales y fibroblastos, activan además la síntesis de proteínas (Fibronectina) y la expresión de sus receptores, posee efecto antiapoptótico y esta descrito que aumenta la producción de mucina.<sup>5, 8</sup> Asimismo, la actividad de las células calciformes está estrechamente relacionada con la presencia de la vitamina A, presente en mayor concentración que en la película lagrimal.<sup>2, 3</sup> Las concentraciones de factores de crecimiento neurotróficos (NGF, por sus siglas en Inglés), factor de crecimiento tipo insulina-1, TGF- $\beta$ , produce migración en poblaciones de célula corneales epiteliales, asociándose a procesos de reparación epitelial y estromal.<sup>14</sup> Le proporciona además, un importante papel en la regeneración neural, la inducción de la proliferación de los botones germinales neuronales y la restauración funcional de los nervios afectados por traumas corneales.<sup>2</sup> El NGF ayuda, además, en el crecimiento y la diferenciación de las neuronas sensoriales. Aggarwal y col.,<sup>17</sup> obtuvieron una importante mejoría en los síntomas como dolor corneal crónico y una significativa mejoría en la densidad total, morfología y tamaño de los nervios corneales, con una disminución notable de los microneuromas. Abedi y Hamrah,<sup>20</sup> lograron la neuro-regeneración del plexo sub-basal corneal en una paciente con queratitis actínica utilizando SA al 20.0% por 12 semanas, como tratamiento adyuvante.<sup>20</sup> Mientras Goyal y Hamrah,<sup>21</sup> reconocen la importancia de la IL-17 y VEGF- A para una eficiente regeneración neural. Además el TGF-  $\beta$  interviene en los procesos de reparación epitelial y estromal en la córnea, siendo su concentración casi 3 veces mayor que la encontrada en la lagrime.<sup>5</sup> La fibronectina por su parte se relaciona con la re-epitelización y reparación de lesiones producidas por diferentes mecanismos.<sup>14</sup>

El PDGF (AB) es una de las 5 isoformas conocidas de factores de crecimiento derivados de plaquetas que favorece la mitosis y cicatrización.<sup>5</sup>

Otro de los componentes que juegan un rol importante en la proliferación migración de las células del epitelio corneal es la sustancia P. Esta es un neuropéptido que se libera desde las fibras nerviosas y tiene la habilidad de promover la epitelización corneal, mejorando la función mitocondrial y la sensibilidad corneal, y disminuyendo los niveles de radicales libres.<sup>22</sup> Autores como Han y col.,<sup>23</sup> han encontrado relación entre los niveles de sustancia P y la densidad de las fibras nerviosas corneales, así como la hipoestesia corneal asociada a la disminución de los niveles de esta. Por lo que una disminución de la sustancia P, como la que se produce en los pacientes diabéticos, provoca el deterioro de la hemostasia del epitelio corneal.<sup>5, 14, 23</sup>

En la superficie ocular se encuentran además receptores para la insulina y se piensa que esta provee soporte neurotrófico a la superficie ocular. La disminución de la actividad insulínica está asociada con el daño de los nervios corneales.<sup>16</sup> En el SA el factor de crecimiento tipo insulina, según autores como García y col.,<sup>5</sup> parece estar implicado en la migración y adhesión del epitelio corneal, lo que mejora la homeostasia de la superficie ocular en pacientes con diabetes mellitus. Además, sus altas concentraciones de vitamina A, parecen prevenir y revertir los procesos de metaplasia escamosa corneal y conjuntival, brindando protección contra el estrés oxidativo.<sup>5, 8</sup> Parapar y col.,<sup>3</sup> resaltan su efecto antioxidante y antibacteriano.

### ***Indicaciones***

Desde que en 1984 Fox y col.,<sup>24</sup> publicaron el uso de SA en el tratamiento de queratoconjuntivitis sicca. Los reportes sobre la utilización en las enfermedades de la superficie ocular han aumentado, especialmente en los últimos 20 años. A partir de la comprensión de sus componentes y sus mecanismos de acción, aunque no se han circunscrito a esta área. Así, su mayor uso ha sido en el tratamiento de enfermedades de la superficie ocular, entre los que destaca:

- Síndrome de ojo seco moderado y grave: se empleó por primera vez en esta entidad<sup>25</sup> y autores como Poom y col., citado por López García y col.<sup>1</sup>; así como Rodríguez y Tsubota y col., citados a su vez por Serrano García Y,<sup>5</sup> reportan mejoría clínica de los pacientes, así como la mejoría

en la tinción con fluoresceína, rosa bengala, el tiempo de ruptura lagrimal y el test de Schirmer.<sup>2</sup> Otros como Tananuvat y col.,<sup>3</sup> Noble y col.,<sup>4</sup> Kojima y col.,<sup>15</sup> entre otros, reportan resultados similares, aunque utilizando diluciones diferentes. Levy y col.,<sup>6</sup> señalan que el uso de SA provoca mejoría clínica, significativa en el manejo del síndrome de ojo seco. Shtein y col.,<sup>7</sup> tras evaluar 10 estudios publicados sobre ojo seco severo concluyeron que, en el 60.0 % también había mejoría clínica y en la sintomatología ocular, y que, a pesar de las variaciones en los estudios, encontraron evidencia de la efectividad del uso tópico de SA.

- Ojo seco asociado a injerto contra huésped (GVHD): Ali,<sup>16</sup> reportó una mejoría clínica en más del 28.0% de los pacientes posterior al tratamiento. Por lo que existe el consenso de que en esta entidad se alcanzó rápida mejoría clínica subjetiva en todos los pacientes, aún cuando se mantenían las lesiones de queratopatía punteada.<sup>3, 5</sup>
- Síndrome de ojo seco asociado a cirugía foto refractiva: esta complicación es la más común y es usualmente transitoria. Noda-Tsuruya y col.,<sup>15</sup> demostraron que esta puede ser tratada con SA con resultados satisfactorios, tanto subjetivos como objetivos.
- Defectos epiteliales persistentes (DEP): se ha visto que el uso de SA acelera la cicatrización en el DEP y produce mejoría y curación de los pacientes en 8 semanas,<sup>1,3-5</sup> Young y col.,<sup>23</sup> Shtein RM y col.,<sup>7</sup> entre otros, publican sus resultados del uso de SA, con mejoría y curación de las lesiones en menor tiempo, siendo esta estadísticamente significativa.
- Queratopatía neurotrófica: todos los autores reportan mejoría y la cicatrización completa del defecto epitelial con mayor rapidez, y mejoría de la sensibilidad corneal.<sup>1,3-5, 25</sup> Goyal y Hamrah,<sup>21</sup> plantean de acuerdo al estudio basado en evidencia la significativa recuperación de todos los parámetros nerviosos, que incluyen el número y tamaño de los nervios, la reflectividad, así como la reducción de la tortuosidad neural y los neuromas corneales después del tratamiento con SA. De acuerdo con Matsumoto y col.,<sup>15</sup> en su investigación el defecto epitelial curó completamente en todos los ojos estudiados, mientras la sensibilidad corneal mejoró en más de 10 mm posterior al tratamiento, demostraron además que, la agudeza visual mejor corregida mejoró en un 76.0 % en

los ojos tratados. Aggarwal y col.,<sup>17</sup> en su publicación más reciente sobre el tema reporta una mejoría no solo del dolor, sino en la regeneración del plexo sub-basal, con aumento del tamaño y el número del plexo nervioso corneal; así como una disminución de la tortuosidad neural, después de 3.8 meses de tratamiento.

- Erosiones corneales recurrentes (ECR): se ha encontrado que en estos pacientes el SA disminuye la tasa de recurrencia de erosiones corneales en relación con pacientes que utilizaron terapia convencional.<sup>1</sup> Otros autores como Holzer y col. y Del Castillo y col, citados por Quinto y col.<sup>15</sup> reportan resultados beneficiosos con el uso de SA. Holzer y col. reportaron una recuperación total del 80.0% de sus pacientes sin recaídas después del tratamiento con SA por un período de 15 meses (rango de 6-20 meses), mientras que, Del Castillo y col. reportaron a su vez, curación con tasas de recurrencia por debajo del 30.0% de sus casos, con una sola recurrencia en un seguimiento de 2.2 meses.<sup>15</sup> Por esto el uso de SA en el tratamiento de pacientes con ECR se presenta como una opción segura que reduce las recurrencias de la enfermedad.
- Queratitis infecciosa: se ha demostrado una resolución más rápida de la úlcera con la utilización del SA.<sup>3</sup> En otro estudio se plantea que con la aplicación de SA como complemento terapéutico, casi dos tercios de los pacientes tuvieron respuesta terapéutica favorable a partir de la segunda semana de tratamiento, a diferencia del resto a los que no se les administró el tratamiento.<sup>5</sup>
- Úlcera de Mooren: el SA se muestra efectivo como tratamiento suplementario en la úlcera de Mooren, porque provee a la córnea de condiciones para la re-epitelización y modulando la inflamación y la respuesta inmune corneal.<sup>1, 3, 5, 15</sup> Quinto publica cómo Mavrakanas y col.,<sup>15</sup> lograron la curación epitelial utilizando SA al 20.0% como tratamiento adyuvante en un paciente con fallo terapéutico al tratamiento convencional.
- Queratopatía cálcica: se ha empleado SA en el manejo de la queratopatía cálcica como apoyo a la terapia quelante del calcio. Haciendo más traslucidos las placas de calcio sobre la córnea.<sup>1</sup>

- Queratoconjuntivitis límbica superior: algunos autores han encontrado respuesta adecuada al tratamiento con SA en más del 80.0% de los pacientes.<sup>1, 4, 5</sup> Goto y col., citado por Goulart Quinto G<sup>15</sup> reflejan la mejoría clínica de más del 80.0% de sus pacientes tratados con SA, cuando no respondieron adecuadamente a la terapia convencional; lo que sugiere el uso de SA en esta entidad sobre todo si el tratamiento convencional es inefectivo.
- Postoperatorio de pacientes con Pterigium: la aplicación de SA durante un mes disminuye la tasa de recidiva de estos pacientes y disminuye los síntomas con mayor rapidez.<sup>1, 3</sup> Favorece la re-epitelización y la estabilidad de la película lagrimal, con pocos efectos sobre la regresión de neovasos y la transparencia corneal.<sup>5</sup>
- Postoperatorio de las cirugías de glaucoma: se ha utilizado SA en el tratamiento para las fugas en las ampollas de filtración.<sup>3, 5</sup> Matsuo y col., citado por Goulart Quinto G<sup>15</sup> condujeron un estudio de caso control randomizado y encontraron que la aplicación de SA fue eficaz para detener los puntos de fuga de humor acuoso.
- Cirugías reconstructivas de la superficie ocular: el uso de SA se ha asociado a cirugías de reconstrucción, como trasplante de limbo, de membrana amniótica, queratoplastia penetrante, en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson o Penfigoide cicatrizal, mejorando la cicatrización y estabilidad del epitelio corneal.<sup>1, 3</sup> Tsubota y col., citado por Goulart Quinto G<sup>15</sup> reportaron en más del 80.0% de los casos con estos diagnósticos se rehabilitaron, con reconstrucción exitosa, y mínima recurrencia, y solo dos ojos desarrollaron infiltración y vascularización corneal.
- Quemaduras corneo-conjuntivales: el SA entre otras funciones, preserva la integridad de las membranas celulares, aumenta los niveles de ATP (Adenosin Trifosfato, por sus siglas en Inglés), intracelulares aumentando la viabilidad celular.<sup>5</sup> Ortiz Egea JM,<sup>19</sup> reportó un caso de quemadura con álcalis con recuperación total, sin complicaciones, tras 4 meses de tratamiento con SA al 30.0%.

- Agujeros maculares: se utiliza en el tratamiento del agujero macular, aplicándolo sobre este o bien utilizado para lavar el verde de indocianina en la cirugía.<sup>3, 5</sup>
- Metaplasia escamosa: se ha observado mejoría de todos los niveles de gravedad con el uso de SA.<sup>1, 3</sup> Alvarado Valero y col., citado por Goulart Quinto G,<sup>15</sup> reportan que más del 90.0% de sus casos presentaron involución de la metaplasia escamosa, tras 28 días de tratamiento con SA.
- Queratopatía por aniridia: López-García y col.<sup>1</sup> mejoría significativa tras el uso de SA en la re-epitelización, metaplasia de células escamosas corneales y estabilidad de la película lagrimal. Mientras que, en la agudeza visual, el pannus y las cicatrices subepiteliales mostraron poca mejoría. López García y col.<sup>1</sup> reporta mejoría clínicamente significativa en el 95.0% de los pacientes tratados con SA.

El suero autólogo aporta nutrientes especiales como vitamina A, EGF, TGF-B, Fibronectina, Antiproteasas, sustancia P e IGF, y antibacterianos como IgG, lisozimas y complemento, lo que contribuye a la mejor evolución y cicatrización de posibles lesiones.<sup>26</sup> También se ha documentado que el suero autólogo inhibe la liberación de citoquinas inflamatorias y aumenta el número de células caliciformes y la expresión de mucina en la conjuntiva.<sup>27</sup>

### ***Complicaciones y efectos adversos***

La mayoría de los autores,<sup>5, 6, 10, 28</sup> no reportan complicaciones relacionadas con el uso de SA. Sin embargo, uno de los aspectos más importantes en el uso del SA es la comprensión del riesgo de crecimiento microbiano durante el almacenamiento o la aplicación por el paciente, debido a que el SA en sí, constituye esencialmente un medio de cultivo.<sup>7</sup> Aunque no es la complicación más frecuente y se plantea que en la mayoría de los casos las muestras se contaminan con flora saprofita o gérmenes comensales,<sup>3</sup> debido al contacto del frasco con las pestañas o la conjuntiva. Se ha reportado crecimiento microbiano al estudiar los frascos, sin que se presentaran síntomas o signos de infección ocular en los pacientes estudiados.<sup>7, 10</sup> Los gérmenes más frecuentes son el *Staphilococcus epidermidis* y el *Staphilococcus aureus*, aunque se han

aislado *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Cándida sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus sp*, entre otros.<sup>15</sup>

Otra de las complicaciones es el contagio de enfermedades de transmisión parenteral (por tratarse de un fluido corporal) a personal que manipula las muestras o familiares, HIV y hepatitis, aunque se han reportado pocos casos en la literatura.<sup>1, 3, 10</sup>

Infiltrados corneales periféricos y depósitos corneales de inmunoglobulinas o fibrina, asociado al uso del colirio al 100% en pacientes con artritis reumatoide,<sup>1, 3, 15</sup> han sido reportados; así como: discomfort, epitelopatía leve, vasculitis escleral, conjuntivitis bacteriana y eccema de los párpados. Aunque estas últimas pueden deberse a la evolución propia de la enfermedad.<sup>1, 4, 5, 15, 18</sup>

La ausencia de respuesta al tratamiento pudiera ser otro efecto adverso.<sup>3</sup> Se ha teorizado que el SA en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (debido al aumento de citoquinas pro inflamatorias y metabolitos del tratamiento farmacológico en suero), podría ser inefectivo, provocar toxicidad ocular y retrasar la cicatrización.<sup>6, 16</sup> Aunque Ali y col.,<sup>16</sup> no encontraron efectos adversos en su estudio, mientras que, Levy y col.,<sup>6</sup> encontraron que el grupo de no respondedores al tratamiento con SA tenían niveles de EGF, IL e IFN- $\gamma$  superiores al grupo con buena respuesta al tratamiento.

Autores como Jover Botella y col.,<sup>18</sup> han planteado que a mayor concentración del SA aumentan las molestias por la viscosidad del preparado, aunque estas son bien toleradas y aportarían mayores concentraciones de factores de crecimiento; supondrían menor manipulación en la elaboración con menor riesgo de infección y menor costo económico. Si bien aumenta el número de extracciones de sangre, lo que pudiera generar rechazo; pero Jover Botella y col.<sup>18</sup> encontraron que el 66.7% de los pacientes consideró que la mejoría de los síntomas compensaba las molestias de la extracción de sangre.

Se hacen necesarios estudios futuros controlados aleatorizados bien diseñados, con una mayor muestra, que permitan mejores resultados controlados y mayor fiabilidad. Así como la estandarización de su producción y su utilización; que permita a los investigadores la certeza de las concentraciones de sus componentes, tanto en pacientes sanos como en pacientes con enfermedades autoinmunes y haga menos controversial su uso.

## CONCLUSIONES

En la actualidad el colirio de suero autólogo se utiliza mundialmente. Se presenta como una opción viable, segura y efectiva como tratamiento adyuvante en las enfermedades oculares, aunque no se limita a ello; con múltiples propiedades y efectos biológicos que favorecen la cicatrización, los efectos antiinflamatorios, antibiótico y lubricantes. Existe una gran variabilidad en la metodología de preparación por lo que se hacen necesarios estudios futuros controlados, así como la estandarización en el proceso de producción. Sus beneficios justifican e invitan su uso cada día con mayor frecuencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. López-García J.S., García-Lozano I., Rivas L., Martínez-Garchitorena J. Aplicaciones del suero autólogo en oftalmología. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2007 Ene [citado 02 Jun 2020]; 82(1):9-20. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-66912007000100004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912007000100004&lng=es).
2. Rodríguez Moreno, G. Uso de suero autólogo, heterólogo y suero de cordón umbilical en pacientes con enfermedad autoinmune con síndrome de ojo seco moderado-grave. [Memoria para acceder al grado de Doctor en Ciencias en línea]. Málaga: Universidad de Málaga Facultad de Medicina Departamento de Oftalmología; 2015 [citado 12 Feb 2020]. Disponible en: [https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/13829/TD\\_RODRIGUEZ\\_MORENO\\_Gustavo.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/13829/TD_RODRIGUEZ_MORENO_Gustavo.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
3. Parapar-Tena S, Cambas-Andreu A, Cueto-Samada D, Pérez-Marrero M. Suero autólogo ¿Medicina regenerativa en Oftalmología?. Archivos del Hospital Universitario "General Calixto García" [Internet]. 2017 [citado 2 Feb 2020];6(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/188>
4. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. Cochrane Database Syst Rev [en línea]. 28 de febrero de 2017 [citado 13 enero 2020]; 2017(2): CD009327. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5510593/>
5. Serrano García Y, Vejerano Duany Ad, González Fernández Md. El suero autólogo en el tratamiento de las quemaduras corneconjuntivales. Rev.

Electron. Zoilo [en línea]. 2016 [citado 8 Ene 2020];41(10): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/859>

6. Levy N, Wang Y, Gaelle H, Noharet R, Ghazouane R, Grimaud F, et al. A retrospective analysis of characteristic features of responder patients to autologous serum eye drops in routine care. *The Ocular Surface* [en línea] Oct 2019 [citado 1 Oct 2019]; 17(4):787-92. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542012418303860>

7. Shtein RM, Shen JF, Kuo AN, Hammersmith KM, Li JY, Weikert MP. Autologous Serum-Based Eye Drops for Treatment of Ocular Surface Disease: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* [en línea]. Ene 2020 [citado 23 Feb 2020]; 127(1):128-133. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31561880/>

8. Higuchi A. Autologous Serum and Serum Components. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [ en línea]. 1 Nov 2018 [citado 23 Ene 2020];59(14):121-9. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30481816/>

9. Sigler Villanueva A. Medicina alternativa en Oftalmología. *MediCiego* [Internet]. 2015 [citado 26 Ene 2020];21(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en:

<http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/83>

10. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* [en línea]. Nov 2004 [citado 29 Ene 2020]; 88:1467-74. Disponible en:

<https://bjophthalmol.bmj.com/content/bjophthalmol/88/11/1467.full.pdf>

11. Rauz S, Koay S-Y, Foot B, Kaye SB, Figueiredo F, Burdon MA, et al. The Royal College of Ophthalmologists guidelines on serum eye drops for the treatment of severe ocular surface disease: executive summary. *Eye* [en línea]. enero 2018 [citado 29 Ene 2020]; 32:44-8. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/eye2017208#citeas>

12. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública, Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. CECMED. Reglamento del Sistema de Autorización y Controla los Establecimientos de Sangre, Resolución No. 103/2012 [en línea]. La Habana: Ministerio de Salud Pública, Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, 27 Dic 2012 [citado 13 Feb 2020]. Disponible en:

[www.cecmed.cu/reglamentacion/aprobadas/resolucion-cecmed-103](http://www.cecmed.cu/reglamentacion/aprobadas/resolucion-cecmed-103)

13. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública, Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. CECMED. Regulación No. M 74-14 Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de sangre, Resolución No. 153/2014 [en línea]. La Habana: Ministerio de Salud Pública, Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, 17 May 2016 [citado 13 Feb 2020]. Disponible en: [www.cecmecmed.cu/reglamentacion/aprobadas/resolucion-cecmecmed-no-1532014](http://www.cecmecmed.cu/reglamentacion/aprobadas/resolucion-cecmecmed-no-1532014)
14. Gutiérrez Enríquez EJ. Plasma Autólogo Enriquecido en Plaquetas en el tratamiento de Córnea Neurotrófica. [tesis Oftalmología en línea]. San Nicolás de los Garza: Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina; 2016. [citado 2020 Feb 08]. Disponible en: [http://eprints.uanl.mx/17164/1/2016\\_TESIS\\_FINAL\\_EJGE.pdf](http://eprints.uanl.mx/17164/1/2016_TESIS_FINAL_EJGE.pdf)
15. Goulart Quinto G, Campos M, Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. Arq Bras Oftalmol [en línea]. Nov-Dic 2008 [citado 15 Feb 2020];71(6 Suppl):47-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19274411/>
16. Ali TK, Gibbons A, Cartes C, Zarei-Ghanavati S, Gomaa M, Gonzalez I, et al. Use of Autologous Serum Tears for the Treatment of Ocular Surface Disease From Patients With Systemic Autoimmune Diseases. Am J Ophthalmol [en línea]. May 2018 [citado 1 May 2020];189(65-70). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29470971/>
17. Aggarwal S, Colon C, Kheirkhah A, Hamrah P. Efficacy of autologous serum tears for treatment of neuropathic corneal pain. Ocul Surf [en línea]. Jul 2019 [1 Mar 2020];17(3):532-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685437/>
18. Jover Botella A, Márquez Peiró JF, Márques K, Monts Cambero N, Selva Otaolaurruchi J. Evaluación de la efectividad del colirio de suero autólogo en el tratamiento de patologías oculares. Farm Hosp [en línea]. Ene- Feb 2011 [citado 12 Mar 2020]; 35(1):8-13. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-evaluacion-efectividad-del-colirio-suero-S1130634310001509>
19. Ortiz Egea JM, Granados Centeno JM, López Molina M, Puerto Amoros N. Suero autólogo al 30% y quemadura química ocular. Arch Med [en línea]. 2011 [citado 23 Marz 2020]; 7(23): 1-5. Disponible en:

<https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/suero-autologo-al-30-y-quemadura-quimica-ocular.pdf>

20. Abedi F, Hamrah P. Corneal Subbasal Nerve Recovery in an Acute Case of Ultraviolet Keratitis Treated with Autologous Serum Eye Drops. *J Ophthalmol*. [en línea]. 26 Feb 2018 [citado 25 Marz 2020];2018: 1-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29682341/>

21. Goyal S, Hamrah P. Understanding Neuropathic Corneal Pain-Gaps and Current Therapeutic Approaches. *Semin Ophthalmol* [en línea]. 2016 [citado 23 Marz 2020];31(1-2):59-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26959131/>

22. Bikbova G, Oshitari T, Baba T, Bikbov M, Yamamoto S. Diabetic corneal neuropathy: clinical perspectives. *Clin Ophthalmol* [en línea]. 25 mayo 2018 [citado 23 Marz 2020]; 12:981-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5973365/>

23. Beom Han S, Kyung Yang H, Young Hyon J. Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye. *Clin Interv Aging* [en línea]. 27 Dic 2018 [citado 25 Marz 2020]; 14: 53-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30643394/>

24. Van Setten GB. Impact of Attrition, Intercellular Shear in Dry Eye Disease: When Cells Are Challenged and Neurons Are Triggered *Int. J. Mol.Sci* [en línea]. 18 Jun 2020 [citado 25 Ago 2020];21:4333. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352662/pdf/ijms-21-04333.pdf>

25. Mahelkova G, Jirsova K, Seidler Stangova P, Palos M, Vesela V, Fales I, et al. Using corneal confocal microscopy to track changes in the corneal layers of dry eye patients after autologous serum treatment. *Clin Exp Optom* [en línea]. May 2017 [citado 25 May 2020];100(3):243-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27654950/>

26. Elián Elías S, Vicario de la Torre M. Formas de administración de fármacos sobre la superficie ocular: tratamientos de la enfermedad de ojo seco [en línea]. Febrero 2020 [tesis Oftalmología]. Madrid: Facultad de Farmacia Universidad Complutense; 2020 [citado 12 may 2020]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/SARA%20ELIAN%20ELIAS.pdf>

27. Sotomayor Paz MA, Gutiérrez Sánchez E. Peña Puerta SG. Diagnóstico y abordaje terapéutico del Síndrome del Ojo Seco. [en línea] Julio 2018 [tesis

Oftalmología] Sevilla: Universidad de Sevilla; Facultad de Farmacia; 2018 [citado 20 sep 2020]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/82635/Stella%20Gonz%C3%A1lez%20de%20la%20Pe%C3%B1a%20Puerta%20.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

28. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. Cochrane Database of Systematic Reviews [en línea]. 2017 [citado 12 Abr 2020];2:1-47. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009327.pub3/epdf/full>