

Suero autólogo ¿Medicina regenerativa en oftalmología?

Autologous serum ¿Regenerative medicine in ophthalmology?

Sol Inés Parapar Tena¹, Arelis Ariocho Cambas Andreu¹, Danelis Cueto Samada¹, María Julia Pérez Marrero¹

¹Hospital Universitario “General Calixto García”. Departamento de oftalmología.

Contacto: siparapar@infomed.sld.cu

Recibido: 1 de marzo de 2018

Aceptado: 7 de agosto de 2018

RESUMEN

La presente revisión abarca el uso del suero autólogo en la oftalmología. Se revisaron las propiedades, indicaciones de su uso sobre la superficie ocular, sus efectos biológicos, los efectos adversos que podrían aparecer así como las contraindicaciones para su uso. Nos planteamos investigar en la bibliografía si el uso de este suero autólogo es considerado como una medicina regenerativa en oftalmología y las estrategias de esta medicina en la especialidad.

Palabras clave: Suero; Trasplante Autólogo; Medicina Regenerativa; Oftalmología; Sangre; Transfusión de Sangre Autóloga.

SUMMARY

Our work is a literature review on the use of autologous serum in ophthalmology. The reviewed the properties, indications for use on the ocular surface, their biological effects, and adverse effects may appear as well as contraindications to use. We raised the literature investigate whether the use of this autologous serum is considered as a regenerative medicine in ophthalmology and strategies of this medicine in the specialty.

Key words: Serum; Transplantation, Autologous; Regenerative Medicine; Ophthalmology; Blood; Blood Transfusion, Autologous.

INTRODUCCIÓN

El suero autólogo es un preparado biológico heterogéneo de la sangre que se ha utilizado para el tratamiento de diferentes patologías del epitelio ocular¹

Sus efectos beneficiosos en el tratamiento de pacientes con ojo seco se conocen desde 1984 gracias a los trabajos de Fox et al², sin embargo el relativo desconocimiento de su

mecanismo de acción a nivel de la superficie ocular limitó su utilización en la práctica clínica hasta finales de la década de los noventa cuando gracias los trabajos de Tsubota et al³, renace el interés por este tipo de terapia.

La utilización del suero autólogo en oftalmología viene marcada por la necesidad de encontrar sustitutos lagrimales que además de humidificar, aporten otros componentes presentes en la lagrime que pueden encontrarse disminuidos o dañados sus

mecanismos de producción, en diferentes enfermedades de la superficie ocular.⁴

La lágrima tiene una gran importancia en la estabilidad y viabilidad del epitelio corneal y conjuntival debido a la interdependencia que existe entre las distintas estructuras que integran la superficie ocular⁵. La cornea obtiene sus principales nutrientes (glucosa, electrolitos, entre otros) desde el humor acuoso, pero los factores de crecimiento, vitaminas y neuropéptidos responsables de la proliferación, migración y diferenciación de las células de epitelio corneal y conjuntival provienen de la glándula lagrimal y son vertidos a la lagrime⁶. Además, las lágrimas tienen propiedades antimicrobianas, derivadas no solo de su efecto barrera y de barrido mecánico, por el cual elimina detritus, cuerpos extraños y microorganismos, sino que en la lágrima hay también inmunoglobulinas, factores del complemento, linfocitos, macrófagos y enzimas como la lactoferrina, arilsulfasa A, peroxidasa y lisozima con efecto bacteriostático y bactericida⁷. En casos de alteraciones de la superficie ocular muchas de estas sustancias están en concentración disminuida y esto contribuye a aumentar la toxicidad sobre las células epiteliales corneales y trae como consecuencia molestias y daños al paciente^{8, 9}. En estos casos los sustitutos de lágrimas artificiales industriales no han sido suficientes para promover una adecuada epitelización pues ellos carecen de componentes tales como factores de crecimiento, vitaminas e inmunoglobulinas

DESARROLLO

Cada vez se conocen más detalles sobre los mecanismos de actuación del suero autólogo en los epitelios oculares; se sabe que contienen sustancias con efecto trófico que van a ayudar a actuar sobre la dinámica epitelial regulando la proliferación, migración y diferenciación de las células epiteliales de la superficie ocular¹⁰; incluso en estudios in vitro

con células del epitelio conjuntival, se ha demostrado un efecto dosis dependiente del suero autólogo sobre la expresión de mucinas.¹¹

De estos componentes del suero autólogo se consideran de mayor importancia el factor de crecimiento epitelial(EGF) que estimula amplia variedad de tipos celulares, acelera los procesos de reparación y cicatrización favoreciendo la proliferación y migración de células epiteliales y fibroblastos, además activa la síntesis de proteínas como la fibronectina y activa la expresión de sus receptores, tiene efecto antiapoptótico y aumenta la producción de mucina¹²⁻¹⁶; otro de los componentes es el factor de crecimiento transformante (TGF-) que tiene un efecto regulador sobre los otros factores de crecimiento, inhibe la proliferación celular pero favorece la migración y diferenciación de fibroblastos, tiene efecto quimiotáctico de polimorfonucleares y macrófagos, tiene además efecto antiinflamatorio¹⁷⁻²⁰. Otro factor importante es la vitamina A con sus propiedades antibacterianas y antioxidantes, participa en el mantenimiento y reparación de las células epiteliales corneales y conjuntivales y previene la metaplasia escamosa^{21,22}; la lisozima con su efecto antimicrobiano y la fibronectina que favorece la migración celular en los procesos de reparación corneal; hasta aquí tenemos los factores que comparativamente con la lagrime basal se encuentran en el suero autólogo en mayores concentraciones. En este suero se encuentran también otros factores no menos importantes como son el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la albumina, la 2 macroglobulina, el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento tipo insulina1 (NGF1) y neuropéptidos como la sustancia P, inmunoglobulinas y factores del complemento, todos ellos con acción trófica y antimicrobiana sobre el epitelio corneal.²³

Teniendo en cuenta todos los componentes del suero autólogo este ha sido usado e

indicado en diferentes procesos que afectan la superficie corneal, entre las indicaciones que más se destacan se encuentran:

- ✓ Defectos epiteliales persistentes (DEP) de diversas etiologías, este proceso se define como un defecto epitelial de más de 2mm de diámetro que dura más de 2 semanas sin respuesta al tratamiento convencional Y se ha visto que el tratamiento con suero autólogo acelera la cicatrización en los defectos epiteliales persistentes.²⁴
- ✓ Ojo seco grave; esta fue la primera utilización del suero autólogo en oftalmología. El ojo seco tiene una prevalencia entre el 5-30 % de la población sobre los 50 años, siendo mayor en mujeres y aumentando con la edad; con el uso del suero autólogo se ha visto una mejoría del 92 % de los casos²⁵.
- ✓ Manejo de la queratopatía neurotrófica, donde los defectos epiteliales según la literatura pueden llegar a cicatrizar completamente.²⁶
- ✓ Erosiones corneales recurrentes; donde se ha visto que con la aplicación del suero autólogo disminuye la tasa de recurrencias²⁷
- ✓ En las cirugías de reconstrucción de la superficie ocular como el trasplante de limbo, trasplante de membrana amniótica, queratopatía penetrante en el síndrome de Stevens Johnson.²⁸
- ✓ Ha sido utilizado en el manejo del ojo seco asociado a enfermedad de injerto contra huésped; donde se han observado mejorías clínicas subjetivas muy rápidas aunque se mantengan algunos signos como la queratopatía punteada superficial.²⁹
- ✓ Se ha utilizado como terapia asociada en el tratamiento de la ulcera de Mooren.³⁰

- ✓ En las queratitis infecciosas, donde se ha demostrado una resolución más rápida de la ulcera con el uso del suero autólogo.³¹
- ✓ En el postoperatorio de las cirugías de glaucoma, puntos de fuga en ampollas de filtración.³²
- ✓ Ha sido utilizado también en el tratamiento de agujeros maculares de espesor completo, ya sea aplicado sobre el agujero macular o bien usado en el suero de irrigación para limpiar el verde de indocianina usado para visualizar la membrana limitante interna en la cirugía de agujero macular.³³
- ✓ En el postoperatorio de la cirugía del pterigion donde se ha visto que se reduce la tasa de recidivas con su aplicación.³⁴
- ✓ En la metaplasia escamosa se ha visto una mejoría de todos los niveles de gravedad de la queratopatía.³⁵

Todas estas indicaciones están justificadas por los efectos biológicos que tiene el preparados de suero autólogo pues presenta características muy similares a la lagrima en cuanto a Ph y osmolaridad, además contiene factores de crecimiento y sustancias con efecto bactericida y bacteriostático y no solo eso sino que también es bien tolerado por el paciente; en la mayoría de los trabajos publicados los pacientes refieren una mejoría en su calidad de vida.^{36, 37}

Ahora bien, la preparación de este suero autólogo se hace a partir de la extracción de la sangre del paciente y en un medio aséptico la centrifugación y extracción del suero de la sangre y la preparación del colirio en el caso del uso tópico, todo esto basado en las normas establecidas para su manipulación a nivel internacional y

todo esto lleva consigo determinados riesgos y contraindicaciones para su uso.³⁸

Efectos adversos y contraindicaciones:

Los principales riesgos de la utilización del colirio de suero autólogo están vinculados a que como se trata de un fluido corporal, este puede ser una vía de contagio de enfermedades de transmisión parenteral a terceras personas, familiares o personal del laboratorio y farmacia que preparan o manipulan estos colirios; además estos colirios no contienen conservantes lo que supone un riesgo de infecciones por contaminación microbiológica del producto, dada muchas veces por la manipulación incorrecta del producto.³⁹

Los efectos adversos observados con su uso han sido pocos, pero se han descrito algunos infiltrados corneales periféricos por depósitos de inmunoglobulinas o de fibrina asociado al uso del colirio no diluido.

La ausencia de respuesta al tratamiento es otro de los efectos adversos que podríamos ver ; se estima que el tiempo que debe transcurrir desde el inicio del tratamiento para determinar si un paciente responde a o no de forma satisfactoria es de unas 3 o 4 semanas según la patología de base, en enfermedades inmunes o tratamientos inmunosupresores tiene una menor concentración de factores de crecimiento y fibronectina por lo que pueden no responder de manera adecuada al tratamiento con estos preparados.⁴⁰

La complicación infecciosa es rara a pesar de la contaminación de los colirios de suero autólogo. Se plantea que en la mayoría de los casos las muestras se contaminan con flora

saprofita o gérmenes comensales de la piel como *E. epidermidis* u otros como el *S. coagulans* negativos. La flora saprofita contribuye de una forma considerable en la defensa de la superficie ocular inhibiendo el establecimiento de bacterias extrañas potencialmente patógenas, mediante la producción de sustancias antibacterianas y compitiendo por los nutrientes. El desarrollo y gravedad de las infecciones van a estar determinados por la interacción entre la virulencia del patógeno, la cantidad del inóculo y la competencia de los mecanismos de defensa. El riesgo de infección por microorganismos de la flora normal se ve facilitado por la alteración de los mecanismos de defensa oculares. Factores de riesgo como el uso de lentes de contacto, traumatismos corneales, enfermedad corneal subyacente, alteraciones palpebrales o el uso de antibióticos o esteroides tópicos, pueden alterar el espectro de la flora normal y facilitan la aparición de infecciones^{31,41,42}. La sequedad ocular es uno de los factores de riesgo más importantes que predispone al desarrollo de infecciones corneales. La mayoría de los microorganismos responsables de las infecciones oculares son integrantes de la flora bacteriana normal de los párpados, piel periocular y saco conjuntival, siendo estos gérmenes los que con más frecuencia contaminan los colirios. Hay autores que han utilizado esos colirios asociados al uso de cloranfenicol 0.5 % con el fin de disminuir el posible riesgo de infección secundario a contaminación y otros que durante 8 años con el uso de estos colirios nunca han tenido infecciones oculares secundarias al tratamiento con suero autólogo.²⁴

Aparte de los pacientes con enfermedades infecciosas de transmisión parenteral existen pocas contraindicaciones para este tipo de terapia, incluso esta se dice que no es una contraindicación absoluta, aunque no es aconsejable su empleo; así mismo en el embarazo y la lactancia aunque no constituye una contraindicación, se prefieren usar otras alternativas que no requieran la extracción de sangre.

La extracción consecutiva de sangre en estos pacientes es un inconveniente en esta terapia y hay que tener especial atención en pacientes con enfermedades sistémicas siendo necesario a veces complementar el tratamiento con suplementos de hierro para prevenir la anemia y en pacientes con enfermedades cardíacas graves²⁵; no obstante la buena tolerancia del tratamiento por el pacientes nos anima a usarlo cada vez con más frecuencia siempre que el paciente este de acuerdo.²⁶

A la luz de los adelantos científicos y el uso cada vez más frecuente de la medicina regenerativa en varias especialidades médicas podríamos preguntarnos si ¿es el uso del suero autólogo una medicina regenerativa en la especialidad de oftalmología? ¿Qué principios debe cumplir?

La medicina regenerativa (MR) es una rama de la medicina que tiene como objetivo aportar estrategias destinadas a restaurar la función de los órganos y o tejidos. Supone una nueva forma de terapia para pacientes con enfermedades agudas o crónicas en las que el propio organismo es incapaz de restaurar la función tisular.⁴³

La MR está basada en la simulación de mecanismos biológicos necesarios para

la regeneración tisular. Estos mecanismos de regeneración tisular son:

- Hiperplasia compensadora; consiste en el aumento de la mitosis para mantener o restaurara la masa tisular, como lo hacen las células hepáticas y las células del páncreas.
- Activación de células madres con producción de células progenitoras, maduración y diferenciación de estas. Es la forma de regeneración de epitelios, los endotelios, el tejido conectivo y las células hematopoyéticas.
- Producción de células madre por diferenciación de células adultas, un mecanismo por el cual las células adultas pierden sus características fenotípicas y se transforman en células madre, recuperando parte del potencial biológico que tenían? Este es un mecanismo desconocido en humanos hasta que en 2007 el científico japonés Shinya Yamakana revoluciona la medicina regenerativa al obtener la clave para desbloquear e invertir el curso biológico de las células adultas humanas y conseguir, con la ayuda de cuatro factores de transcripción, convertir células adultas, en células madre de tercera generación, pluripotenciales, tan versátiles como las células madre embrionarias.^{44,45}

Ante una agresión o pérdida tisular, el organismo va a responder con un proceso de restauración del tejido afectado. Esta restauración puede

dar como resultado un tejido con distinta arquitectura, función y propiedades al tejido original conocido como reparación o puede originar un tejido similar al original conocido como regeneración; las técnicas de medicina regenerativa van encaminadas a procurar la regeneración tisular guiada. La capacidad de regeneración es intrínseca al propio tejido y sus mecanismos son similares en casi todos ellos, precisando unos sistemas de anclaje, que sirven de guía a las células, y de unas señales reguladoras del metabolismo que forman parte del denominado microambiente tisular y que controlan los procesos de proliferación, diferenciación y migración celular así como la formación de matriz extracelular.

Los fibroblastos tienen una función primordial en estos procesos de reparación tisular; son las células más comunes y menos especializadas del tejido conectivo, tiene gran importancia durante la cicatrización y reparación de las heridas al migrar hacia la zona lesionada y proliferar, aumentando la producción de matriz extracelular para reparar el defecto tisular.

La matriz extracelular es una estructura imprescindible para mantener la integridad del tejido conectivo y que proporciona un soporte, en forma de entramado que resulta fundamental en la reparación de heridas.⁴³

Basándonos en estos principios fisiológicos, la medicina regenerativa utiliza tres tipos de estrategias:

1. Inducción química o biológica
2. Trasplantes celulares

3. Trasplantes de tejidos y órganos artificiales.

La inducción química representa el área de la MR que más impacto ha tenido en la actualidad, se basa en la utilización de agentes tópicos para acelerar la reparación tisular. De todos ellos los factores de crecimiento son los más importantes, pues están presentes en casi todos los tejidos y son producidos por la mayoría de las células, pero sobre todo por fibroblastos, células endoteliales y leucocitos, almacenándose en la médula ósea y en las plaquetas. Su efecto es multifuncional dependiendo de la célula diana sobre la que actúen, de su estado fisiológico, de su relación con otras células y con la matriz extracelular y de la presencia de otros factores de crecimiento. La intensidad del efecto de los factores de crecimiento va a depender de su concentración (actúan a concentraciones muy bajas), de la cantidad de receptores presentes en la membrana, de la existencia de otras moléculas que interfieran en la unión ligando-receptor, de la vida media del complejo receptor-ligando y de la disponibilidad intracelular de segundos mensajeros activados. Las propias células pueden modificar la sensibilidad del receptor y su número.

Los trasplantes celulares o también conocida terapia con células madres se ha propuesto como solución a múltiples problemas clínicos que van desde la reparación estructural o reemplazamiento de tejidos dañados hasta la restauración fisiológica de los defectos funcionales o metabólicos de los mismos. Estas terapias están basadas en la capacidad de respuesta de las células madre y su versatilidad para proliferar y diferenciarse en distintas líneas celulares según el microambiente que les rodea. Se define como una célula madre aquella célula indiferenciada y no especializada que puede autorrenovarse de forma indefinida y diferenciarse a determinados fenotipos celulares.

Los trasplantes de tejidos y órganos artificiales supone actualmente el mayor reto para la medicina regenerativa por falta de órganos para trasplantes, motivo que ha impulsado el desarrollo de esta forma de terapia que ofrece prometedoras expectativas.⁴⁶

La utilización de células madre con el mejor conocimiento de sus interacciones con la matriz extracelular y los factores biológicos presentes en el microambiente, así como la mejora en los sistemas de anclaje con la utilización de biomateriales sintéticos de tercera generación, ha permitido el desarrollo de tejidos artificiales, estos pueden ser autólogo, generados a partir de células del propio paciente o alogénicos, sintetizados a partir de células de donantes. Los tejidos autólogos representan la mejor opción para reparaciones tisulares permanentes pero se necesitan al menos dos semanas para disponer de ellos, por lo que en casos de defectos estructurales pasajeros o agudos se pueden utilizar tejidos alogénicos ya preparados y listos para su uso.⁴⁷

La utilización de tejidos artificiales precisa no solo de aprovechar el potencial regenerativo de las células madre sino también la utilización de biomateriales sintéticos que, además de aportar un andamiaje o esqueleto, actúen de forma interactiva mediante señales biológicas con las propias células, como ocurre fisiológicamente en la matriz extracelular.⁴⁸

A nivel corneal, podemos actuar mediante las tres estrategias de la medicina regenerativa. Como en otros tejidos, la inducción química o biológica de la regeneración mediante factores de crecimiento u otras ha sido la que más desarrollo ha tenido con el uso del suero autólogo, de los derivados plaquetarios y los adhesivos tisulares biológicos. La terapia con células madre se ha utilizado mucho en nuestra especialidad en enfermedades que comprometen el limbo corneal como por ejemplo la insuficiencia limbar por afectación extrínseca como en proceso inflamatorios,

penfigoide cicatrizal; Síndrome de Steven Jhonson; por el uso de fármacos como la mitomicina y el 5 fluoracilo o en el caso de afectaciones intrínsecas como el caso de la aniridia congénita y en la insuficiencia limbar idiopática.

En el caso de la utilización de corneas artificiales lo más cercano a ello ha sido el uso de las queratoprótesis, en la medicina regenerativa actual una de las prioridades es mejorar la biointegración de estas prótesis facilitando su colonización por células epiteliales y neuronas ;el revestimiento de las prótesis con proteínas de la matriz extracelular como colágeno, lamina o fibronectina mejoran in vitro aunque en vivo los resultados no han sido tan satisfactorios. La utilización de factores de crecimiento como el EFG mejora la proliferación y migración de las células epiteliales sobre las prótesis, mientras que el TGF- parece prevenir la formación de membranas en la parte interna de la prótesis.⁴⁹ Por otro lado, la ingeniería tisular ha tratado de conseguir corneas artificiales que pretendan reproducir la estructura de la córnea normal. Estas corneas artificiales pueden ser biológicas, utilizando para su fabricación colágeno, matriz extracelular y células del limbo esclerocorneal o sobre todo semisintéticas utilizando colágeno y materiales sintéticos. Las corneas artificiales sintéticas están basadas en la idea de utilizar estructuras de soporte que mejoren las condiciones del microambiente e interactúen con las células.⁵⁰

CONCLUSIONES

Con todo lo anteriormente expuesto podemos decir que el uso del suero autólogo en la especialidad de oftalmología representa una forma de medicina regenerativa, con amplias posibilidades de desarrollo del uso de la misma no solo en enfermedades corneales sino a cualquier nivel del aparato ocular

favoreciendo la proliferación y regeneración tisular, con pocos o casi ningún efecto adverso y buena tolerancia por parte del paciente

BIBLIOGRAFÍA

1. José Santiago López García; Juan Murube del castillo. Suero autólogo y derivados hemáticos en oftalmología. Comunicación Solicitada en el 87 congreso de la sociedad Española de oftalmología. Oviedo 2011.p59-70.
2. López García JS; García Lozano y otros. Aplicación del suero autólogo en oftalmología. Arch Soc Esp Oftalmol.2007; 82:9-20.
3. Fox RI, Chan Michelson JB et al. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjuntivitis Sicca.Arthritis Rheum 1984; 27:459-461.
4. Tsubota K,Goto E,et al. Treatment of dry by autologous serum application in Sjogren's syndrome.Br J ophthalmol 1999; 83:390-395.
5. Tseng SC,Tsubota K. Important concepts for treating ocular surface and tear disorders.Am J Ophthalmol 1997,124: 825-835.
6. Wilson SE;Liang Q,Kim WJ.Lacrimal gland HGF,KGF and EGF mRNA levels increase after corneal epithelial wounding. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40:2185-2190.
7. Geerling G, MacLennan S, Hartwing D. Autologous serum eye drops for ocular surface disease.Adv ExpMed Biol 1998; 438:461-469.
8. Mather's WD. Why the eye becomes dry: A cornea and lacrimal gland feedback model. CLAO J. 2000; 26:159—65.
9. Josep Àrgema. Suero autólogo en el ojo seco. Suero autólogo oftalmológico.2014 Disponible en: www.labco.es/.../Suero_Autologo_ofthalmologico_HojaProducto.
10. Botella Márquez Pero JF et al. Evaluación de la efectividad del colirio de suero autólogo en el tratamiento de patologías oculares. Farmacia hospitalaria 2011.Vol 35(1).
11. Salas Cervantes MR; Vázquez-Maya L et al. Aplicación de suero autólogo en patología de la superficie ocular. Rev. Mes Host Gen Mes SS.2008.Vol 71(2): p 71-76.
12. López García JS; García Lozano I et al. Suero autólogo y derivados hemáticos en oftalmología 2011. Sección IV. Cap. 5 P 60-61.
13. Vans Ehen GB; Trevon T; Trevon k. epidermal growth factor (EGF) in ocular fluids, presence, origins and therapeutical considerations.Acta ophthalmol Supp 1992; 202:54-59.
14. Rodeck Jast M;Kari C et al.EGF-R dependent regulation of keratonocyte survival.J cell Sci.1997;110:113-121.
15. Vercesi Alejo,Atilio Grande G et al.Evaluacion del uso tópico de factores de crecimiento derivados de plaquetas en el tratamiento de ulcera de cornea en conejos.Oftalmol Clin Exp.2009;3(1):23-28.
16. Factores de crecimiento . Una revision de su uso en la clínica.disponible en www.aneh.es/archives/13-congreso/factores-crecimiento.PDF.
17. López Garcia S.Suero autólogo frente a sueros enriquecidos.controversia en superficie e inflamación ocular.boletin de la Soc oftalmol de Madrid.2013;53.
18. Yoshino K.production and secretion of transforming growth factor beta(TGF-beta) by the human lacrimal gland.Curr eye RES .1996;15:615-624.
19. Lopez Garcia J.S, Garcia Lozano I.Use of containers with sterilizing filler in autologous serum eye drops; ophthalmology.2012.epub ahead of print.
20. Lopez Garcia J.S; Garcia Lozano I eta al.Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate; clinical and compartive study.Acta ophthalmol 2013(epup ahead of print).
21. Ashok Garg, Sheppard J et al.Tratamiento antibiotico y antinflamatorio en oftalmologia.2010.disponible en: <https://books.google.fr/books?isbn=9500617129>.
22. Vit A:medline plus enciclopedia médica .disponible en :<https://medlineplus.gov>.feb 2015
23. Mirayo Lloves J.Conceptos actuales en ojo seco.del síndrome a la enfermedad.disponible en [www. Oculab.com/ficheros/ojo seco.pdf](http://www.Oculab.com/ficheros/ojo_seco.pdf).
24. Gonzalez Gallardo MA.Utilidad del suero autólogo en el tratamiento de lesiones troficas corneales. Tesis doctoral.editorial de la universidad de granada.2012.
25. Jover Botella A,Marquez Peiro JF Marquez K et al. Evaluación de la efectividad del colirio de suero autólogo en el tratamiento de patologías oculares.Rev Farm Hosp.2011;35(1):8-13.
26. Diaz-Valle D, Benitez del castillo JM,Diaz Rodríguez E et al. Manejo de la queratoplastia neurotrópica mediante tarsorrafia con cianocrilato y suero autólogo.Arch Soc esp Oftalmol.2003; 78:119-122.

27. Jing BH, Dupps WJ. Autologous serum 50% eye drops in the treatment of persistent corneal epithelial defects. *Cornea*. 2009; 28(10):1104-08.
28. Phasukkijwatana N, Lertrit P et al. Stability of epitheliotropic factors in autologous serum eye drops from chronic Stevens-Johnson Syndrome dry eye compared to non-autoimmune dry eye. *Curr Eye Res*. 2011; 36(9):775-81.
29. Lopez P, Plandolit S, Morales MC, Freire V et al. Plasma rich in growth factors as a therapeutic agent for persistent corneal epithelial defects. *Cornea*. 2010; 29(8):843-8.
30. Maddula Suredda D, Maddula Soumya et al. Horizons in therapy for corneal angiogenesis. *Ophthalmology* 2011; 118:591-598.
31. Parapar Tena SI, Cambas Andreu AA, Perez Marrero MJ. Ulcera de Mooren. Presentación de un caso. *Rev Mex Oftalmol*. 2016. disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.mexoft.2016.04.010>.
32. Cambas Andreu AA, Parapar Tena SI. Suero autólogo al 50 % en las queratitis bacterianas. *Rev Cubana Oftalmol*. 2014. Vol 27 (1).
33. Garcia serrano JL, Garcia Robles Sánchez Mereno C et al. Comunicación Carta. reparación de ampolla filtrante posttrabeculectomía con injerto de conjuntiva y membrana amniótica. *Arch Soc esp Oftalmol*. 2011; 86(8):260-263.
34. Keng YH, WU Tsung Tien. The effect of autologous serum on vitrectomy with internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013. 29(5):508-511.
35. Portal A, Scott E. Low-cost protocol for the production of autologous serum eye drops by blood collection and process in centres for the treatment of ocular surface diseases. *tranfus Med*. 2011; 21(4):271-7.
36. Lambiase A, Micera A, Sachetti M et al. Alterations of tears neuromediators in dry eye disease. *Arch ophthalmol* 2011; 129(8):981-986.
37. MC Namara NA. Molecular Mechanisms of Keratinizing ocular surface disease. *Optom Vis Sci*. 2010; 87:233-8.
38. Sugioka, Yoshida K, Kodama A et al. Connective Tissue growth factor cooperates with fibronectin in enhancing attachment and migration of corneal epithelial cells. *Tohoku J Exp Med*. 2010; 222:45-50.
39. Pan Q, Angelina A, Zambrano A et al. Gotas oculares de suero autólogo como tratamiento para el ojo seco. Disponible en www.cochrane.org/.../gotas-oculares-de-suero-autologo-como-tratamiento-para-el-ojo-seco.
40. Colirio de suero autólogo. Formulación Magistral. Disponible en www.elsevier.es/es-revista-oftalmologia-4.pdf.
41. Brow AJ, Asbell P, Barabino, Bandouin Ch et al. The current understanding of dry disease. A supplement *Eurotimes*. July-August 2011:1-11.
42. Fernandez RM. Suero autólogo. Cap 33. Disponible en www.oftalmoseoinformacion.com/wp-oftalmoseo/documentacion/2004.pdf.
43. Sanchez Ferreiro AV. Medicina regenerativa corneal. Aplicaciones en oftalmología. *Arch Soc Esp* 2012; 87(8):263-266.
44. Monserrat ML, Endoret. Medicina regenerativa para el tratamiento de la superficie ocular. Instituto oftálmico de Mallorca. IDM. 2016. Disponible en www.iom.es/noticia.php?d=203.
45. Cardenas T, Capote A, Benitez MC. Medicina regenerativa y superficie ocular. *rev Cubana de oftalmología*. 2012. 25(1).
46. Hernandez Ramirez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismo de acción de las células madre adultas. Visitado (17-12-2017) disponible en www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_1_09/hih02109.htm.
47. Hernandez Ramirez P. Medicina regenerativa II. Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. Visitado (17-01-2017) disponible en www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol22_1_06/hih02106.htm.
48. Ariles Monteagudo ME, Arce Glez MA, Cardet Sanchez C et al. Enfermedades oftálmicas tratadas mediante terapia celular en villa clara. *rev Cientif Villa Clara*. 2015; Vol 19(3).
49. Itxearria E, Cenarro J, Grau Diaz A et al. Queratoprotesis de Boston tipo I en penfigoide de las membranas mucosas. *Superficie ocular y cornea*. 2010; 5:21-23.
50. Campos Muñoz A. Cornea Artificial. Cultivos celulares e ingeniería tisular. *Anales real academia Nacional de medicina*. 2005. Tomo XXII_cuaderno 4.