

HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE
"CAPITAN ROBERTO RODRIGUEZ"
MORON

**Tratamiento con suero autólogo a pacientes con diagnóstico de ojo seco.
Treatment with autologous serum to patients with dry eye diagnosis.**

Aymeé Rocha Machín (1), Suyin Gandoy Cubero (2).

RESUMEN

Se realizó un estudio clínico prospectivo no comparativo, experimental de series de casos para conocer la efectividad terapéutica del suero autólogo en pacientes con diagnóstico de ojo seco severo que no responden al tratamiento convencional que asistieron a consulta de córnea del Hospital "Capitán Roberto Rodríguez" de Morón en el período comprendido de noviembre del 2011 a febrero del 2012. El universo de estudio estuvo constituido por un total de 14 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para la aplicación del colirio de suero autólogo. Se les realizó exploración oftalmológica completa y se aplicó 1 gota de dicho colirio cada 3 hrs. La mayoría de los pacientes estaban entre 41 y 50 años de edad con un predominio del sexo femenino. No se encontraron efectos secundarios ni complicaciones en relación con la aplicación de colirio de suero autólogo. La sintomatología y los hallazgos encontrados en la exploración con lámpara de hendidura estuvieron en relación con la gravedad de dicha patología. Todos los pacientes manifestaron una mejoría clínica subjetiva, se encontró que el suero autólogo mejoró significativamente la reepitelización corneal. De los catorce casos evaluados, doce experimentaron una recuperación total de sus lesiones corneales y dos mejoraron parcialmente.

Palabras clave: SINDROME DE OJO SECO/quimioterapia.

1. Especialista de 1er Grado en Oftalmología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesora Instructora.
2. Especialista en Medicina General Integral. Máster en Atención integral al niño. Profesora Instructora.

INTRODUCCIÓN

Varias son las patologías que provocan una lesión en el epitelio corneal, como por ejemplo la conocida como queratoconjuntivitis seca (QCS). Se define esta patología, comúnmente llamada ojo seco, como un desorden en la película lacrimal debido a una insuficiente producción de lágrima, o a una excesiva evaporación de la misma, lo que origina daños en la superficie interpalpebral, y se asocia con síntomas de incomodidad ocular. Se trata de una patología muy común, especialmente en los mayores de 40 años (1).

El ojo seco es una de las enfermedades oculares más frecuentes en oftalmología. Al tratar a pacientes con dicha patología, el objetivo es mejorar el confort ocular y la calidad de vida y, si es posible, facilitar la vuelta a la normalidad de la película lagrimal y la superficie ocular. Hay una gran variedad de tratamientos para el ojo seco. Depende de la causa y la gravedad, el tratamiento puede ser tan sencillo como enseñar al paciente a realizar modificaciones ambientales que pueden mejorar el confort ocular o tan complejo como la cirugía de trasplante de glándula salival para preservar la visión (2).

La revisión de la literatura científica y el extenso debate con expertos en ojo seco llevaron al subcomité de tratamiento del grupo de trabajo internacional de ojo seco (DEWS) en 2007 a recomendar al especialista basarse en la gravedad de la enfermedad a la hora de seleccionar el tratamiento. En dependencia de los resultados de la evaluación, un ojo seco estaría dentro de uno de los cuatro niveles de gravedad de la enfermedad. Las características de cada nivel del 1 al 4, se describen en la tabla

que se expone a continuación junto con instrucciones para el tratamiento, también a la medida de la gravedad. Las diversas recomendaciones de tratamiento se describen en relación con las deficiencias específicas de la película lagrimal.

Gravedad	Características	Recomendaciones de tratamiento
Nivel 1	Molestias leves o esporádicas, a menudo en respuesta a estímulos ambientales, con o sin síntomas visuales. Signos leves (si los hubiera) de hiperemia conjuntival, tinción de la superficie ocular, enfermedad palpebral. La estabilidad y producción de la película lagrimal quedan afectadas de forma variable.	Enseñar modificaciones ambientales y dietéticas. Modificar medicaciones sistémicas nocivas. Utilizar suplementos de lágrima artificial, geles y/o pomadas. Terapia palpebral.
Nivel 2	Molestias leves y síntomas visuales intermitentes con o sin exposición a estímulos que los provoquen; más frecuentemente muestran tinción corneal o conjuntival. Puede aparecer enfermedad palpebral y la estabilidad y producción de la película lagrimal suele quedar afectada.	Si los tratamientos del Nivel 1 son insuficientes, añadir: Tratamiento antiinflamatorio tópico Tetraciclina (enfermedad palpebral y rosácea) Tapones lagrimales Secretagogos (si los hubiera) Gafas de protección / con cámara de humedad.
Nivel 3	Síntomas frecuentes o constantes sin provocación y síntomas visuales que pueden limitar las actividades. Tinción moderada a marcada de la superficie ocular, posiblemente con queratitis filamentosa, suciedad de la película lagrimal y acumulación de moco. La enfermedad palpebral es común y la estabilidad y producción de la película lagrimal suelen estar considerablemente reducidas.	Si los tratamientos del Nivel 2 son insuficientes, añadir: suero autólogo Lentes de contacto terapéuticas Oclusión permanente de los puntos lagrimales (p. ej. cauterización)
Nivel 4	Signos y síntomas mostrados. Síntomas a veces graves, constantes e incapacitantes. Marcada hiperemia conjuntival y tinción de la superficie ocular con queratitis filamentosa, acumulación de moco, considerable suciedad de la película lagrimal y posiblemente ulceraciones. Marcada enfermedad palpebral a menudo presente, asociada con triquiasis, simbléfaron y queratinización. La rotura de la película lagrimal es inmediata y las tasas de producción son mínimas.	Si los tratamientos del Nivel 3 son insuficientes, añadir: Antiinflamatorios / inmunosupresores Cirugía: cirugía del párpado / tarsorrafia trasplante de membrana mucosa

Signos y síntomas típicos asociados al aumento de los niveles de gravedad de ojo seco (nivel 1 = menos grave, nivel 4 = más grave, junto con estrategias de tratamiento sugeridas en cada nivel. Los efectos beneficiosos de la aplicación de suero autólogo en el tratamiento de pacientes con ojo seco se conoce desde 1984. Sin embargo, el relativo desconocimiento de su mecanismo de acción, a nivel de

la superficie ocular, hizo que su utilización en la práctica clínica fuese muy reducida hasta finales de la última década.

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 lágrima y que se encuentran disminuidos en casos de ojo seco como el factor de crecimiento Epitelial (EGF), el factor b Transformante del Crecimiento de los Fibroblastos (TGF-b), la vitamina A, la fibronectina, la albúmina, la $\alpha 2$ macroglobulina, neuropéptidos como la sustancia P y el factor de crecimiento tipo insulina 1. Además, el suero autólogo contiene inmunoglobulinas como la IgG, lisozima y factores del complemento que le aportan cierto efecto bactericida y bacteriostático. El suero autólogo ha sido utilizado con mayor o menor éxito en el manejo de numerosos procesos que afectan a la superficie corneal.

En los últimos años se han realizado investigaciones que muestran que, aunque aún no están totalmente claros los mecanismos finales de actuación del suero autólogo sobre los epitelios oculares, se sabe que contiene componentes implicados en la proliferación, migración y diferenciación de las células epiteliales de la superficie ocular, incluso se ha demostrado *in vitro* cierto efecto directo de éste sobre la expresión de receptores para mucina, cierta actividad antiapoptótica y anticolagenasa.

Se llega a la conclusión de que el suero autólogo tiene propiedades bioquímicas y biomecánicas similares a las lágrimas, no es alergénico y tiene propiedades antimicrobianas y ópticas. Contiene numerosos factores epiteliotróficos que son los responsables, en parte, de su efecto terapéutico (5-10). Los colirios de suero autólogo han demostrado en numerosos estudios como tratar satisfactoriamente el ojo seco grave en toda una gama de trastornos de la superficie ocular. Entre ellos se incluyen el síndrome de Sjögren, la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), queratitis límbica superior, síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide cicatricial, queratomileusis asistida por láser excimer (LASIK), queratopatía neurotrófica y defectos epiteliales persistentes (11-13).

En el Hospital General Docente de Morón no existe un protocolo de tratamiento integral con Medicina Regenerativa de los pacientes que presentan diagnóstico de Ojo Seco y ante el déficit en el mercado de otros sustitutos lagrimales y al tener en cuenta la aparición casi nula, de reacciones adversas como consecuencia de este tratamiento, considera que el mismo podría beneficiar a pacientes en los que ya existe un importante compromiso ocular.

MÉTODO

Se realizó un estudio clínico prospectivo no comparativo, experimental de series de casos para conocer la efectividad terapéutica del suero autólogo en pacientes con diagnóstico de ojo seco severo que no respondieron al tratamiento convencional que asistieron a consulta de córnea del Hospital "Roberto Rodríguez" de Morón en el período comprendido de noviembre del 2011 a febrero del 2012.

El universo de estudio estuvo constituido por un total de 14 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para la aplicación del colirio de suero autólogo.

Para la realización de esta investigación se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Ausencia de patologías médicas hematológicas: hemofilia, leucosis crónicas, trombopenias cuantitativas o cualitativas.
- Ausencia de enfermedades venéreas.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de ojo seco en grado 3 ó 4.
- No tener antecedente de ningún tipo de enfermedad maligna activa en los últimos 5 años, excepto carcinoma cutáneo basal con exéresis total.
- Pacientes que hayan emitido el consentimiento informado para ser incluidos en la investigación.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplan cualquiera de los criterios de inclusión.
- Pacientes con diabetes mellitus descompensada. La glucemia no debe sobrepasar 10 mmol/L
Infección por VIH.

- Pacientes que emitieron el consentimiento informado y se retracten posteriormente.
- Las variables analizadas en la investigación fueron edad, sexo, síntomas oculares, tiempo de mejoría de los síntomas, tiempo de reepitelización corneal efectos adversos y complicaciones. La información fue recogida a través del interrogatorio, y del examen físico oftalmológico de los pacientes.

Obtención del colirio de suero autólogo:

Previa comprobación de la normalidad analítica (hematológica y serológica), el oftalmólogo realizará la prescripción.

Examen físico del paciente: Aparato cardiovascular, respiratorio y toma de TA, pulso, FR y temperatura. Si no hay alteración se procede a la venopunción.

Modus operandi

- Extraer mediante venopunción 20 ml de sangre del paciente.
- Colocar la sangre en tubos de ensayo estéril sin anticoagulantes. (Mantener unas 2 horas a temperatura ambiente para favorecer la coagulación.)
- Centrifugar la sangre a 2500 rpm durante 10 min.
- Llevar el tubo, con la sangre centrifugada, a la campana de flujo laminar.
- Colocar el resto del material en la campana de flujo laminar.
- Aspirar directamente en la jeringa 1 ml del suero que se encuentre inmediatamente encima de la serie roja y se diluye el suero del paciente al 20% con ClNa 0,9% (Suero Fisiológico) hasta obtener un volumen final de 5 ml de colirio autólogo.
- Se reenvasa en frascos de colirios estériles de 5 ml.
- Se establece una estabilidad de tres meses en congelador. Una vez abierto un colirio se le da una caducidad de 7 días en nevera. Los demás frascos se deberán congelar, e irán descongelando uno semanalmente.
- El día que descongele el último frasco se pone en contacto con su oftalmólogo.
- El paciente retira los envases en el Servicio de Banco de sangre. Se le proporciona información oral y escrita de las condiciones de conservación y aplicación.
- Al término del tratamiento, el oftalmólogo determina la pertinencia de continuar con el mismo. El procesamiento de la información se realizó de forma computacional (computadora Pentium) se utilizaron los paquetes de programa estadísticos MICROSTAT. Los resultados se presentaron en tablas de contingencia y distribución de frecuencia. Como medida de resumen se utilizó el tanto por ciento.

RESULTADOS Y DISCUSION

En el presente estudio existió un predominio del grupo de edades comprendido entre los 41 y 50 años con el 43.3% de los casos seguido del grupo de 51-60 (28.3%). Existió un predominio del sexo femenino con 70.0% de todos los pacientes (Tabla No. 1). Los síntomas más frecuentes referidos por el 100% de los pacientes fueron fundamentalmente, sensación de cuerpo extraño, sequedad ocular, cansancio ocular con un tiempo de duración de más de 4 años y sensación áspera en los ojos con una duración entre 1 y 4 años (Tabla No. 2). No hubo incidencia de efectos adversos, ni complicaciones con el uso del colirio y el 85.71% de la muestra experimentó una recuperación total de sus lesiones corneales y el 14.28% mejoraron parcialmente.

El predominio de las edades por encima de los 40 años es un fenómeno común en esta patología. De igual modo es más característica del sexo femenino. Estos resultados coinciden con la bibliografía revisada donde se plantea la presencia de una pan-exocrinopatía sicca con la edad y sobre todo la preponderancia de la enfermedad en mujeres premenopáusicas y menopáusicas (3-4). Sullivan, por su parte, asocia la baja incidencia de ojo seco en los hombres a que la producción sistémica de andrógenos está directamente relacionada con la presencia de receptores androgénicos en las glándulas de Meibomio, las cuales poseen también receptores estrogénicos que decrecen con la edad. Esto es especialmente crítico en mujeres que tienen ya bajos niveles de andrógenos en su estado normal (5-6).

Los síntomas más frecuentes referidos por los pacientes fueron fundamentalmente sensación de cuerpo extraño, sequedad ocular, cansancio ocular con un tiempo de duración de más de 4 años y

sensación áspera en los ojos con una duración entre 1 y 4 años (Tabla No. 3). El picor (93.3%), la dificultad para abrir los ojos al levantarse (83.3%) y la visión borrosa (81.7%) fueron también síntomas frecuentes en los pacientes y el mayor porcentaje de ellos refirió presentarlo por más de cuatro años. Estos síntomas coinciden con los recogidos en múltiples cuestionarios validados en diferentes trabajos revisados; la mayoría de los autores les dan importancia a los síntomas como sensación de cuerpo extraño, fotofobia, picor, secreciones y enrojecimiento palpebral o conjuntival. En algún caso se han dividido los síntomas en primarios: sequedad, sensación de cuerpo extraño y secundarios: el resto (3, 7-10).

El tiempo que debe transcurrir desde el inicio del tratamiento para determinar si un paciente responde o no de forma satisfactoria es de tan sólo 3-4 semanas. Este periodo es suficiente para el cierre de las úlceras en caso de que existan, o para experimentar al menos una gran mejora subjetiva.

No hubo incidencia de eventos adversos en el total de la muestra estudiada, ni se mostraron complicaciones durante el uso del colirio dato este que coincide con la bibliografía consultada (Tabla No. 4) (14-15).

La elaboración del colirio de suero autólogo no presenta dificultades técnicas siempre que se disponga del equipamiento adecuado para su realización en condiciones asépticas.

A pesar de los pocos casos tratados en este hospital, los resultados obtenidos justifican el tratamiento en aquellos pacientes que no mejoran con el tratamiento habitual; especialmente los casos severos. Dada la satisfacción con los resultados obtenidos tanto por parte del Servicio de Oftalmología, como por los pacientes, es un tratamiento que va a seguir prescribiéndose mientras la evidencia no recomiende otro más efectivo o menos molesto para el paciente. El uso de suero autólogo en preparación oftálmica como tratamiento coadyuvante en el ojo seco demostró ser útil, es un método eficaz para estimular la viabilidad de las células del epitelio corneal y conjuntival al aportar una serie de factores de crecimiento deficitarios por la sequedad ocular en dicha patología cuando el tratamiento convencional no ha sido suficiente al ser su efecto superior a la terapia con lágrimas artificiales en cuanto a la mejoría de la superficie ocular como al grado de confort del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calonge M. Síndrome de ojo seco: ¿existen esperanzas para un tratamiento curativo? Arch Soc Esp Oftalmol. 2002; 77(3): 119-120.
2. Nelson JD. El ojo seco: ¿un dilema de diagnóstico o de definición? Arch Soc Esp Oftalmol. 2004 Dic; 79(12): 589-590.
3. García RC, González PJ, Yebra PE. Test de McMonnies: una herramienta de apoyo en la detección de la sequedad ocular. Rev Esp Contact. 2004; 11: 63-70.
4. Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. Ophthalmology. 1999; 106: 1984-1989.
5. López García JS, García Lozano I, Rivas L, Martínez Garchitorea J. Aplicaciones del suero autólogo en Oftalmología. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007; 82: 9-20.
6. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. Br J Ophthalmol. 2004; 88: 1467-1474.
7. Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Ohashi Y, Kojima T, Ishida R, Tsubota K. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. Ophthalmology. 2004; 111: 1115-1120.
8. Del Castillo JM, de la Casa JM, Sardina RC, Fernández RM, Feijoo JG, Gómez AC, et al. Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum. Cornea. 2002; 21: 781-783.
9. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, Yamada M, Mashima Y, Watanabe R, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transpl. 2003; 31: 579-583.
10. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, Pesudova K, Reynolds A, Bridges LR, Burr J, Stewart O, Quereshi S. Comparison of autologous serum eye drop with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular disease. Br J Ophthalmol. 2004; 88: 647-652.
11. García Jiménez V. Elaboración, utilización y evaluación de un colirio con suero autólogo en las lesiones corneales. Farm Hosp. 2003; 26(1): 21-25.

12. Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Geerling G. An optimized protocol for the production of autologous serum eyedrops. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005; 243: 706-714.
13. García Jiménez V, Veiga Villaverde B, Baamonde Arbaiza B, Cahue Carpintero I, Celemin Vinuela ML, Simo Martínez RM. The elaboration, use and evaluation of eyedrops with autologous serum in corneal lesions. Farm Hosp. 2003; 27: 21-25
14. Fernández García AI, Balado Vázquez P. Queratopatía neurotrófica y suero autólogo. Nuevas perspectivas en su tratamiento. Bol Soc Oftalmol Madrid. 2006; (46): 23-31.
15. Poon AC, Geerling G, Dart JK, Fraenkel GE, Daniels JT. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vivo toxicity studies. Br J Ophthalmol. 2001; 85: 1188-1197.

ANEXOS

Tabla No. 1. Distribución según grupos de edades y sexo.

GRUPOS DE EDADES	SEXO					
	FEMENINO		MASCULINO		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
25-34 años	0	0.0	0	0.0	0	0.0
35-44 años	0	0.0	0	0.0	0	0.0
45-54 años	9	64.2	2	14.2	11	78.6
55-64 años	2	14.3	0	0.0	2	14.3
Más de 65 años	1	7.14	0		1	7.14
Total	12	85.7	2	14.3	14	100

Fuente: Cuestionario de datos.

Tabla No. 2. Distribución de los pacientes según síntomas oculares referidos y tiempo de duración antes del tratamiento.

SÍNTOMAS OCULARES REFERIDOS	TIEMPO DE DURACIÓN							
	MENOS DE 1 AÑO		1-4 AÑOS		MÁS DE 4 AÑOS		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Enrojecimiento ocular	1	7.14	7	50.0	3	21.4	11	78.6
Sequedad del ojo	2	14.3	4	28.6	8	57.1	14	100.0
Picor en los ojos	3	21.4	6	42.8	2	14.3	11	78.6
Sensación áspera en los ojos	2	14.3	8	57.1	4	28.6	14	100.0
Sensación de cuerpo extraño	2	14.3	8	57.1	4	28.6	14	100.0
Lagrimo	2	14.3	1	14.3	1	7.14	4	28.6
Dolor o malestar ocular	2	14.3	3	21.4	8	57.1	13	92.8
Visión borrosa	0	0.0	4	28.6	8	57.1	12	85.7
Dificultad para abrir los ojos al levantarse	0	0.0	3	21.4	11	78.6	13	92.8

N= 14 Fuente: Cuestionario de datos.

Tabla No. 3. Distribución de los pacientes según reepitelización de lesiones corneales.

REEPITELIZACIÓN	No.	%
Total	12	85.7
Parcial	2	14.3

n=14

Fuente: Cuestionario de datos.

Tabla No. 4. Distribución de los pacientes según efectos adversos al tratamiento con suero autólogo

EFFECTOS ADVERSOS	NO.	%
Depósitos de inmunoglobulina corneales	0	0.0
Reacción inflamatoria secundaria	0	0.0
Queratitis bacteriana	0	0.0
Total	0	0.0

n=14

Fuente: Cuestionario de datos.