



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FUNDACION HOSPITAL "NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ" I.A.P.
DEPARTAMENTO DE CORNEA Y CIRUGIA REFRACTIVA

SUERO AUTOLOGO EN EL MANEJO DE PACIENTES POSOPERADOS DE QUERATOPLASTIA PENETRANTE DE ALTO RIESGO

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
CIRUJANO OFTALMOLOGO
P R E S E N T A :

LIZBETH KARINA BLANCO D'MENDIETA

ASESORES: DRA. REGINA VELASCO RAMOS
DR. OSCAR BACA LOZADA
DR. ALEJANDRO BABAYAN

MEXICO, D.F.

ENERO 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo de tesis a la personita que es el motor que me ha impulsado a seguir adelante a lo largo de los últimos años.

IVAN, gracias por darle sentido a mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A mis padres, por su ejemplo de fortaleza y amor incondicional.

A Arturo por su comprensión, compañía y amor.

A mis maestros, por toda su enseñanza,

En especial al Dr. Oscar Baca Lozada por confiar en mi.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
HIPÓTESIS	9
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVO	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS	23
<i>Anexo 1</i>	26
<i>Anexo 2</i>	27

INTRODUCCIÓN

La realización de una queratoplastía penetrante (QPP) tiene una de las siguientes finalidades: óptica, tectónica, terapéutica y cosmética. La mayoría de las queratoplastías se realizan con fines ópticos para mejorar una pobre agudeza visual ocasionada por alguna opacidad corneal. La queratoplastía tectónica es un procedimiento designado a restaurar la estructura corneal alterada o para prevenir la pérdida del globo ocular después de un trauma penetrante. La queratoplastía terapéutica se refiere a una queratoplastía penetrante realizada para inactivar una enfermedad corneal como por ejemplo: queratitis bacteriana o fúngica. Una queratoplastía cosmética se puede realizar cuando exista alguna alteración en la morfología corneal¹.

Se considera como fallo primario a un trasplante corneal que cursó con edema desde el inicio y es el resultado de descompensación endotelial. Múltiples factores pueden contribuir a un fallo tales como trauma quirúrgico o manejo inadecuado del botón donador, en estos casos se debe repetir el trasplante. El rechazo del injerto corneal es una de las causas más comunes de fallo del injerto después de una queratoplastía penetrante exitosa, y es el resultado de una serie de eventos inmunológicos. Existe primero la presentación y reconocimiento de un estímulo antigénico (en este caso el tejido corneal donador) y posteriormente, se da una respuesta celular al antígeno. El rechazo corneal puede ser diagnosticado en un trasplante que se ha mantenido claro aún después de 10 años posteriores

a la queratoplastía penetrante. Las tres formas clínicas de rechazo son: epitelial, subepitelial y endotelial. El rechazo epitelial está caracterizado por la presencia de una línea de rechazo epitelial que tiñe con fluoresceína o con rosa de bengala, inicia en la periferia del injerto y avanza hacia el centro con un patrón circunferencial durante varios días o semanas, el paciente está asintomático; histológicamente, está compuesta de linfocitos y es reemplazada por células epiteliales; debe ser considerado como actividad inmunológica en el ojo transplantado. Los infiltrados subepiteliales son opacidades discretas localizadas inmediatamente por abajo del epitelio que se pueden observar en todo el injerto; se aclaran con corticoesteroides tópicos pero pueden quedar cicatrices finas, son un signo de reacción inmunológica crónica. El rechazo endotelial puede originar rápidamente una falla del injerto, el promedio de tiempo en llegar a esta condición es de 8 meses, pero un episodio de rechazo endotelial puede presentarse desde la segunda semana hasta 35 años posteriores al transplante. La triada de presentación es: disminución visual, dolor y ojo rojo. Los signos incluyen inyección, reacción en cámara anterior, precipitados retroqueráticos agrupados en línea (línea de Khodadoust) que inicia en la periferia cercana a un área de vascularización y que progresa sobre la superficie endotelial del tejido donador. Histológicamente está compuesta por linfocitos que se adhieren a la superficie endotelial.^{2,3}

El pronóstico de la transparencia de un injerto corneal depende de numerosas variables: la localización de la patología central o periférica, la

presencia y extensión de vascularización, el estado de actividad o no de la infección o inflamación, las condiciones del segmento anterior, presencia de glaucoma, adelgazamiento corneal, descemetocèle, alteraciones de la superficie ocular concomitantes tales como ojo seco severo o quemaduras corneales. Las siguientes condiciones se consideran como de alto riesgo para que se desarrolle un rechazo corneal: queratitis activa por herpes simple, queratitis sicca, quemaduras químicas o por radiación, pénfigo ocular, síndromes neuroparalíticos y de clivaje, edad (más frecuente en niños) y antecedente de fallas corneales previas.^{4,5,6}

La supervivencia de un transplante corneal en condiciones de bajo riesgo (queratocono o distrofias) es mayor al 90% después de 10 años del transplante; sin embargo, la incidencia de injertos fallidos en situaciones de alto riesgo va del 35 al 50% de acuerdo a lo reportado en la literatura.^{7,8}

En el manejo posquirúrgico de una queratoplastia penetrante de alto riesgo se utilizan esteroides tópicos y antibióticos, en los últimos años, se ha utilizado la ciclosporina A.

Los corticoesteroides actúan en la vía del ácido araquidónico inhibiendo la fosfolipasa, de manera que no se llega a las vías de la lipooxigenasa ni la ciclooxigenasa. Inhiben la formación de citocinas. Efectos adversos: retardo en la cicatrización, infecciones secundarias, elevación de la presión intraocular, formación de catarata.⁹

La ciclosporina A es un polipéptido cíclico obtenido del hongo *Tolypocadium inflatum* Gams, es lipófila y muy hidrófoba, es necesario solubilizarla para su administración clínica. Posee un efecto inhibitor altamente selectivo de los linfocitos T CD4, atenúa la producción de IL-2, por una mayor expresión del factor transformante de crecimiento β (TGF- β), disminuye el HLA-DR, el antígeno mayor de histocompatibilidad tipo II presente en las células T activadas, células B y células presentadoras de antígenos en la conjuntiva, además de disminuir la producción de inmunoglobulinas y de ADN¹⁰.

Hasta hoy no existía bibliografía que hablase sobre suero autólogo en el manejo postoperatorio de una queratoplastía penetrante, pero sí en el tratamiento de padecimientos conjuntivales y corneales, como el caso de úlceras corneales, defectos epiteliales persistentes, ojo seco, queratoconjuntivitis límbica superior y recientemente en las conjuntivitis alérgicas; en todos estos actúa como un sustituto de la lágrima, favoreciendo la conservación, migración y reepitelización de las células corneales. Lo anterior se basa en las propiedades que mantienen los componentes del suero autólogo, las cuales no se modifican ni por su dilución (20, 30 o 50%)¹¹, ni por su tiempo de conservación (1 a 3 meses)^{12, 13}. Dentro de estos componentes encontramos la fibronectina, vitamina A, factor de crecimiento epitelial y el transformante del crecimiento β , sustancia P, albúmina, globulina, inmunoglobulinas, lisozimas, complemento, salicilatos y otras citocinas; los cuales ayudan a la resolución de los padecimientos antes mencionados hasta en un

60%^{14,15}. Las principales proteínas del suero incluyen glucoproteínas y lipoproteínas, entre las que destacan albúmina y globulina que intervienen en la inmunidad humoral; por su parte, el sistema del complemento participa en varios aspectos de la inflamación (quimiotaxis, fagocitosis) y depuración de complejos antígeno-anticuerpo¹⁶. La capacidad epiteliotrófica del suero depende de la presencia de factor de crecimiento epitelial, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor transformador de crecimiento β 1, fibronectina y vitamina A¹⁷. Otro componente que se ha encontrado recientemente en el suero es ácido salicílico, 2,3- y 2.5-ácido dihidroxibenzoico con acción antiinflamatoria debido a que inhibe a la ciclooxigenasa modulando la producción de citocinas y de prostaglandina E₂¹⁸.

Es sabido que existe una alta incidencia de rechazo del injerto posterior a una queratoplastia penetrante considerada de alto riesgo, además de que el manejo médico tiene pobres resultados y el costo es alto; debido a que éstos pacientes presentan liberación de mediadores de la inflamación y factores angiogénicos en respuesta a la isquemia, decidimos investigar los efectos terapéuticos del suero autólogo, tratando de valorar nuevas opciones de manejo en estos pacientes que disminuyan la incidencia de rechazo así como los costos.

HIPÓTESIS

Las altas concentraciones de inmunoglobulinas y sustancias reguladoras de la inflamación contenidas en el suero autólogo, pudieran actuar a un nivel local como un regulador o inhibidor de las reacciones inflamatorias en una queratoplastía penetrante.

JUSTIFICACIÓN

Existen pacientes que se consideran como de alto riesgo para hacer un rechazo corneal después de una queratoplastía penetrante y si llegan a presentar un fallo, se convierte en un verdadero problema el manejo de estos pacientes, generalmente tienen que ser sometidos a nuevos trasplantes sin obtener buenos resultados, por ello, es necesario investigar diferentes opciones de tratamiento, los cuales presenten una mayor efectividad y la posibilidad de reducir los costos del tratamiento.

OBJETIVOS

Investigar los efectos terapéuticos del suero autólogo en los pacientes posoperados de QPP de alto riesgo.

Valorar si existen efectos adversos con el uso del suero autólogo en pacientes posoperados de QPP de alto riesgo.

LINEAMIENTOS ÉTICOS

Este trabajo se sometió al Comité de Ética de la FHNL, previa autorización y firma de una carta de consentimiento informado por parte de los pacientes.

(Anexo 1)

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal y descriptivo de una serie de casos, en el que se incluyeron pacientes a quienes se les realizó queratoplastía penetrante, que fueron considerados de alto riesgo para presentar rechazo corneal, en el departamento de córnea de la FHNSL, IAP; en el periodo comprendido de marzo a diciembre del 2005 y que previo consentimiento informado, aceptaron participar en el estudio.

Criterios de Inclusión

Pacientes posoperados de QPP de alto riesgo

Pacientes con antecedente de fallo de injerto corneal previo.

Criterios de Exclusión

Pacientes posoperados de QPP por un diagnóstico diferente a los antes mencionados.

Pacientes con patología ocular agregada.

Criterios de Eliminación

Pacientes que no se apeguen al tratamiento establecido.

Pacientes que presenten intolerancia al suero autólogo.

Pacientes que no acudan a las revisiones subsecuentes.

Procedimiento

A todos los pacientes se les realizó una valoración oftalmológica completa, incluyendo: evaluación de capacidad visual con cartilla de Snellen, biomicroscopía, y toma de fotos previa a la queratoplastia.

Para la elaboración del suero autólogo se tomaron diferentes antecedentes publicados, donde se mencionan el uso de técnicas bajo esterilización (uso de rayos UV o cámara de flujo laminar). Se deben realizar diluciones con el fin de obtener concentraciones de los compuestos del suero, similares a los de la lágrima (20%), aunque se han utilizado diluciones al 30%, 50% e incluso suero total sin obtener ninguna complicación en su uso. Bajo condiciones de asepsia, se realizó extracción de sangre total en 3 tubos vacutainer (21ml) sin anticoagulante, formación del coágulo por una hora, centrifugación de los tubos a 3,500 RPM durante 10 minutos, obteniendo aproximadamente 6ml de suero hemático, esto en el laboratorio del Hospital Nuestra Señora de la Luz (QFB Leonor Jaimes Sabina). Se transportó en refrigeración a una temperatura de 1 a 4°C, al laboratorio clínico del Hospital Conde de Valenciana (QFB Susana Muñoz) donde se realizó la dilución del suero autólogo al 20% en una campana de flujo laminar. Se preparó un frasco gotero previamente esterilizado para cada paciente, diluyendo 1ml de suero en 4ml de solución salina balanceada y 5 frascos sólo con 1ml de suero los cuales se etiquetaron con el nombre de cada paciente y se guardaron en congelación a -70°C, cada semana se descongeló un frasco de suero de cada

paciente y se realizó la dilución, lo anterior con la finalidad de no tomar muestra sanguínea cada semana a los pacientes, debido a que el suero diluido mantiene sus propiedades durante un periodo de hasta 3 meses en congelación.

Dosificación e Indicaciones

Se proporcionó el frasco de suero autólogo a cada paciente así como la hoja de información donde se especifican los cuidados de conservación de la solución y la dosificación del suero autólogo (*Anexo 2*), mismo que se reemplazó cada semana. La dosis indicada fue de una gota cada 6 horas en el ojo operado de manera continua. Asimismo, se les indicó la terapia habitual para pacientes operados de queratoplastía penetrante la cual incluyó el uso de corticoesteroides, antibiótico, lubricante y antiviral en el caso de pacientes con antecedente de infección herpética.

Recopilación de datos y evaluación

Dentro de la recolección de datos los síntomas valorados fueron disminución de agudeza visual y dolor, y los signos edema corneal cuantificado en micras, vascularización corneal y reacción inflamatoria en cámara anterior (Tyndall). Se dio un valor a la sintomatología referida por el paciente clasificándola

como ausente (0), leve (1), moderada (2) y severa (3). Se consideró un evento inmunológico al grosor corneal mayor a 620 micras a la primera semana posquirúrgica, variabilidad del grosor mayor a 30 micras entre cada visita; y rechazo total a grosor mayor a 690 micras en cualquier visita. La neovascularización corneal se clasificó en 4 grados; grado 1: neovasos que se extendieron más allá del limbo pero no llegan a la sutura, grado 2: neovasos que se encuentran entre la sutura y el botón donador, pero no lo invaden, grado 3: neovasos que sobrepasan la unión entre el lecho receptor y el botón donador, y grado 4: neovasos que se extienden dentro del botón donador.

En base a lo anterior, inferimos que una queratoplastía penetrante exitosa fue aquella que no presentó sintomatología o que esta fue leve, que tuvo una variabilidad menor a 30 micras en el espesor corneal entre cada visita, que éste último fue menor a 590 micras y que la neovascularización fue grado 1 o 2; los pacientes que tuvieron variabilidad mayor a 30 micras entre cada visita y grosor corneal a la primer semana mayor a 620 micras, independientemente de la neovascularización se consideraron como evento inmunológico y pacientes con variabilidad mayor a 30 micras, neovascularización corneal grado 3 o 4 y/o grosor corneal mayor a 690 micras, fueron considerados como rechazo total.

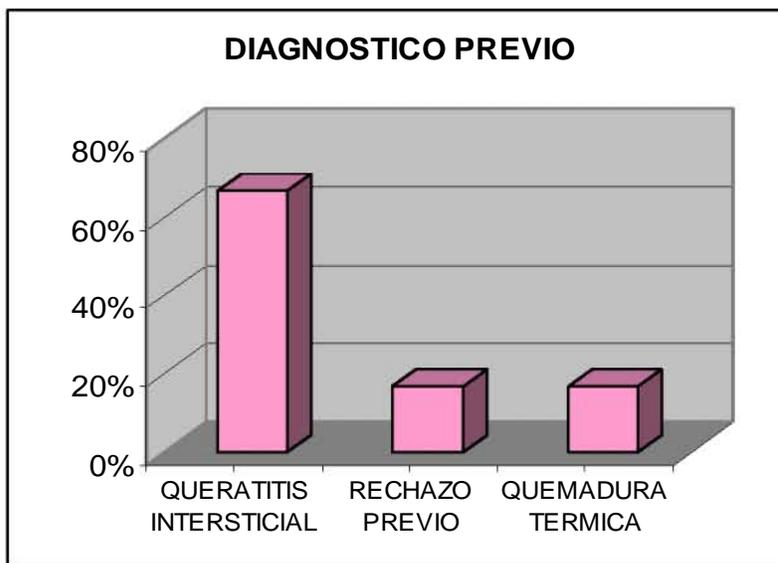
RESULTADOS

Se incluyeron 6 pacientes a quienes se les realizó queratoplastía penetrante considerada de alto riesgo para desarrollar rechazo del injerto, 2 (16.6%) del sexo femenino y 4 (66.6%) masculino, con edad promedio de 64 años, rango de 8 a 78 años.

El periodo de seguimiento fue de 22.5 semanas en promedio con un rango de 21 a 30 semanas.

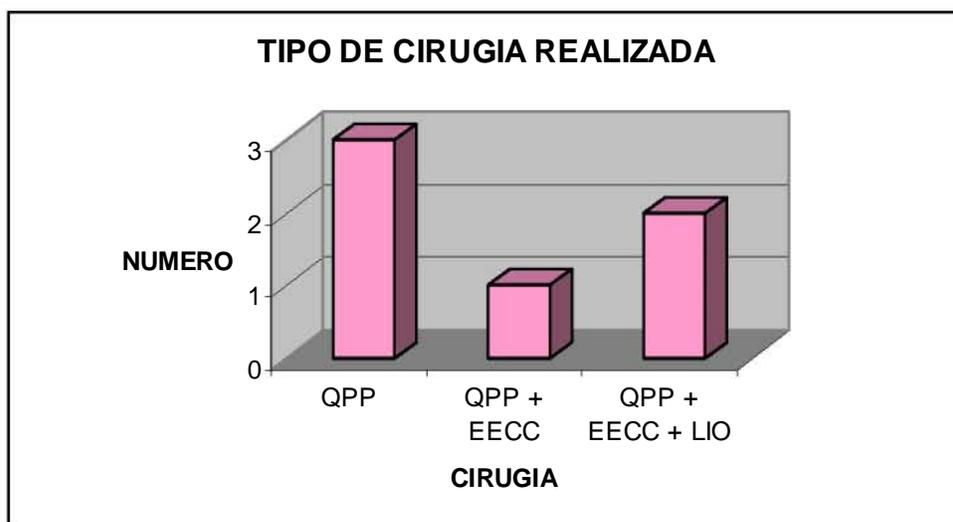
De los 6 ojos estudiados, 4 (66.6%) tenían diagnóstico de queratitis intersticial secundaria a infección herpética, 1 (16.6%) queratopatía bulosa pseudofáquica + rechazo previo, y 1 (16.6%) quemadura corneal térmica. Gráfica

1



Gráfica 1. Diagnóstico previo a la QPP

A 3 pacientes (50%) se les realizó únicamente queratoplastía penetrante (QPP), a 2 pacientes (33.3%) se les realizó triple procedimiento (QPP, extracción de catarata y colocación de lente intraocular) y a un paciente (16.6%) se le realizó QPP y extracción de catarata sin colocación de LIO. (Gráfica 2)

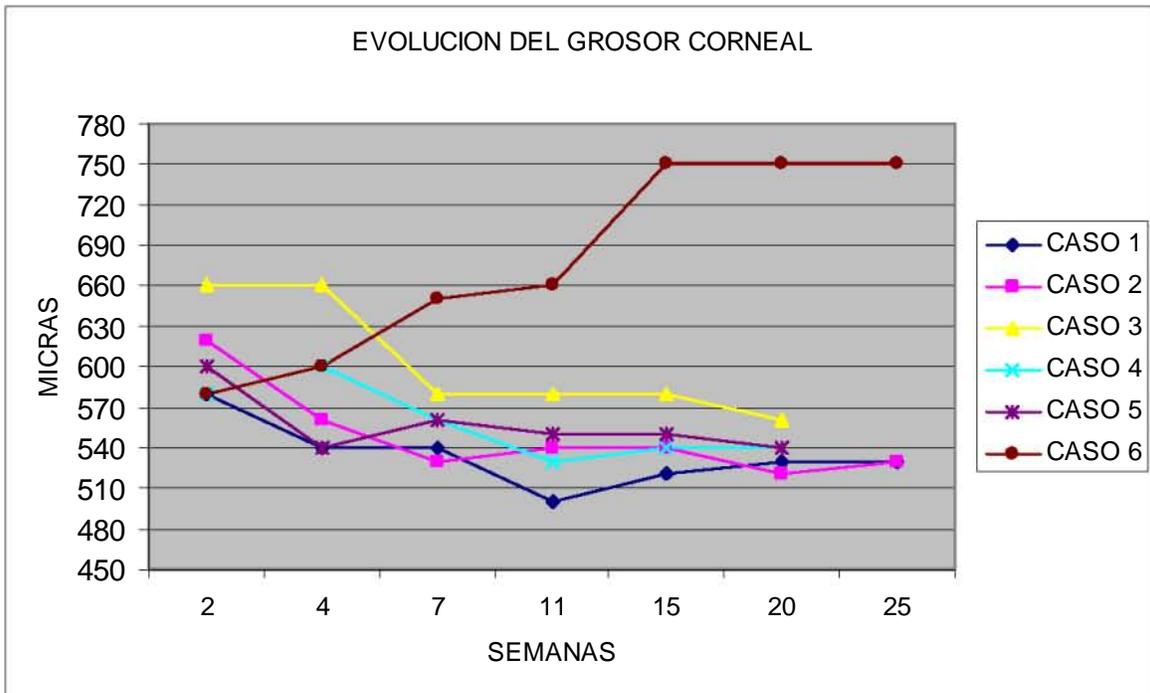


Gráfica 2. Cirugía realizada

La sintomatología fue referida por los pacientes de la siguiente manera: durante la primer semana posterior a la cirugía todos refirieron dolor de leve a moderado y sensación de cuerpo extraño, los cuales fueron disminuyendo de manera paulatina hasta desaparecer en las primeras dos semanas. Sólo un paciente refirió reaparición del dolor durante la 7ma. semana, acompañado de visión borrosa (caso No. 6). En el resto de los pacientes la visión se mantuvo o hubo ligera mejoría.

En cuanto a la neovascularización corneal, 4 pacientes (66.6%) la presentaron en la periferia, la cuál se clasificó como de primer grado ya que no llegaba a las suturas, 2 pacientes (33.3%) presentaron neovascularización grado 2 ya que los vasos no alcanzan a invadir el botón donador, sin embargo en el caso 6 estos vasos son tortuosos y profundos.

El grosor corneal fue disminuyendo a lo largo del tiempo en 5 pacientes (83.3%) y en el caso del paciente número 6 aumentó en el transcurso de la 7ma semana. (Gráfica 2). 3 pacientes (50%) presentaron un grosor corneal de 560 μ durante la primer semana, un paciente (13.3%) tuvo paquimetría de 600 μ , y un paciente (13.3%) de 680 μ , lo cual se le consideró como evento inmunológico que desapareció con tratamiento esteroideo, teniendo una paquimetría de 580 μ a las 6 semanas. El paciente No. 6 tuvo una paquimetría inicial de 560 μ , que aumentó en la 7ma semana a 650 μ , se inició manejo a base de impregnación de esteroides tópicos y sistémicos así como ciclosporina A, variando sus paquimetrías entre 600 y 660 μ , quedando finalmente con 750 μ 30 semanas después, por lo que se catalogó como rechazo total. Gráfica 3



Gráfica 3. Evolución del grosor corneal.

DISCUSIÓN

Recientemente se ha reportado el uso de suero autólogo en padecimientos relacionados con defectos epiteliales de córnea y conjuntiva, principalmente como manejo en pacientes con ojo seco. Tanto el suero autólogo como las lágrimas contienen factores de crecimiento como son el factor de crecimiento epidérmico, factor transformador de crecimiento β (TGF- β), fibronectina y vitamina A, los cuales tienen funciones de reepitelización y antibacterianas¹⁹.

Los resultados favorables con el uso de suero autólogo en ojo seco y defectos epiteliales han sido destacados por varios autores. Tananuvat y cols., así como Robert I, Raymond C reportaron una mejoría importante en los signos y síntomas del ojo seco, incluyendo cambios citológicos con el uso de suero^{14,20}. Por su parte, José B y cols. realizaron un estudio donde el suero autólogo fue efectivo en pacientes con erosiones corneales recurrentes, reduciendo el número de recurrencias de las mismas²¹. Eiki y Shigeto reportan buenos resultados con el uso de suero autólogo en pacientes con queratoconjuntivitis límbica superior²²

La razón por la cual el suero es benéfico para la superficie ocular no es del todo clara, pero se sabe que el factor de crecimiento epidérmico está presente tanto en la lágrima como en el suero y ha demostrado ser eficaz en la reparación

de defectos epiteliales, asimismo, facilita la epitelización debido a sus propiedades anti-apoptóticas²³.

Phan demostró que la fibronectina, otro componente del suero, también tiene el efecto de favorecer la reepitelización, sin embargo, un estudio randomizado realizado por Gordon mostró que no había diferencia estadísticamente significativa comparando su efecto con el del placebo, excepto en ojos con lesiones grandes ($> 10\text{mm}^3$)^{24, 25}.

Otros componentes del suero también han demostrado ser benéficos para alteraciones de la superficie ocular. La vitamina A se encuentra en mayor concentración en suero que en lágrima y puede disminuir la progresión de metaplasia escamosa en la queratoconjuntivitis sicca y las antiproteasas del suero tales como la macroglobulina α_2 inhiben las colagenasas corneales, por lo tanto, ayudan en las quemaduras corneales⁹.

John y Claire realizaron un estudio en el cual identificaron 3 tipos de salicilatos como componentes del suero; dentro de las propiedades de los salicilatos se encuentran las siguientes: inducen apoptosis de células tumorales, inducen también la actividad de la ciclooxigenasa para modular la producción de citocinas e inhibir la formación de prostaglandina E2 in vitro. Por otro lado, sabemos que en los pacientes operados de queratoplastía penetrante hay una

importante liberación de mediadores de la inflamación como citocinas las cuales sobre expresan la adhesión local de factores quimiotácticos involucrados en la reclutación de células inflamatorias y del sistema inmune (células T), antagonizando de esta manera el privilegio corneal de inmunidad; es por eso que pensamos que el suero, al contener factores tales como los salicilatos y la fibronectina, contribuye a disminuir de manera importante la respuesta inflamatoria e inmune en estos pacientes.

Como vimos en nuestro estudio, con el uso del suero autólogo disminuyó la incidencia de rechazo corneal de manera temprana (25 semanas de seguimiento), presentándose un rechazo total sólo en un paciente (16.6%), además el defecto epitelial se resolvió rápidamente (2 semanas en promedio). Sin embargo estamos concientes de que la muestra es muy pequeña y el seguimiento es corto, ya que en estos pacientes, el rechazo se puede presentar hasta 10 años posterior al trasplante.

Valdría la pena realizar más investigación respecto al mecanismo y la respuesta dada por la inmunidad tanto celular como humoral en relación con los componentes encontrados en el suero autólogo.

En el caso de pacientes operados de queratoplastía penetrante no existen reportes ni estudios realizados acerca del uso de suero autólogo.

CONCLUSIONES

El uso de suero autólogo a 25 semanas de seguimiento no produce efectos adversos que interfieran con el apego terapéutico; además, mantiene en buenas condiciones la superficie ocular. Pensamos que el efecto terapéutico está a nivel de los factores que disminuyen la inflamación como son la fibronectina, vitamina A y salicilatos. Sabemos que en una queratoplastia penetrante existen mecanismos de inmunidad tanto celulares como humorales; el trasplante corneal permite la expresión de citocinas inflamatorias las cuales sobre expresan la adhesión local de factores quimiotácticos involucrados en el reclutamiento de células inflamatorias y del sistema inmune (T) principalmente, antagonizando así es estado corneal de "privilegio inmunológico". Los salicilatos por su parte, inhiben la inducción de la actividad de la ciclooxigenasa, a través de la interleucina-1 (IL-1), modulan la producción de citocinas e inhiben la formación de prostaglandina E2 (PG-E2). De esta manera, el suero autólogo puede tener un efecto antiinflamatorio, además de que los otros componentes del suero como la fibronectina y los factores de crecimiento epitelial tienen propiedades epiteliotróficas, dando como resultado una superficie ocular estable, lo cual probablemente, contribuya a disminuir la incidencia de rechazo en estos pacientes.

Se deben seguir realizando estudios con el uso de suero autólogo durante más tiempo para poder garantizar la eficacia y seguridad con es uso del mismo.

REFERENCIAS

1. Duane's ophthalmology, CD 2005
2. Jason J. Corneal graft rejection. Clinical faculty, department of ophthalmology, university of Colorado health sciences center, January 2001.
3. Shapiro Mandel M, Krachmer J. Rejection: clinical forms, diagnosis and treatment. Corneal surgery St Louis CV Mosby, 1986 P 310
4. Dana M, Reza M, et al. Twenty-five-Year Panorama of Corneal Immunology: Emerging Concepts in the Immunopathogenesis of Microbial Keratitis, Peripheral Ulcerative Keratitis, and Corneal Transplant Rejection. Dept ophthalmology, Harvard Medical School, Feb 2000.
5. Williams K, Roder D, et al. Factors predictive of corneal graft survival. Report from the Australian corneal graft registry. Ophthalmology 1992; 99:403-414
6. Murali K, Prashant G, Nikhil G and Satish G. Penetrating keratoplasty in children. Cornea 200; 19 (2):140-144
7. Corneal transplantation: how successful are we? Br J Ophthalmol 2000;84:13-15
8. Vítová A, Filipec M, et al. Prevention of corneal allograft rejection in a mouse model of high risk recipients. Br J Ophthalmol 2004;88:1338-1342

9. Kagaya F, Usui T et al. Intraocular Dexamethasone Delivery System for Corneal transplantation in Animal Model. Department of ophthalmology, University of Tokyo School of medicine, Nov 2001
10. Belin M, Bouchard D et al. Topical cyclosporine in high-risk corneal transplantation. Am J Ophthalmology 1989;96:1144
11. Poon A, Geerling G, et al. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. Br J Ophthalmol 2001;85:1188-1197
12. Tsubota K, Goto E, et al. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. Ophthalmology. 1999;106(10):1984-9
13. Tsubota K, Goto E, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. Br J Ophthalmol. 1999;83(4):390-5
14. Tananuvat N, Daniell M, et al. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. Cornea. 2001;20(8):802-6
15. Geerling G, Hartwing D. Autologous serum-eye-drops for ocular surface disorders. A literature review and recommendations for their application. Ophthalmologie. 2002;99(12):949-59
16. Robert K, Meter A, Daryl K, Victor W. Bioquímica de Harper, Manual moderno 1994, p. 803, 808
17. Hartwig D, Herminghaus P, et al. Topical treatment of ocular surface defects: comparison of the epitheliotropic capacity of fresh frozen plasma and serum on corneal epithelial cells in an *in vitro* cell culture model. Transfusion Medicine. 2005;15(2):107-10

18. John R, Claire B, et al. The identification of salicylates as normal constituents of serum: a link between diet and health? *J Clin Pathol.* 1998;51:502-5
 19. Autologous serum-derived "Artificial Tears". *Blood matters* No. 12. Hospital and science website. 2003
 20. Robert I, Raymond C, et al. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis and Rheumatism.* 1984;27(4):459-61
 21. José B, José M, et al. Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum. *Cornea* 21(8):781-3
 22. Eiki G, Shigeto S, Jun S. Treatment of superior limbic keratoconjunctivitis by application of autologous serum. *Cornea.* 2001;20(8):807-10
 23. Pastor J, Calonge M. Epidermal growth factor and corneal wound healing: a multicenter study. *Cornea.* 1992;11:311-14
 24. Phan T, Foster C, et al. Topical fibronectin in the treatment of persistent corneal epithelial defects and trophic ulcers. *Am J Ophthalmol.* 1987;104:494-501
- Gordon J, Johnson P, Mush D. Topical fibronectin ophthalmic solution in the treatment of persistent defects of the corneal epithelium. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:281-7

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA ELABORACIÓN DEL SUERO AUTÓLOGO EN EL TRATAMIENTO POSQUIRÚRGICO DE QUERATOPLASTIA PENETRANTE.

DRA. LIZBETH KARINA BLANCO D'MENDIETA
PRESENTE

YO _____, POR MI PROPIO DERECHO, Y CON FUNDAMENTO EN LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE ATENCIÓN MÉDICA, EN ESTE ACTO OTORGO EL CONSENTIMIENTO PARA INGRESAR AL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN SOBRE SUERO AUTÓLOGO. A SU VEZ AUTORIZO LA REALIZACIÓN DE LA PRUEBA SANGUÍNEA, ASI COMO EL TRATAMIENTO INDICADO POR EL MÉDICO OFTALMÓLOGO.

ESTOY DEBIDAMENTE ENTERADO(A), POR HABÉRMELO EXPRESADO ANTES DE MI CONSENTIMIENTO, QUE NO EXISTEN RIESGOS EN EL TRATAMIENTO CON SUERO AUTÓLOGO.

ESTE TRATAMIENTO SE LLEVARÁ A CABO A PARTIR DEL PRIMER DIA POSQUIRÚRGICO Y HASTA QUE SEA NECESARIO EN LA FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ.

SE OTROGA LA PRESENTE CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO A LOS _____ DIAS DEL MES DE _____ DEL 2005.

QUEDANDO ESTE EJEMPLAR EN EL EXPEDIENTE CLÍNICO.

APLICACIÓN DEL SUERO AUTÓLOGO

ANEXO 2

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ESTA PREPARACIÓN FUE HECHA A PARTIR DE SU PROPIA SANGRE, Y SOLO DEBERÁ SER UTILIZADA POR USTED MISMO (A).

NO POSEE CONSERVADORES POR LO CUAL DEBERÁ REFRIGERARSE ENTRE 3 A 7°C (REFRIGERADOR NORMAL).

SI EL MANEJO NO ES ADECUADO, ÉSTE PODRÁ CONTAMINARSE, DE USTED DEPENDE QUE ESTO NO SUCEDA:

LAVE PERFECTAMENTE SUS MANOS ANTES DE COLOCAR LAS GOTAS. PONGA EL GOTERO EN UNA ZONA DONDE NO TENGA CONTACTO DIRECTO CON OTROS ELEMENTOS DENTRO DE SU REFRIGERADOR.

NO TOQUE EL PARPADO O LAS PESTAÑAS CON LA PUNTA DEL GOTERO
NO LAVE EL GOTERO

CIERRE Y GUARDE EL GOTERO DENTRO DEL REFRIGERADOR DESPUÉS DE APLICAR LA GOTA

SOLO SAQUE EL GOTERO DEL REFRIGERADOR CUANDO SE APLIQUE LA GOTA Y GUÁRDELO INMEDIATAMENTE.

DEBERÁ APLICARSE UNA GOTA EN EL OJO OPERADO CADA 6 HORAS

EL GOTERO SE LE REEMPLAZARÁ CADA SEMANA POR UNA SOLUCIÓN NUEVA

EL PACIENTE DEBERÁ ACUDIR A UNA REVISIÓN CLÍNICA AL SIGUIENTE DIA DE LA CIRUGÍA, A LOS 3 DIAS Y POSTERIORMENTE CADA SEMANA.

FAVOR DE ANOTAR AL REVERSO CUALQUIER ANORMALIDAD OBSERVADA O REALIZADA DURANTE LA APLICACIÓN DE LAS GOTAS.