

Actualización en hemoderivados para el manejo de alteraciones de la superficie ocular

Update on blood products for the management of the ocular surface diseases

N. Sabater Cruz^{1,2}, R. Pedro Casaroli-Marano^{1,3}

¹Hospital Clínic. Barcelona. ²Grupo Admiravisión. Barcelona. ³Barcelona Tissue Bank (BST) & Departamento de Cirugía, FMCS. Universitat de Barcelona.

Correspondencia:

Noelia Sabater Cruz

E-mail: nsabater@clinic.cat

Resumen

El uso de hemoderivados en el tratamiento de la superficie ocular ha experimentado un notable aumento de su popularidad en los últimos años debido a que favorece la estimulación de la regeneración y reparación tisular. Se ha demostrado su eficacia no sólo en el tratamiento el ojo seco, sino también de la erosión corneal recurrente, defectos epiteliales persistentes, úlceras corneales y causticaciones. Su mecanismo de acción se basa en el aporte de factores de crecimiento y otras proteínas que imitan y complementan la lágrima natural. Entre los hemoderivados, se encuentran los productos autólogos y alogénicos, con diferentes ventajas e inconvenientes. El suero autólogo fue el primer hemoderivado y el que más se ha usado. El suero alogénico y de cordón umbilical han mostrado ser buenas alternativas cuando hay contraindicaciones para el uso del suero autólogo. Los diferentes protocolos para la obtención de derivados de plaquetas (*plasma rich in platelets*, *platelet lysate* y *plasma rich in growth factors*) han demostrado también eficacia y seguridad en las mismas indicaciones que el suero autólogo, siendo una opción a considerar en el actual arsenal terapéutico. El futuro de los hemoderivados se dirige hacia los tratamientos personalizados, con la concentración adecuada de factores de crecimiento y citoquinas según el paciente y la patología de superficie ocular.

Resum

L'ús d'hemoderivats en el tractament de la superfície ocular ha experimentat un augment de popularitat en els últims anys gràcies a que afavoreix la regeneració i reparació tissular. S'ha demostrat la seva eficàcia no sols en el tractament l'ull sec, sinó també de l'erosió corneal recurrent, defectes epitelials persistents, úlceres corneals i causticacions. El seu mecanisme d'acció es basa en l'aportació de factors de creixement que imiten la llàgrima natural. Entre els hemoderivats, es troben autòlegs i heteròlegs, amb diferents avantatges i inconvenients. El sèrum autòleg va ser el primer hemoderivat i el més usat. El sèrum heteròleg i de cordó umbilical han mostrat ser bones alternatives quan hi ha contraindicació per al sèrum autòleg. Els diferents protocols per a l'obtenció de derivats de plaquetes (*plasma rich in platelets*, *platelet lysate* i *plasma rich in growth factors*) han demostrat també eficàcia i seguretat en les mateixes indicacions que el sèrum autòleg, essent una opció de l'arsenal terapèutic a considerar. El futur dels hemoderivats va cap als tractaments personalitzats, amb l'adequada concentració de factors de creixement i citoquines segons el pacient i la patologia de superfície ocular.

Abstract

The use of blood derived eye drops for the treatment of ocular surface disorders has become increasingly popular in recent years due to its stimulation of migration and cellular proliferation. They have shown efficacy in severe dry eye and also in recurrent corneal erosion, persistent corneal epithelial defect, corneal ulcers and chemical burns. Its mechanism of action is based on supply of growth factors and cytokines at the ocular surface, thus mimicking the function of the natural tears. Among overall blood derived eye drops, there are both autologous and homologous products, with different advantages and disadvantages. Autologous serum was the first one, and is the most commonly used product. Allogeneic serum and umbilical cord blood serum are efficient alternatives, especially when autologous serum therapy is contraindicated or not appropriate. Platelet-derived eye drops (*platelet-rich plasma*, *platelet lysate* and *platelet-rich plasma*) evidence good results, with efficacy and safety, and are used in the same indications that autologous serum. Future perspectives of blood-derived products include the introduction of personal treatments, screening for the proper content of growth factors and cytokines according the ocular surface disease for each patient.

Introducción

La *Tear Film and Ocular Surface Society* (TFOS) a través de su grupo de trabajo *Dry Eye Workshop II* (DEWS II) definió el ojo seco como una enfermedad multifactorial de la superficie ocular que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, se acompaña de síntomas oculares y en cuya etiología intervienen la inestabilidad e hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación, daño de la superficie ocular y alteraciones neurosensoriales¹. Se ha estimado que hasta un 25% de las consultas de oftalmología general u optometría están relacionadas con el ojo seco².

Uno de los objetivos del tratamiento convencional del ojo seco es proteger el epitelio del trauma biomecánico³. Entre las opciones terapéuticas del ojo seco de primera línea se encuentran: lágrimas artificiales, suplementos de ácidos grasos poliinsaturados omega 3, inmunomoduladores (ciclosporina A), antiinflamatorios (corticoides tópicos), antagonistas de la integrina (lifitegrast; xiidra®), tapones lagrimales, tarsorrafia, toxina botulínica, lentes de contacto terapéuticas, terapia celular con células progenitoras epiteliales límbicas, implante de membrana amniótica (o colirio de extracto de membrana) y el polisulfato de carboximetilglucosa (RGTA – Cacicol®) entre otros⁴.

Los hemoderivados no sólo lubrican sino que además contienen algunos de los mismos factores de crecimiento, citoquinas, vitaminas y nutrientes que la lágrima natural, por lo que deben considerarse en casos severos o no respondedores³. En la Tabla 1 se describen los componentes más importantes y sus funciones (adaptado de Anitua *et al*, 2015)⁵.

Un poco de historia

La terapia ocular con hemoderivados fue descrita por primera vez en 1975 por Ralph y colaboradores: describieron una serie de 6 pacientes con ojo seco severo en los que se infundían diferentes tipos de fluidos (entre ellos plasma, suero autólogo y alogénico) de manera continuada en la superficie ocular mediante una bomba de perfusión móvil⁶. Posteriormente, el grupo de Fox en 1984 demostró la eficacia del suero autólogo diluido al 50%, en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca en una serie de 15 pacientes, 8 de las cuales tenían el diagnóstico de síndrome de Sjögren⁷. En 1999, Tsubota y colaboradores estudiaron la estabilidad y persistencia de componentes esenciales del suero autólogo - *Epidermal Growth factor* (EGF), vitamina A, *Transforming Growth Factor beta* (TGF-β) - cuando se conservaban a -20 °C y a 4 °C así como su eficacia en pacientes con síndrome de Sjögren

Proteínas	Funciones
EGF (<i>Epidermal growth factor</i>)	Induce la migración y proliferación del epitelio corneal. Efecto antiapoptótico. Efecto quimiotáctico epitelial y estromal. Induce la secreción de las células caliciformes.
TGF-β (<i>Transforming growth factor beta</i>)	Disminuye la migración de queratocitos. Efecto quimiotáctico sobre fibroblastos. Induce la producción de matriz extracelular. Induce la diferenciación de miofibroblastos. Efecto antiinflamatorio.
Vitamina A	Disminuye la metaplasia escamosa del epitelio.
PDGF (<i>Platelet-derived growth factor</i>)	Efecto quimiotáctico sobre monocitos, macrófagos y fibroblastos. Induce la diferenciación de miofibroblastos.
IGF-1 (<i>Insulin-like growth factor 1</i>)	Favorece la migración epitelial.
NGF (<i>Nerve growth factor</i>)	Induce el crecimiento neural. Restablece la función de neuronas dañadas. Induce proliferación y diferenciación epitelial. Induce el crecimiento de fibroblastos.
FbFGF (<i>basic Fibroblast growth factor</i>)	Promueve la reepitelización aumentando la proliferación y migración celular.
Fibronectina	Promueve la migración celular durante la reepitelización corneal. Induce fagocitosis.

Tabla 1. Principales componentes de la lágrima natural presentes en los hemoderivados y sus funciones más importantes^{3,5,32}.

o defecto epitelial persistente. Las conclusiones fueron muy satisfactorias en cuanto a persistencia de los componentes y eficacia del tratamiento^{8,9}.

A partir de entonces hubo un incremento exponencial de los estudios clínicos, con la ampliación de las indicaciones, no solo ojo seco severo y defecto epitelial persistente, sino también para el daño químico y la erosión corneal persistente, además de la aparición de otros principios activos hemoderivados, tales como los derivados de plaquetas, suero de cordón umbilical y sangre autóloga, entre otros.

Suero autólogo

Las propiedades bioquímicas del suero autólogo son similares a las de las lágrimas humanas en cuanto a pH y osmolaridad. Sin embargo, al intentar comparar estudios es complicado por la gran variabilidad en los protocolos de preparación, almacenamiento y posología del suero autólogo¹⁰.

A grandes rasgos, el proceso de preparación se describe a continuación (Figura 1): se extrae una muestra de sangre periférica del paciente (aproximadamente 40 ml) en tubos sin anticoagulante que se dejan a temperatura ambiente durante unas horas (hasta 2 días) para permitir la coagulación^{11,12}. Una vez el coágulo se ha formado, el sobrenadante se centrifuga para separar el suero de los elementos formes. El producto final puede ser utilizado directamente o se puede diluir a concentraciones variadas, a partir del 20% (y hasta el 100% según autores), protegiéndose de la luz a fin de evitar los procesos de oxidación y degradación de los componentes principales. Se aconseja su conservación a -20 °C hasta 3 meses^{9,13}. Los viales suministrados al paciente se conservan a 4 °C. La posología descrita en la literatura también es variable, aplicándose desde 3 veces al día hasta en frecuencia horaria^{7,11,13}. El coste de producción es elevado estimándose entre 25 a 600 \$ por un tratamiento de 1 a 3 meses en Estados Unidos³. En Barcelona, el coste directo e indirecto para un tratamiento de 1-2 meses con suero autólogo procesado por el *Barcelona Tissue Bank* (BST) es de aproximadamente 450€/paciente (5-7 viales) (Figura 2).

Entre las indicaciones del suero autólogo se han descrito: ojo seco severo^{7,8,14}, defecto epitelial persistente^{9,15}, erosión corneal recurrente¹⁶⁻¹⁸, queratopatía neurotrófica¹⁹, Seidel en ampollas de trabeculectomía²⁰, queratoconjuntivitis límbica superior²¹, enfermedad de injerto contra huésped^{22,23}, cirugía refractiva²⁴, úlcera de



Figura 1. Manipulación y procesamiento del suero autólogo en sala blanca en condiciones de good manufacturing practices (GMP): introduciendo los tubos de extracción ya coagulados en la centrifuga (imagen superior) y separando el suero autólogo en alícuotas (imagen inferior).

Mooren²⁵ y reconstrucción de la superficie ocular en conjuntivitis cicatriciales²⁶, siendo las 2 primeras indicaciones las más comunes y con mayor número de ensayos clínicos y series de casos.

La eficacia del suero autólogo en el tratamiento del ojo seco está ampliamente demostrada en los diferentes ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que se han ido publicando desde 1999^{14,27-29}. Estos ensayos han lidiado problemáticas con el placebo - generalmente lágrima artificial, que ya es en sí un tratamiento - y con el enmascaramiento (diferente viscosidad y color). En algún



Figura 2. Transformación de sangre periférica en suero autólogo: El tubo de tapón azul muestra sangre recién extraída y el tubo de tapón rojo tras 2 horas (izquierda). Aspecto del vial con protección a la luz con el producto final (derecha).

caso no se han hallado diferencias con relación al placebo excepto menor frecuencia de uso de gotas¹⁴. En otros, se ha observado una mejoría significativa en la tinción de Rosa de Bengala, flutest y *Tear Break-up Time* (TBUT)²⁹; en cuestionarios de calidad como el *Ocular Surface Disease Index* (OSDI)²⁷ e incluso en la citología de impresión conjuntival²⁸.

Suero alogénico (o heterólogo)

Las indicaciones son las mismas que para el suero autólogo en aquellos pacientes que no pueden usar su propia sangre por motivos tales como serologías positivas, venas inaccesibles, anemia o discrasias sanguíneas, disminución de la capacidad epiteliotrófica de su propia sangre (la artritis reumatoide o la insuficiencia renal crónica). En estas, se ha observado una menor concentración de TGF- β , fibronectina, EGF o *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF)^{30,31} asociado a elevados niveles de mediadores proinflamatorios, como también en el síndrome de Sjögren o la enfermedad de injerto contra huésped³². El proceso de preparación del suero alogénico es equivalente al autólogo, manteniéndose en cuarentena durante 4 meses. Se obtiene de donantes emparentados o de *pools* de donantes con un perfil de citoquinas o factores de crecimiento concreto, prefiriéndose aquellos de grupo sanguíneo AB para evitar anticuerpos anti-B y anti-A³².

Suero de cordón umbilical

Las indicaciones son las mismas que las del suero alogénico: ojo seco, erosión corneal recurrente, queratitis neurotrófica, defecto epitelial persistente, causticación química. Tras obtener el consentimiento informado, se recoge una muestra de sangre de cordón tras el parto vaginal o cesárea. No se añaden anticoagulantes. Tras el centrifugado se diluye el sobrenadante al 20% y se almacena a -20 °C un máximo de 3 meses (Figura 3). Por su alto contenido en IgG, lisozima y complemento es un excelente bacteriostático. Como característica contiene más EGF, TGF- β , *Vascular endotelial Growth Factor* (VEGF) y *Neural Growth Factor* (NGF) que otros hemoderivados y menor concentración de *Insulin Growth Factor* 1 (IGF-1) y vitamina A. La alta concentración de EGF es mayor en madres de menos de 30 años, trabajo del parto mayor a 6 horas y con altos recuentos de linfocitos CD34+³²⁻³⁴. En estudios comparativos, el suero de cordón umbilical ha demostrado ser más efectivo que el suero autólogo en el tratamiento del síndrome de Sjögren y en la enfermedad de injerto contra huésped³⁵⁻³⁶.

Derivados de plaquetas

Ante una herida, las plaquetas son esenciales en la formación del tapón plaquetario y activación de la coagulación. Contienen los gránulos- α , que liberan PDGF, TGF- β y factor IV plaquetario. Basándose en estas características, preparados derivados de plaquetas se han usado ampliamente en medicina regenerativa, cirugía maxilofacial y traumatología³². En oftalmología se han usado di-



Figura 3. Bolsa y tubos con sangre de cordón umbilical (izquierda). Una vez centrifugado el sobrenadante se congela a -20°C hasta el momento de su uso (derecha).

ferentes variantes de preparados de derivados de plaquetas, que reciben diferentes nombres según el protocolo de preparación.

Platelet Rich Plasma (PRP)

Para obtener este colirio a la muestra de sangre periférica se le añade el anticoagulante citrato de sodio al 3,2%. Tras la centrifugación se obtiene un compuesto con tres niveles o capas (fracciones): la fracción de elementos formes, la fracción de plasma pobre en plaquetas y la fracción de plasma rico en plaquetas, con un contenido en plaquetas de 1,6 a 2,5 veces superior que la sangre. Este último se aspira para separarlo de los otros dos. Se conserva a -20 °C y hasta una semana a 4 °C. Los principales efectos del PRP vienen dados por las altas concentraciones de PDGF y también de EGF, VEGF y TGF- β ^{37,38}.

Lisado de plaquetas (Platelet lysate/releasate)

Se obtiene a partir del PRP aspirado tras el centrifugado, que se diluye al 30%, se congela a -80°C durante 60 minutos para luego descongelarlo a 4,1 °C a fin de producir la lisis de las plaquetas y la liberación del PDGF. Estudios prospectivos han mostrado eficacia y seguridad en el tratamiento a largo plazo en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped y lesiones corneales^{39,40}.

Plasma Rich in Growth Factors (PRGF)

La muestra de sangre periférica autóloga se centrifuga a temperatura ambiente obteniéndose tres fracciones: plasma rico en plaquetas, una banda de leucocitos y un depósito de células sanguíneas. Se aspira el sobrenadante, evitando la banda de leucocitos y se incuba a 37 °C durante 60 minutos. Luego se trata con calor (56 °C durante 60 minutos) para reducir los componentes inmunológicos. El producto obtenido se conserva a -20° hasta 3 meses. En un reciente trabajo donde se han revisado los resultados de diferentes estudios sobre suero autólogo y PRGF (Endoret®), se ha podido concluir la superioridad del PRGF con relación a una producción protocolizada, versatilidad, ausencia de leucocitos y la no necesidad de diluir el producto final⁵.

Sangre autóloga

Un único estudio⁴¹ en el Reino Unido describe una serie de 29 ojos en los que se aplicó una gota de sangre autóloga en el fórnix inferior del ojo cuatro veces al día durante 8 semanas. La gota

se obtenía puncionando el dedo con una lanceta de BM-test. Se evaluó agudeza visual, tinción ocular, TBUT, un cuestionario de confort ocular (OSI) y test de Schirmer. Se halló mejoría en todos los ítems excepto el test de Schirmer que no varió. A pesar de la aparente “genialidad” del estudio y sus buenos resultados no parece ser una aproximación terapéutica viable a la práctica, teniendo en cuenta el número de pinchazos que se requirieron durante el estudio.

Otros hemoderivados de uso ocular

Se han descrito otros hemoderivados tales como albumina, plasma fresco congelado, crioprecipitados, pegamento tisular (pegamento de fibrina, Tisseel®), fibronectina, y plasmina, de entre otros.

Conclusiones y perspectivas futuras

Los hemoderivados de uso ocular tópico son una buena opción para el tratamiento del ojo seco severo y alteraciones graves de la superficie ocular, puesto que suministran gran cantidad de factores de crecimiento y mimetizan la función de la lágrima humana.

El conjunto de ensayos clínicos prospectivos y comparativos entre diversos hemoderivados o con placebo, muestran seguridad y eficacia, a pesar de carecer de criterios objetivos y estandarizados. En los estudios comparativos parecen aventajar los derivados de plaquetas.

Los productos autólogos son preferibles, aunque los productos alogénicos (suero o suero de cordón umbilical) son una buena alternativa en aquellos pacientes que no pueden usar derivados de su propia sangre. En este sentido, se observa una tendencia futura para la utilización de hemoderivados alogénicos en la práctica clínica diaria. Estos presentan unas características y ventajas significativas: mejor relación coste-beneficio, mayor estandarización metodológica y escalonado de producción y mayor equidad con relación al establecer normativas y regulatoria para la fabricación y la aplicación clínica. En definitiva, proporcionan mejor accesibilidad del paciente al tratamiento así como la posibilidad de personalizarlo con perfiles de citoquinas y factores de crecimiento acordes al paciente y a la patología de superficie ocular.

Agradecimientos

Queremos dar nuestro más sincero agradecimiento a Emilio Calderón, Miriam Durán, Dinara Samarkanova, Sergi Querol y Esteve Trias por las imágenes cedidas para ilustrar este artículo.

Bibliografía

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):276-283.
2. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, Simpson T, Caffery B, Gordon K. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci*. 1997;74(8):624-31.
3. Soni NG, Jeng BH. Blood-derived topical therapy for ocular surface diseases. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):22-7.
4. Drew VJ, Tseng CL, Seghatchian J, Burnouf T, Reflections on dry eye syndrome treatment: Therapeutic role of blood products. *Front Med (Lausanne)*. 2018;23(5):33.
5. Anitua E, Muruzabal F, Tayebba A, Riestra A, Perez VL, Merayo-Llodes J, Orive G. Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(8):e605-14.
6. Ralph RA, Doane MG, Dohlman CH. Clinical experience with a mobile ocular perfusion pump. *Arch Ophthalmol*. 1975;93(10):1039-43.
7. Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):459-61.
8. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, Shimmura S. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(4):390-5.
9. Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology*. 1999;106(10):1984-9.
10. Pan Q, Angelina A, Zambrano A, Marrone M, Stark WJ, Heflin T, Tang L, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD009327.
11. Quinto GG, Campos M, Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(6 Suppl):47-54.
12. López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Martínez-Garchitorena J. Aplicaciones del suero autólogo en oftalmología. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82(1):9-20.
13. Geerling G1, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(11):1467-74.
14. Tananuvat N, Daniell M, Sullivan LJ, Yi Q, McKelvie P, McCarty DJ, Taylor HR. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea*. 2001;20(8):802-6.
15. Young AL, Cheng AC, Ng HK, Cheng LL, Leung GY, Lam DS. The use of autologous serum tears in persistent corneal epithelial defects. *Eye (Lond)*. 2004;18(6):609-14.
16. Del Castillo JM, de la Casa JM, Sardiña RC, Fernández RM, Feijoo JG, Gómez AC, Rodero MM, Sánchez JG. Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum. *Cornea*. 2002;21(8):781-3.
17. Holzer MP, Auffarth GU, Specht H, Kruse FE. Combination of transepithelial phototherapeutic keratectomy and autologous serum eyedrops for treatment of recurrent corneal erosions. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(8):1603-6.
18. Schrader S, Wedel T, Moll R, Geerling G. Combination of serum eye drops with hydrogel bandage contact lenses in the treatment of persistent epithelial defects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(10):1345-9.
19. 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(6):1115-20.
20. Matsuo H, Tomidokoro A, Tomita G, Araie M. Topical application of autologous serum for the treatment of late-onset aqueous oozing or point-leak through filtering bleb. *Eye (Lond)*. 2005;19(1):23-8.
21. Goto E, Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Treatment of superior limbic keratoconjunctivitis by application of autologous serum. *Cornea*. 2001;20(8):807-10.
22. Rocha EM, Pelegrino FS, de Paiva CS, Vigorito AC, de Souza CA. GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(10):1101-3.
23. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, Yamada M, Mashima Y, Watanabe R, Kuwana M, Tsubota K, Ikeda Y, Oguchi Y. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(7):579-83.
24. Noda-Tsuruya T, Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Autologous serum eye drops for dry eye after LASIK. *J Refract Surg*. 2006;22(1):61-6.
25. Mavranakas NA, Kiel R, Dosso AA. Autologous serum application in the treatment of Mooren's ulcer. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2007;224(4):300-2.
26. Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, Toda I, Takano Y, Ono M, Shinozaki N, Shimazaki J. Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1996;122(1):38-52.
27. Urzua CA, Vasquez DH, Huidobro A, Hernandez H, Alfaro J. Randomized double-blind clinical trial of autologous serum versus artificial tears in dry eye syndrome. *Curr Eye Res*. 2012;37(8):684-8.
28. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, Pesudovs K, Reynolds A, Bridges LR, Burr J, Stewart O, Quereshi S. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(5):647-52.
29. Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, Tsubota K. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(2):242-6.
30. Harloff S, Hartwig D, Kasper K, Wedel T, Müller M, Geerling G. Epitheliotropic capacity of serum eye drops from healthy donors versus serum from immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008;225(3):200-6.
31. Kang NH, Lee S, Jun RM. Comparison of epitheliotropic factors in autologous serum eyedrops from sera of chronic renal failure patients vs. normal controls. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(10):1705-12.
32. Giannaccare G, Versura P, Buzzi M, Primavera L, Pellegrini M, Campos EC. Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases. *Transfus Apher Sci*. 2017;56(4):595-604.
33. Yoon KC, Choi W, You IC, Choi J. Application of umbilical cord serum eyedrops for recurrent corneal erosions. *Cornea*. 2011;30(7):744-8.

34. Versura P, Buzzi M, Giannaccare G, Grillini M, Terzi A, Pagliaro P, Campos EC. Cord blood serum-based eye drops: the impact of donor haematological and obstetric factors on the variability of epidermal growth factor levels. *Blood Transfus.* 2014;12 Suppl 1:s44-50.
35. Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(1):86-92.
36. Yoon KC, Jeong IY, Im SK, Park YG, Kim HJ, Choi J. Therapeutic effect of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39(4):231-5.
37. Alio JL, Rodriguez AE, WróbelDudzińska D. Eye platelet-rich plasma in the treatment of ocular surface disorders. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(4):325-32.
38. Solans Perez de Larraya AM, AD. Salgado Miranda, JM. Ortega Molina, MJ. Chaves Samaniego. Plasma enriquecido en plaquetas: Una alternativa como tratamiento de la patología oftalmológica. *Annals d'Oftalmologia* 2015;1.
39. Pezzotta S, Del Fante C, Scudeller L, Rossi GC, Perotti C, Bianchi PE, Antoniazzi E. Long-term safety and efficacy of autologous platelet lysate drops for treatment of ocular GvHD. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(1):101-6.
40. Sandri G, Bonferoni MC, Rossi S, Delfino A, Riva F, Icaro Cornaglia A, Marrubini G, Musitelli G, Del Fante C, Perotti C, Caramella C, Ferrari F. Platelet lysate and chondroitin sulfate loaded contact lenses to heal corneal lesions. *Int J Pharm.* 2016;509(1-2):188-96.
41. Than J, Balal S, Wawrzynski J, Nesaratnam N, Saleh GM, Moore J, Patel A, Shah S, Sharma B, Kumar B, Smith J, Sharma A. Fingerprick autologous blood: a novel treatment for dry eye syndrome. *Eye (Lond).* 2017;31(12):1655-63.