

SUERO AUTÓLOGO EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OJO SECO. ASPECTOS TECNOLÓGICOS

AUTOLOGOUS SERUM IN THE TREATMENT OF DRY EYE SINDROME. TECHNOLOGICAL ASPECTS

HERRERO-VANRELL R¹, MOLINA-MARTÍNEZ I¹

La composición de la película lagrimal tiene una gran importancia en la estabilidad y viabilidad del epitelio corneal y conjuntival. La córnea adquiere los nutrientes principales del humor acuoso y los factores de crecimiento (FC), vitaminas y neuropéptidos de la glándula lagrimal. Estos últimos tienen gran importancia ya que son los responsables de la proliferación, migración y diferenciación de las células del epitelio corneal y conjuntival. Todos ellos se encuentran en la lágrima, en proporciones adecuadas, para garantizar el buen funcionamiento de la superficie ocular.

En el síndrome de ojo seco la composición de la lágrima se altera y cuando se desencadena el proceso inflamatorio aparecen, además, nuevos elementos como son los factores asociados con la respuesta inflamatoria. La película lagrimal pierde así sus propiedades y si se trata de un ojo seco severo el tratamiento con lágrimas artificiales convencionales resulta claramente insuficiente. En estos casos se acude a la utilización del suero autólogo (SA). El suero es el sobrenadante resultante de la centrifugación de la sangre. La ventaja de la utilización del suero como tratamiento del ojo seco severo se fundamenta en que dicho fluido incluye una serie de factores que se encuentran asociados a efectos beneficiosos resultando particularmente de gran interés aquellos relacionados con el crecimiento y mantenimiento de las células epiteliales (1,2).

Dentro de éstos se encuentran, entre otros, distintos factores de crecimiento como el factor de creci-

miento epitelial (EGF), el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), los factores de crecimiento de los fibroblastos ácido (aFGF) y básico (bFGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento tipo insulina 1. Además de éstos también cabe destacar distintos componentes como la vitamina A, la fibronectina, la albúmina, la α -2 macroglobulina y neuropéptidos como la sustancia P.

Los factores de crecimiento juegan un papel fundamental en la cicatrización corneal. El factor de crecimiento epitelial estimula la proliferación y diferenciación celular y se le han atribuido propiedades antiapoptóticas. Junto con el factor de crecimiento transformante β produce migración en poblaciones de células corneales epiteliales, asociándose con procesos de reparación epitelial y estromal. Los factores de crecimiento de fibroblastos ácido y básico han demostrado acelerar el proceso de cicatrización corneal en conejos. La fibronectina se relaciona con la reepitelización y la alfa-2-macroglobulina ha presentado efectos beneficiosos en quemaduras con sustancias alcalinas. De la misma forma, los factores neurales como la sustancia P son importantes para la migración epitelial corneal. Además el suero contiene proteínas como la albúmina capaces de mejorar la estabilidad de los factores anteriormente mencionados e inmunoglobulinas como la IgG así como factores del complemento.

Cuando el suero que se administra es del propio individuo se denomina suero autólogo (SA). La

¹ Profesora Titular. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. España.
E-mail: rociolv@farm.ucm.es
E-mail: iremm@farm.ucm.es

utilización del suero autólogo en el tratamiento del ojo seco severo ha ganado una gran popularidad en los últimos 10 años. No obstante sigue siendo un área restringida ya que su preparación tiene que ser llevada a cabo por personal especializado. En determinados casos se ha recurrido al empleo de suero fetal bovino y suero extraído del cordón umbilical aunque estos dos fluidos no tienen la ventaja de carecer de antigenicidad como es el caso del suero autólogo.

El suero autólogo se considera fórmula magistral y debe prepararse de acuerdo a protocolos estrictos. Además, debe incluir condiciones específicas de almacenamiento ya que se trata de un preparado altamente inestable. Resulta, por tanto, de gran utilidad el desarrollo de normas de buena fabricación para su producción que, a su vez, deben ajustarse a la regulación propia de los preparados sanguíneos. En este apartado es fundamental tener en cuenta aquellos factores tecnológicos que pueden repercutir en la calidad y propiedades del preparado. Hay estudios en los que se ha considerado el efecto de la centrifugación en la calidad del suero autólogo (3). Se considera que el proceso de centrifugación de la sangre es un factor crítico ya que si no se lleva a cabo adecuadamente se puede producir hemólisis. Además, hay que tener en cuenta que las membranas de las plaquetas que puedan quedar remanentes en el suero pueden inducir apoptosis reduciéndose, en este caso, sus efectos beneficiosos.

El suero, una vez extraído, se diluye con soluciones isotónicas (cloruro sódico o soluciones salinas tamponadas) de distintas concentraciones, siendo la más empleada la del 20%. La formulación final es envasada en frascos que necesitan condiciones de almacenamiento especiales (frigorífico y protegidos de la luz) ya que se trata de un producto altamente inestable que contiene además componentes fotolábiles como la vitamina A. Al carecer de conservantes el SA tiene un alto riesgo de contaminación. Aunque la contaminación de la muestra se puede producir durante su elaboración, lo más común es que tenga lugar por una mala manipulación por parte del usuario. Por esta razón, el paciente debe ser instruido acerca de su correcta utilización para disminuir así el riesgo. También la contaminación del producto puede tener lugar durante su almacenamiento. En este sentido hay datos contradictorios ya que mientras determinados autores describen contaminación después de 30 días de uso otros aseguran

la ausencia de la misma durante un período de hasta 12 semanas para el suero autólogo al 20% (4,5). Por esta razón cuando se entregan los envases de colirio de SA, se recomienda que se mantengan todas las formulaciones en el congelador salvo la que está en uso. En cualquier caso no se recomienda la utilización del mismo frasco durante más de una semana.

La eficacia del SA está relacionada con la estabilidad de los componentes esenciales. El período de almacenamiento en la nevera (4°C) suele ser de 1 mes y en el congelador (-20°C) durante varios meses. Algunos autores han demostrado la estabilidad de determinados componentes del suero autólogo después de un mes a 4°C y durante tres meses a -20°C.

Teniendo en cuenta todos los puntos señalados anteriormente una estrategia para mejorar la estabilidad del suero autólogo sería acudir al empleo de recursos tecnológicos como a la liofilización del preparado. Este proceso está destinado a eliminar el disolvente del preparado, en este caso agua y así aumentar la estabilidad del producto. Si el proceso se lleva a cabo correctamente los componentes mantienen sus propiedades y al reconstruir de nuevo el preparado con el disolvente eliminado éste goza de las mismas características que la formulación inicial. Este proceso se emplea en vacunas y preparados de características semejantes al SA con unos resultados óptimos. Además, la liofilización permite la incorporación de elementos coadyuvantes a la formulación que pueden favorecer la estabilidad de los factores críticos del SA. También se podrían añadir sustancias con propiedades óptimas para la regeneración corneal, como es el caso de determinados azúcares o biopolímeros.

Si se trata de mejorar las características de la formulación también cabe la posibilidad de añadir determinados componentes capaces de aumentar el tiempo de contacto de la formulación con la superficie corneal. Para esto se podría acudir a la adición de polímeros mucoadhesivos que ya son empleados en la actualidad en el tratamiento del ojo seco y que han demostrado unos resultados óptimos.

Es evidente que la formulación de suero autólogo actual se puede mejorar gracias a los recursos tecnológicos existentes. Así, en un futuro próximo, se podrá disponer de soluciones individualizadas de suero autólogo adaptadas a las necesidades específicas de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, et al. 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: 242-246.
2. Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, Kita M, Sotozono C, Kinoshita S. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19: 113-129.
3. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, Pesudovs K, Reynolds A, Bridges LR, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 647-652.
4. Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Geerling G. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 706-714.
5. Lagnado R, King AJ, Donald F, Dua HS. A protocol for low contamination risk of autologous serum drops in the management of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 464-465.