

## Aplicación del plasma rico en plaquetas en enfermedades de la superficie ocular

### Application of platelet-rich plasma in ocular surface diseases

Yereyni León Rodríguez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9985-0245>

Zaadia Pérez Parra<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7019-3491>

Mildrey Moreno Ramírez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6439-6732>

Yardanis Hernández Fernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8522-0859>

Yasary Brizuela Concepción<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2013-4116>

<sup>1</sup>Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [yereynilr@infomed.sld.cu](mailto:yereynilr@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

La enfermedad de la superficie ocular incluye a un grupo de patologías con diversas etiologías, síntomas y hallazgos clínicos que comparten la producción de reacción inflamatoria y daño de esta superficie. El uso de derivados hemáticos para el tratamiento de patologías de la superficie ocular se ha incrementado en el área de la oftalmología, ya que su composición es análoga a la de la lágrima natural. Con el objetivo de mostrar la terapia celular como una nueva disciplina científica a aplicar en nuestro medio, se realizó una búsqueda automatizada sobre el tema, teniendo en cuenta las publicaciones de los últimos 5 años. Se utilizó la plataforma Infomed, cuya información fue resumida para la elaboración del informe final, donde se expone que los colirios de hemoderivados proveen estrategias de tratamiento eficaces y seguras para pacientes con afecciones oftálmicas. El colirio de plasma rico en plaquetas ofrece una opción exitosa de tratamiento en numerosas afecciones de la

superficie ocular. Sin embargo, estudios adicionales son necesarios para establecer la seguridad y la eficacia de este tipo de terapias.

**Palabras clave:** Enfermedades de la superficie ocular; hemoderivados; plasma rico en plaquetas.

## ABSTRACT

Ocular surface diseases are a group of conditions of different etiologies, symptoms and clinical findings with the common features of developing an inflammatory reaction and damaging the ocular surface. Use of blood-derived products for the treatment of ocular surface disorders has increased in ophthalmic care, since their composition is similar to that of natural tears. With the purpose of presenting cell therapy as a new scientific discipline that could be used in our environment, an automated search was conducted about the topic which included publications from the last five years. The search was performed on the Infomed platform, and the information obtained was summarized into a final report stating that blood-derived eye drops provide effective and safe treatment strategies for patients with ophthalmic conditions. Platelet-rich plasma eye drops are a potentially successful treatment option for many ocular surface disorders. However, further studies are required to establish the safety and effectiveness of this type of therapy.

**Key words:** Ocular surface diseases; blood-derived products; platelet-rich plasma.

Recibido: 30/05/2020

Aceptado: 09/10/2020

## Introducción

La superficie ocular es una unidad anatómica funcional que engloba diversas estructuras del ojo y sus anejos.<sup>(1,2,3)</sup> Para poder mantener el epitelio corneal íntegro es necesario un equilibrio anatómico y funcional entre todas estas estructuras; cualquier alteración en alguno de estos elementos puede dar lugar a un defecto del epitelio corneal.<sup>(4,5,6)</sup>

Los tratamientos de las afecciones de la superficie ocular se centran cada vez más en el uso de tratamientos de acción múltiple, menos artificiales y sin potenciales alérgenos.<sup>(7,8)</sup> Los colirios de hemoderivados se basan en gotas preparadas a partir de la sangre del paciente (autólogo), tales como suero autólogo, plasma rico en plaquetas (PRP), plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) o lisados plaquetarios (PL); o de donantes (homólogo), tales como el suero alogénico o el suero de cordón umbilical. Los hemoderivados tienen ciertas ventajas con respecto a otras terapias oculares convencionales, ya que no solo son un sustituto lubricante de las lágrimas, sino que además contienen factores biológicos que los hacen más similares a estas.<sup>(4,5,9)</sup>

La aplicación terapéutica de los factores solubles que intervienen en los procesos biológicos es uno de los pilares en que se sustenta la medicina regenerativa. Las plaquetas son elementos sanguíneos anucleados, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos. Los componentes de los gránulos plaquetarios que se liberan durante la activación, influyen sobre otras células. Las plaquetas y, más concretamente, sus gránulos  $\alpha$ , son consideradas actualmente reservorios fisiológicos de gran número de mediadores biológicos, entre los que se encuentran factores de crecimiento, proteínas adhesivas, inhibidores de proteasas, factores fibrinolíticos. Su activación en respuesta a la lesión vascular provoca la liberación escalonada de dichos mediadores durante el proceso de formación del coágulo, dotando a las plaquetas, además de una función hemostática, de la función de actuar como

sustrato tanto físico como químico para la regeneración del área dañada, incluida la superficie ocular.<sup>(8,9,10)</sup>

El plasma rico en plaquetas cuenta con varios años de experiencia clínica satisfactoria en distintas áreas de la medicina, como la cirugía maxilofacial, la dermatología y la traumatología. Las propiedades del plasma rico en plaquetas, sumadas a su origen autólogo, y la ausencia en su composición de conservantes y estabilizadores, hacen que dicho preparado pueda tener una amplia aplicabilidad también en el campo de la Oftalmología, donde los protocolos difieren según la afección ocular, lo que ha demostrado elevada capacidad y especificidad en la regeneración corneal y su elaboración a partir de la propia sangre del paciente, lo que lo hace fácilmente disponible y de bajo costo económico.<sup>(9,10,11)</sup>

En las enfermedades de la superficie ocular existe un incremento en la demanda de factores de crecimiento, con una alteración de la película lagrimal, vehículo natural de numerosos mediadores biológicos, lo cual produce una situación de desprotección de la superficie ocular y, dependiendo de su intensidad, pondrá en compromiso el mantenimiento y regeneración corneconjuntival.<sup>(9,12)</sup>

Gracias a los avances recientes en el área de la medicina regenerativa o la ingeniería de tejidos se han podido concretar los mecanismos biológicos implicados en la reparación y regeneración de tejidos, así como definir los distintos elementos y moléculas que forman parte de la respuesta tisular regenerativa, además de la función esencial de los factores de crecimiento autólogos en la regeneración; de manera que se avala la utilización clínica de estas sustancias con fines de reparación y regeneración histórica.<sup>(9,12)</sup>

La utilización de derivados hemáticos en Oftalmología viene marcada por la necesidad de encontrar sustitutos lagrimales que no solo humidifiquen la superficie ocular, sino que también aporten factores de crecimiento presentes

en la lágrima. La propiedad regenerativa del plasma rico en plaquetas como terapia en estas afecciones oculares, motivó a efectuar este estudio con el objetivo de mostrar la terapia celular como una nueva disciplina científica a aplicar en nuestro medio.

## **Plasma Rico en Plaquetas en enfermedades de la superficie ocular**

Se realizó una búsqueda automatizada sobre el tema teniendo en cuenta las publicaciones de los últimos 5 años. Se utilizó la plataforma Infomed, específicamente la Biblioteca Virtual de Salud (Ebsco, Hinari, PERii, SciELO regional, PLoS Medicine, Pubmed Central, Biomed Central, DOAJ, Free Medical Journals). La información fue resumida para la elaboración del informe final.

### **Mecanismos de reparación y regeneración corneales: papel de los factores de crecimiento**

Similar a otros tejidos, tras un estímulo lesivo a nivel de la córnea, ocurrirá una primer fase de estabilización de la herida, seguida de una fase reparativa (proliferación celular + producción de matrix extracelular) y, por último, la fase remodeladora o regenerativa (diferenciación y organización del nuevo tejido) con el objetivo de alcanzar las características del tejido original. En el caso de la córnea, solo el epitelio es capaz de efectuar una regeneración completa. De este modo, cualquier lesión que afecte a las capas inferiores a él, desde la membrana de Bowman al endotelio, será reparada y dejará una cicatriz; es decir, un tejido desestructurado y que, además de no tener las propiedades tensiles y refractivas de la córnea sana, producirá una opacidad focal que, dependiendo de su localización, extensión e intensidad, comprometerá en mayor o menor medida la visión.<sup>(9,13,14)</sup>

## Papel de los factores de crecimiento

La primera descripción de un factor de crecimiento (FC) fue publicada por *Rita Levi Montalcini* y *Stanley Cohen* en el año 1956.<sup>(15)</sup> Los FC son polipéptidos sintetizados como precursores. En condiciones basales, pero especialmente ante procesos de destrucción tisular, los FC estimulan a las células para que entren en un ciclo de crecimiento y división que favorezca la regeneración.<sup>(15)</sup> Los factores de crecimiento principalmente implicados en los mecanismos de reparación y regeneración corneales se muestran a continuación:

Factor de crecimiento epidérmico: EGF.

Factor de crecimiento queratinocítico: KGF.

Factor de crecimiento hepatocitario: HGF.

Factor de crecimiento insulínico: IGF-I.

Factor transformante:  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).

Factor derivado de las plaquetas: PDGF.

Factor de crecimiento nervioso: NGF.

Los miembros de la familia más implicados en la cicatrización epitelial son el EGF, el factor de crecimiento transformante  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ), el factor de crecimiento tipo EGF de unión a la heparina (HBEGF) y la epirregulina.<sup>(12,16)</sup>

### Colirio plasma rico en plaquetas (PRP) 100 %

La sangre está compuesta en un 55 % de plasma y el resto son células (eritrocitos, leucocitos y plaquetas). El plasma es la porción líquida y se compone en un 96 % de agua y el 4 % de proteínas y otros materiales: aminoácidos, lípidos, hormonas, enzimas, vitaminas, metabolitos orgánicos como sodio, globulinas, albúminas, fibrinógenos, lipoproteínas, sales minerales y nutrientes. Cuando dejamos que se active la cascada de la coagulación y se forme un coágulo en el plasma obtenemos suero. El suero es el plasma sin plaquetas ni fibrinógenos.

Cuando centrifugamos un tubo de sangre no coagulada se logra separar, dependiendo de la fuerza g ejercida, el plasma de los elementos celulares. Las plaquetas quedan suspendidas principalmente en las porciones más distales del plasma. Seleccionando estas fracciones del tubo, obtenemos un plasma rico en plaquetas (PRP). Dependiendo del método empleado, las concentraciones de plaquetas, leucocitos y FC serán distintas y, por lo tanto, se obtienen distintas fracciones, que podemos distinguir entre:<sup>(15)</sup>

*PRGF*: Plasma rico en factores de crecimiento.

*PRPGF*: Plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento.

*PRP*: Plasma rico en plaquetas.

*PPP*: Plasma pobre en plaquetas.

*LR-PRP*: Plasma pobre en plaquetas y leucocitos.

*LP-PRP*: Plasma pobre en plaquetas y pobre en leucocitos.

La única definición defendida en la literatura define el PRP como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal (150.000-350.000/uL).<sup>(15,17,18)</sup>

En numerosas publicaciones se hace un uso indistinto de esta terminología, lo que dificulta la protocolización de las diferentes técnicas (diferencias en la cantidad de sangre extraída, velocidad/temperatura de centrifugación, forma de activación y concentración final de plaquetas) y sus resultados.<sup>(17)</sup>

Por último, según el método, se activarán o no las plaquetas para que liberen los factores de crecimiento.<sup>(15,16,17)</sup> Otro parámetro a dilucidar es si es necesario la activación antes de la aplicación del plasma rico en plaquetas. Esta se puede realizar con trombina, cloruro cálcico y ciclos de congelación-descongelación, entre otros.<sup>(15,19,20)</sup> Así obtenemos plasma rico en factores de crecimiento (PRGF). Diversos autores no consideran que inducir la activación sea necesario, ya que se produce de manera natural al contacto con los tejidos.<sup>(16,17)</sup>

Por otra parte, las fuentes alogénicas son una alternativa útil en pacientes con enfermedades sistémicas coexistentes cuya sangre pueda contener factores perjudiciales para la superficie ocular.<sup>(15)</sup>

### Indicaciones:

Las afecciones en las que suelen utilizarse son:

- *Enfermedad de ojo seco (EOS)*: La terapia central del tratamiento de esta enfermedad siguen siendo los sustitutivos artificiales de las lágrimas. Las lágrimas artificiales (LA) han demostrado mejorar algunos de los parámetros que empleamos en la enfermedad de ojo seco, pero con resultados dispares y limitados. Su principal limitación es que no presentan una composición similar a las lágrimas. El uso del PRP en estas afecciones ofrecen mejorías clínicas estadísticamente significativas.<sup>(15,21,22)</sup>
- *Defecto epitelial persistente*: Defectos de más de 2 mm de diámetro en su eje mayor que persisten más de dos semanas y no responden a tratamiento habitual. Con el uso de PRP se reporta cierre de las lesiones independientemente de su concentración de plaquetas. Estos resultados se asocian al efecto de aumento de la migración epitelial por parte del EGF, Vit A y IGF- 1.<sup>(15,23)</sup>
- *Enfermedad injerto frente a huésped (EIFH)*: La enfermedad injerto contra huésped es la principal complicación de los trasplantes alogénicos de células hematopoyéticas y de órganos que contienen células linfoides. Ocurre entre el 30 y 50 % de los alotrasplantes y en una proporción aún mayor en pacientes trasplantados de donantes no relacionados. Las consecuencias más comunes de esta patología a nivel oftalmológico suele ser una forma de EOS severa como consecuencia de la infiltración

linfocítica de la glándula lagrimal, así como queratopatía en banda, queratitis filamentosa y perforaciones oculares. El tratamiento habitual es con LA, ciclosporina, corticoide y tapones lagrimales. Se reporta mejoría clínica en alrededor del 80 % de los pacientes en reportes revisados con el uso del PRP, con una disminución importante de síntomas y del tiempo de ruptura de la película lagrimal.<sup>(15,24)</sup>

- *Quemaduras químicas:* Suponen una urgencia oftalmológica por la importancia del inicio rápido del tratamiento y sus consecuencias. El tratamiento empleado en estos casos incluye lavado y desbridamiento de las lesiones, antiinflamatorios, profilaxis antibiótica y lentes terapéuticos. Una de las complicaciones más temidas es la afectación limbar y su relación con una futura insuficiencia limbar. El PRP ha demostrado ser útil en el tratamiento de esta urgencia tanto en ensayos con ojos de conejo como en estudios prospectivos, en los que la inyección de PRP subconjuntival aceleraba la resolución del proceso.<sup>(15)</sup>
- *Úlceras y perforaciones corneales.* <sup>(15,24)</sup>
- *Síndrome post-LASIK:* Asociado con alteraciones de la estabilidad lagrimal y de su producción, refleja el papel primordial del sistema nervioso en el mantenimiento de la superficie ocular. Su tratamiento se basa en aportar LA hasta la recuperación de las terminaciones nerviosas, pero a veces puede necesitar tratamiento adyuvante.
- *Reconstrucciones conjuntivales:* En su forma de coágulo a modo de injerto o como adhesivo tisular se han utilizado en cirugías de reconstrucción conjuntival.

- *Erosiones corneales recidivantes (ECR)*: En la literatura consultada se ha comprobado el efecto beneficioso del suero autólogo,<sup>(16)</sup> pero no se han encontrado referencias en PubMed al tratamiento PRP. No obstante, en nuestra experiencia hemos obtenido buenos resultados con este tipo de pacientes, no solo mejorando los síntomas y signos, sino que esto ocurre rápidamente. En nuestra experiencia hemos observado una mejoría clínica considerable de afecciones de la superficie, tales como: úlcera de Mooren, úlceras de Terrien, inmunológicas, neurotróficas y rechazo al trasplante de córnea. Además, en *melting corneal* poscirugía de superficie ocular (menor tiempo en resolución, menor fibrosis postratamiento).

#### Otras indicaciones reportadas

- *Tratamiento estético piel periocular*: Como efecto coadyuvante de blefaroplastias. Además, en su forma de coágulo como injerto tras la reconstrucción de la piel palpebral, estabilizando en área del injerto, a diferencia de lo que ocurre con las suturas y otras aplicaciones.<sup>(15)</sup>
- *Agujero macular*.<sup>(15)</sup>
- *Desprendimiento de retina*.<sup>(15)</sup>
- *Maculopatía hipotónica por ampollas filtrantes*: Inyección subconjuntival.<sup>(15)</sup>

#### Riesgos

En general, estos preparados se consideran seguros y son una herramienta fundamental en el manejo de la patología grave de la superficie ocular. Sin embargo, los riesgos son los propios de la extracción sanguínea y los derivados de una incorrecta manipulación del colirio. Se citan, por ejemplo:<sup>(15)</sup>

- *Relacionados con la extracción sanguínea*: Antes de iniciar el tratamiento, se debe valorar detenidamente la situación individual en el

caso de niños, mujeres embarazadas y lactantes, pacientes cardiópatas graves, con enfermedades hematológicas (alteraciones plaquetarias, en el metabolismo del hierro, de la coagulación, etc.), en tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, o que deben someterse a extracciones frecuentes por otras patologías.<sup>(15)</sup>

- *Referentes a la posibilidad de transmisión de enfermedades sistémicas a terceras personas:* Según reporta la literatura, es necesario realizar serologías previas para detectar posibles virus de Hepatitis B y C, VIH u otros microorganismos que puedan transmitirse por contacto con muestras biológicas.<sup>(15)</sup>
- *Derivados de la contaminación del producto durante su utilización:* Dado que los colirios no contienen conservantes, debe hacerse especial hincapié sobre la forma adecuada de conservación y utilización.

La principal desventaja práctica del uso de hemoderivados en Oftalmología es su difícil conservación, ya que deben mantenerse congelados hasta su apertura. El tiempo máximo de conservación a  $-20^{\circ}\text{C}$  es de 3 meses. Una vez abierto el preparado se debe conservar en nevera y desechar a los 7 días. Es importante advertir al paciente que no se puede volver a congelar.<sup>(15)</sup>

En la actualidad no existe una contraindicación absoluta, pero no deben administrarse en casos de: procesos infecciosos agudos, trastornos sanguíneos relacionados con alteraciones plaquetarias o de la coagulación, tumores en el área de aplicación, enfermedades autoinmunes y trastornos oculares relacionados con una vascularización excesiva.<sup>(15)</sup>

En general, son leves y poco frecuentes. Se han descrito casos de fotofobia, irritación, enrojecimiento y prurito ocular, así como algunos con intolerancia

tras varias semanas de tratamiento, y queratitis infecciosa o conjuntivitis por contaminación del colirio.<sup>(15)</sup>

## Conclusiones

Los derivados plaquetarios son especialmente útiles en pacientes no respondedores al tratamiento convencional gracias a que contienen una concentración mayor de factores de crecimiento.

El colirio de plasma rico en plaquetas ofrece una opción exitosa de tratamiento en numerosas afecciones de la superficie ocular en relación con el tratamiento convencional. Sin embargo, estudios adicionales son necesarios para establecer la seguridad y la eficacia de este tipo de terapias.

## Referencias bibliográficas

1. Fine BS, Yanoff M. Ocular Histology. Hagerstown: Harper and Row Publisher; 1979.
2. Mishima S, Gasset A, Klyce SD Jr, Baum JL. Determination of tear volume and tear flow. Invest Ophthalmol. 1966 [acceso: 15/06/2021];5:264-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5947945/>
3. Riestra AC, Alonso-Herreros JM, Merayo-Lloves J. Plasma rico en plaquetas en superficie ocular. Arch Soc Esp Oftalmol. 2016;91(10):475-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2016.03.001>
4. Merayo-Lloves J, Sánchez RM, Riestra AC, Anitua E, Begoña L, Orive G, et al. Autologous Plasma Rich in Growth Factors Eyedrops in Refractory Cases of Ocular Surface Disorders. Ophthalmic Res. 2015;55(2):53-61. DOI: <https://doi.org/10.1159/000439280>

5. Freire V. Derivados hemáticos en la regeneración del epitelio corneal: Estudio comparativo *in vitro* e *in vivo* [Tesis doctoral]. Leioa: Universidad del País Vasco, Facultad de Medicina y Odontología; 2016 [acceso: 30/06/2021]. Disponible en:  
[https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/19638/TESIS\\_FREIRE\\_VALLEJO\\_VANESA.pdf?sequence=1](https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/19638/TESIS_FREIRE_VALLEJO_VANESA.pdf?sequence=1)
6. 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. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.07.023>
7. Sánchez-Ávila RM, Merayo-Llodes J, Riestra AC, Anitua E, Muruzábal F, Orive G, et al. The Effect of Immunologically Safe Plasma Rich in Growth Factor Eye Drops in Patients with Sjogren Syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(5):391-9. DOI: <https://doi.org/10.1089/jop.2016.0166>
8. González Iglesias AI, Fernández Delgado N, Forrellat Barrios M, Hernández Ramírez P. Caracterización de los concentrados plaquetarios utilizados en Medicina Regenerativa. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2017 [acceso: 30/06/2021];30(2):171-8. Disponible en:  
<https://www.researchgate.net/publication/264428478>
9. Merayo-Llodes J, Sánchez-Ávila RM, Riestra AC, Anitua E, Begoña L, Orive G, et al. Safety and Efficacy of Autologous Plasma Rich in Growth Factors Eye Drops for the Treatment of Evaporative Dry Eye. *Ophthalmic Res.* 2016;56(2):68-73. DOI: <https://doi.org/10.1159/000444496>
10. Barriá N, Haro F, Henríquez E, Unda M. Concentrados plaquetarios y usos en oftalmología. *Rev Med Hum.* 2017 [acceso: 30/06/2021]. Disponible en:  
[http://www.medicinayhumanidades.cl/ediciones/2017/especial\\_ofthalmologia/04\\_CONCENTRADOS%20PLAQUETARIOS.pdf](http://www.medicinayhumanidades.cl/ediciones/2017/especial_ofthalmologia/04_CONCENTRADOS%20PLAQUETARIOS.pdf)
11. Anitua E, Muruzabal F, Pino A, Merayo Lloves J, Orive G. Biological stability of plasma rich in growth factors eye drops after storage of 3 months. *Córnea.* 2018;32(10):1380-6. DOI: <https://doi.org/10.1159/000444496>

12. Anitua E, Muruzabal F, Tayebba A, et al. Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(8):605-14. DOI: <https://doi.org/10.1111/aos.12710>
13. Monzón LC, Cáceres YN. Plasma rico en plaquetas: una alternativa terapéutica versátil en enfermedades oftálmicas. *Medic Electr.* 2017 [acceso: 30/06/2021];21(2):77-80. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/>
14. Anitua E, de la Fuente M, Muruzabal F, Riestra A, Merayo-Llodes J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts. *Exp Eye Res.* 2015 [acceso: 30/06/2021];135:118-26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.02.016>
15. García Conca V. Eficacia y seguridad del plasma rico en plaquetas sobre la superficie ocular y la osmolaridad lagrimal en la enfermedad del ojo seco hiposecretor [Tesis]. España: Universidad Miguel Hernández; 2017.
16. Ciurtin C, Ostas A, Cojocar VM, Walsh SB, Isenberg DA. Advances in the treatment of ocular dryness associated with Sjogrens syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:321-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.007>
17. Moreno R. Plasma rico en plaquetas: actualización de los sistemas empleados para su obtención. *Farm Hosp.* 2016;40(5):385-93. DOI: <https://dx.doi.org/10.7399/fh.2016.40.5.10561>
18. Soni NG, Jeng BH. Blood-derived topical therapy for ocular surface diseases. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(1):22-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306842>
19. Anitua E, de la Fuente M, Riestra A, Merayo-Llodes J, Muruzábal F, Orive G. Preservation of Biological Activity of Plasma and Platelet-Derived Eye Drops After Their Different Time and Temperature Conditions of Storage. *Cornea.* 2015;34(9):11448. DOI: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000489>

20. Anitua E, Prado R, Orive G. Closing regulatory gaps: new ground rules for platelet-rich plasma. *Trends Biotechnol.* 2015;33(9):492-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.07.002>
21. Akpek EK, Amescua G, Farid M, García-Ferrer FJ, Lin A, Rhee MK, et al. Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern(R). *Ophthalmology.* 2019;126(1):286-334. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2018.10.023>
22. Guijarro Hernández L. Evaluación de la eficacia del empleo de colirio de suero autólogo vs. heterólogo en síndrome de ojo seco [Tesis]: Universidad de Málaga; 2015.
23. Muñoz CWR, Luna MI, Vázquez ML, García CK, Martínez PM. Aplicación de plasma rico en plaquetas combinado con injerto de membrana amniótica en el tratamiento de adelgazamiento corneal. *Rev Mex Oftalmol.* 2013 [acceso: 30/06/2021];87(3):158-64. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-oftalmologia-321>
24. Arnalich F, Rodríguez AE, Luque Río A, Alió JL. Solid Platelet Rich Plasma in Corneal Surgery. *Ophthalmol Ther.* 2016 [acceso: 20/01/2017];5(1):100-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4909678/>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.