



Farmacia Hospitalaria

ISSN: 1130-6343

farmhosp@grupoaulamedica.com

Sociedad Española de Farmacia

Hospitalaria

España

Jover Botella, A.; Márquez Peiró, J.F.; Márques, K.; Monts Cambero, N.; Selva
Otaolauruchi, J.

Evaluación de la efectividad del colirio de suero autólogo en el tratamiento de patologías
oculares

Farmacia Hospitalaria, vol. 35, núm. 1, 2011, pp. 8-13

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=365961350003>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Evaluación de la efectividad del colirio de suero autólogo en el tratamiento de patologías oculares

A. Jover Botella^a, J.F. Márquez Peiró^{b,*}, K. Márques^c, N. Monts Cambero^c y J. Selva Otaolaurruchi^a

^a Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Perpetuo Socorro, Alicante, España

^c Servicio de Oftalmología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Recibido el 19 de octubre de 2009; aceptado el 22 de febrero de 2010

Disponible en Internet el 8 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Suero autólogo;
Colirio monodosis;
Patologías de la
superficie ocular

Resumen

Objetivo: Evaluar la efectividad del tratamiento con colirio de suero autólogo al 100% en pacientes con diversas patologías oculares.

Métodos: Estudio descriptivo, observacional, prospectivo de mayo de 2005 a febrero de 2009. La población del estudio fueron los pacientes que iniciaron tratamiento con colirio de suero autólogo al 100% elaborado en dosis unitarias. Para la evaluación de la efectividad del estudio se valoraron la desaparición o la mejoría de la sintomatología ocular en los pacientes mediante un cuestionario sobre los signos y los síntomas apreciados por el paciente al inicio y al final del tratamiento.

Resultados: Se evaluó a un total de 15 pacientes (24 ojos). Los síntomas, como el ojo rojo, el ardor o la quemazón, los pinchazos y la pesadez de los ojos, mejoraron en el 100% de los pacientes que los sufrían, mientras que la sensación del ojo seco y la arenilla mejoraron en el 92% de los casos. Para el 66,7% de los pacientes evaluados la mejoría en los síntomas justificó la incomodidad por la extracción de sangre. Con respecto a la tolerancia del colirio al 100%, solo un paciente presentó alguna molestia relacionada con la instilación del colirio.

Conclusión: La utilización de colirio de suero autólogo al 100% se asoció a una mejoría de la sintomatología ocular en la mayoría de los pacientes evaluados.

© 2009 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marquez_juapei@gva.es (J.F. Márquez Peiró).

KEYWORDS

Autologous serum;
Single-dose eye
drops;
Ocular surface
disorders

Effectiveness of 100% autologous serum drops in ocular surface disorders**Abstract**

Objective: To evaluate the effectiveness of 100% autologous serum eye drops for the treatment of various ocular surface disorders.

Methods: A descriptive prospective observational study carried out from May 2005 to February 2009 which included patients with ocular surface disorders treated with single-dose autologous serum eye drops. Treatment effectiveness was evaluated by using a clinical questionnaire in order to assess symptoms experienced by patients at the beginning and end of treatment.

Results: A total of 15 patients (24 eyes) were evaluated. Clinical symptoms such as redness, burning, sharp pain and tired eyes improved in 100% of the patients, whereas dryness and sandy/gritty sensation improved in 92% of the patients. The overall improvement of clinical symptoms was worth the inconvenience of venipuncture according to 66.7% of the patients. Regarding tolerance for autologous serum eye drops, only one patient experienced some discomfort when using the single-dose eye drops.

Conclusion: The treatment with 100% autologous serum eye drops improved ocular symptoms for most patients.

© 2009 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las patologías que ocasionan un desorden en la película lacrimal produciendo daños en la superficie interparpebral y provocando síntomas de incomodidad ocular en el paciente son muy diversas. Entre estas patologías destaca la queratoconjuntivitis seca (QCS), que cursa con sequedad crónica bilateral de la conjuntiva y la córnea debido a un volumen lacrimal escaso (deficiencia acuosa) o a una pérdida excesiva de lágrimas por evaporación debido a la mala calidad de la lágrima. Desde el año 2007, el Dry Eye Workshop (DEWS, 'grupo de trabajo internacional de ojo seco') define el ojo seco como una enfermedad multifactorial de las lágrimas y de la superficie ocular que provoca síntomas de incomodidad o molestias, alteración de la agudeza visual e inestabilidad de la película lacrimal con daño potencial de la superficie ocular. Se acompaña de incremento de la osmolaridad de la lágrima e inflamación de la superficie ocular¹. Sobre la base de esta definición, este grupo de trabajo recomienda utilizar el término queratoconjuntivitis lagrimal en lugar de QCS.

La prevalencia de esta enfermedad oscila entre el 10–20% de la población, aunque en poblaciones orientales puede llegar al 33%². Esta patología puede estar asociada al síndrome de Sjögren, patología sistémica de origen autoinmune que afecta principalmente a las glándulas exocrinas presentando los pacientes xeroftalmia y xerostomía persistentes debido a la alteración funcional de las glándulas lacrimales y salivares. También en la forma crónica de la enfermedad de injerto contra huésped, los defectos epiteliales persistentes, las erosiones corneales recurrentes causadas por distrofias corneales o por queratitis herpéticas previas se produce una inestabilidad del epitelio con sequedad exocrina que facilita la aparición del ojo seco.

Las recomendaciones del DEWS 2007 para el tratamiento del ojo seco se basan en un enfoque multifactorial teniendo en cuenta las características de la enfermedad¹. En la mayoría de los casos, el tratamiento etiológico no es posible, en ocasiones por desconocimiento de la causa exacta, de

forma que se instaura un tratamiento sintomático, siendo el tratamiento más frecuente la terapia sustitutiva con lágrimas artificiales y lubricantes, aunque esta terapia presenta ciertas limitaciones debido a la complejidad de la lágrima natural. En los últimos años se está imponiendo la utilización del colirio de suero autólogo obtenido de la propia sangre del paciente, sobre todo en pacientes con enfermedad severa. Desde que por primera vez Fox et al³ describieran el uso de suero autólogo en pacientes con queratoconjuntivitis lagrimal, su utilización ha ido en aumento, de forma que se ha utilizado en otras patologías que provocan lesiones en el epitelio corneal^{4,5}. El mecanismo de acción del suero autólogo se basa principalmente en su acción lubricante, pero lo que lo hace especialmente interesante para el tratamiento de alteraciones de la superficie ocular es su mayor concentración en vitaminas A y E, factores de crecimiento (EGF, TGF-β, FGF, HGF) y fibronectina^{6,7}, nutrientes que promueven el trofismo celular del epitelio corneal interviniendo en su regeneración^{8,9}.

El colirio de suero autólogo se suele preparar diluido al 20%¹⁰, ya sea con fisiológico o con solución salina balanceada¹¹, aunque algunos autores, como Poon et al¹², han sugerido que concentraciones mayores podrían tener más efectos sobre la superficie ocular al aportar una mayor concentración de factores de crecimiento. Así, Noble et al¹³ utilizaron en su estudio colirio de suero autólogo a concentraciones del 50–100% obteniendo buenos resultados tanto de efectividad como de seguridad del colirio. Se ha postulado en algunos trabajos que a mayor concentración del colirio de suero autólogo se producirían también mayores molestias para el paciente por la viscosidad del preparado. Así, el colirio de suero autólogo al 100% aportaría una mayor concentración de factores de crecimiento y supondría una menor manipulación en la elaboración del colirio con menor riesgo de contaminación.

En este sentido se planteó la realización de un estudio con el objetivo principal de evaluar la efectividad del tratamiento con colirio de suero autólogo al 100% en pacientes con diversas patologías oculares.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, prospectivo de mayo de 2005 a febrero de 2009. La población del estudio fueron los pacientes que recibieron tratamiento con colirio de suero autólogo al 100% que acudieron a consultas externas de Oftalmología de un hospital general universitario de tercer nivel en el período de tiempo establecido. Se incluyó a los pacientes que finalizaron el plan terapéutico inicial con el colirio de suero autólogo, excluyéndose aquellos pacientes que no dieron su consentimiento para participar en el estudio.

La evaluación de la efectividad del tratamiento del colirio de suero autólogo al 100% en nuestros pacientes se realizó mediante la valoración de la desaparición o la mejoría de los síntomas oculares. Para ello se definieron previamente los síntomas o los aspectos por evaluar (**tabla 1**) utilizando el cuestionario publicado por Donate et al¹⁴. Estas preguntas se realizaron a los pacientes antes de iniciar el tratamiento y al finalizarlo, de forma que pudiéramos observar la evolución de los síntomas. En el caso de interrupción precoz del tratamiento se registró el motivo de esta interrupción para su posterior análisis.

A) Preparación farmacéutica del suero autólogo

Atendiendo a la legislación vigente, el colirio de suero autólogo para un paciente individualizado debe ser considerado una fórmula magistral, por lo que su preparación se debe realizar conforme a lo dispuesto en el Real Decreto 175/2001 del 23 de febrero sobre las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales¹⁵. La metodología de elaboración fue la siguiente:

1. Obtención del suero del paciente: se realizó la extracción de sangre del paciente en el servicio de farmacia mediante punción venosa y recogida en tubo de gelosa

Tabla 1 Criterios para la valoración subjetiva de la efectividad del tratamiento con colirio de suero autólogo al 100%¹⁴

1. Ojo rojo
2. Inflamación de los párpados
3. Presencia de escamas o costras en los bordes parpebrales
4. Presencia de legañas
5. Ojos pegados al levantarse
6. Sensación de ojo seco
7. Sensación de arenilla
8. Sensación de cuerpo extraño en el ojo
9. Picor ocular
10. Ardor o quemazón ocular
11. Malestar en los ojos
12. Dolor agudo (pinchazos en los ojos)
13. Lagrimeo
14. Ojos llorosos
15. Sensibilidad a la luz (fotofobia)
16. Visión borrosa transitoria que mejora con parpadeo
17. Cansancio de los ojos o los párpados
18. Sensación de pesadez de los ojos

a vacío sin anticoagulante, obteniéndose un volumen de 100–125 ml de sangre total. A continuación, los tubos se centrifugaron a temperatura ambiente a 10.000 rpm durante 10 min. De esta forma se obtuvieron unos 25–30 ml de suero por paciente.

2. Elaboración del colirio: la elaboración del colirio se realizó de acuerdo con el procedimiento normalizado de trabajo aprobado a tal efecto. La manipulación del suero se realizó siguiendo las condiciones de esterilidad más estrictas trabajando en cabina de flujo laminar vertical y empleando material estéril de un solo uso. El personal facultativo elaborador recibió formación previa para la manipulación de muestras biológicas y empleó máscara de seguridad y vestimenta adecuada. Nunca se manipularon dos o más sueros de personas distintas al mismo tiempo y todas las extracciones fueron registradas indicando fecha y hora, enfermera que realiza la extracción, número de tubos empleados, farmacéutico elaborador y número de dosis unitarias obtenidas. El colirio se preparó a partir del suero autólogo del paciente, sin diluir y realizando una filtración esterilizante (0,22 µm). Se prepararon en dosis unitarias de 0,3 ml utilizando jeringas de 1 ml que finalmente se taparon con tapones estériles. El colirio de suero autólogo preparado en dosis unitarias se puede conservar en congelador (–20 °C) durante tres meses, mientras que para la jeringa descongelada se estableció un período de validez de 24 h, conservándose en nevera (2–8 °C) entre cada aplicación. De esta forma, cada jeringa se utiliza durante un solo día minimizando el riesgo de contaminación del preparado, teniendo en cuenta que el colirio así elaborado carece de conservantes.

B) Dispensación e información al paciente

Se preparó una cantidad de jeringas para cada paciente que cubriera un período de 3 meses de tratamiento (90–100 jeringas). La dispensación del colirio de suero autólogo se realizó desde la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos. En el momento de la dispensación se entregó a cada paciente un prospecto personalizado contenido en información relativa a la conservación del colirio así como las instrucciones para su correcta administración, dando información sobre la importancia del lavado previo de las manos y cómo instilar las gotas desde la jeringa sin tocar el extremo con los dedos. Asimismo, se informó sobre la pauta posológica indicada por el oftalmólogo (habitualmente entre 1–6 gotas/día) así como de la importancia de espaciar la administración conjunta de otros colirios al menos 5 min.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se estudiaron sobre la base de sus medidas de tendencia central y distribución (media, mediana, moda, desviación estándar, etc.), mientras que las variables cualitativas se estudiaron sobre la base de frecuencia absoluta y relativa de aparición. En ambos casos, los intervalos de confianza utilizados fueron del 95%. El análisis de los datos se realizó por número de pacientes y número de ojos tratados, incluyéndose en el análisis solo los

pacientes que completaron el tratamiento, y se pudo evaluar la mejora subjetiva de su sintomatología ocular.

Resultados

Durante el período del estudio, un total de 32 pacientes (21 mujeres y 11 hombres) iniciaron tratamiento con colirio de suero autólogo para diferentes patologías oculares, con un total de 48 ojos por tratar. En la [tabla 2](#) se muestran los datos basales de la población inicial incluida en el estudio.

Los pacientes presentaban distintas patologías oculares con distintos grados de alteración de la superficie ocular, presentando todos ellos sintomatología propia de la patología al inicio del tratamiento. En la [tabla 3](#) se muestra la distribución de los pacientes según el diagnóstico con la duración media del tratamiento y la distribución por sexo.

Al final del período de estudio, el 65,6% de los pacientes (n=21) había finalizado el tratamiento, mientras que un 25,0% (n=8) continuaba aún en tratamiento y en seguimiento por parte del oftalmólogo. Tres pacientes (9,4%) abandonaron el tratamiento prescrito, aunque solo uno de ellos refirió molestias relacionadas directamente con el empleo del colirio de suero autólogo al 100% manifestado en forma de picor o quemazón ocular. En los otros dos casos se desconoce la

causa del abandono del tratamiento al no volver el paciente ni a la consulta de oftalmología ni al servicio de farmacia.

De los 21 pacientes que completaron el tratamiento (40 ojos), solo se pudo realizar la evaluación de la mejora de los síntomas en 15 de estos, ya que el resto de los pacientes no acudieron a la visita de valoración tras completar el tratamiento. Así pues, se evaluaron un total de 24 ojos ([tabla 4](#)). A los 15 pacientes que finalizaron su tratamiento se les preguntó si la mejoría observada justificaba la incomodidad del tratamiento en referencia a la necesidad de realizar repetidas extracciones de sangre, de forma que el 66,7% de los pacientes (n=10) consideró que la mejoría en los síntomas compensaba la molestia de la extracción de sangre.

Discusión

La utilización del colirio de suero autólogo se ha convertido en el tratamiento estándar de diversas patologías debido a su efectividad, a su facilidad de preparación y a la inocuidad para el paciente. La terapia con suero autólogo produce un efecto transitorio sobre la superficie epitelial que desaparece una vez que se suspende su aplicación. Los efectos beneficiosos de este tratamiento comienzan a notarse a las dos semanas, aunque la mejora subjetiva en los pacientes se produce a partir del segundo día de tratamiento. La duración de tratamiento en nuestros pacientes es de unos 4 meses (mediana), con un mínimo de un mes, por lo que en todos los pacientes ha pasado el tiempo necesario para poder evaluar la efectividad del tratamiento.

En nuestro estudio, síntomas como el ojo rojo, el ardor o la quemazón, los pinchazos y la pesadez de los ojos mejoraron en el 100% de los pacientes que los sufrían. Doce pacientes presentaban sensación del ojo seco y la arenilla o el cuerpo extraño en el ojo, con una mejoría de los síntomas en el 92% de los casos, siendo todos estos síntomas molestos para los pacientes. El lagrimeo y la fotofobia fueron de los síntomas de mayor frecuencia en los que se observó mejoría en un menor número de pacientes.

En diversos estudios se ha evaluado el cierre de las úlceras corneales y también la mejoría de la sintomatología ocular. Así, en el estudio realizado por García Jiménez et al, 9/11 pacientes presentaron mejoras subjetivas de la sin-

Tabla 2 Datos basales de la población de pacientes incluidos (n=32; 48 ojos)

Variables	n (%)
Edad, años ^a	62 (32–90)
Sexo	
Mujeres	19 (59,38)
Hombres	13 (40,63)
Número de ojos afectos	
Un ojo	15 (46,88)
Dos ojos	17 (53,12)
Duración del tratamiento, meses ^b	4 (1–42)
Dispensaciones realizadas ^b	2 (1–17)

^a Media y rango.

^b Mediana y rango.

Tabla 3 Distribución de los pacientes evaluados en función del tipo de patología ocular diagnosticada

Diagnóstico principal	Casos	Ojos	Edad, media ^a	Sexo, M:H	Duración del tratamiento, intervalo ^b
Xeroftalmia severa	8	14	64	6:2	3–38
Alteración epitelial corneal	4	7	55	4:0	3–4
Úlcera corneal trófica	4	4	72	2:2	4–24
Úlcera corneal recidivante	4	5	83	3:1	2–3
Insuficiencia limbar	2	3	72	1:1	3–18
Trasplante de la córnea	3	4	82	0:3	5–18
Xeroftalmia por síndrome de Sjögren	3	6	50	3:0	10–42
Penfigoide ocular cicatricial	1	2	59	1:0	2
Queratitis filamentosa/queratopatías	2	2	80	0:2	2–4
Xeroftalmia severa por EICH	1	2	32	1:0	14

EICH: enfermedad de injerto contra huésped; H: hombre; M: mujer.

^a Años.

^b Meses de tratamiento.

Tabla 4 Resultados de la valoración de síntomas subjetivos (n=15)

	Con síntomas al inicio del tratamiento	Con síntomas al finalizar el tratamiento	Mejoría clínica subjetiva, %
Ojo rojo	13	0	100
Párpados inflamados	4	1	75
Escamas o costras en los bordes parpebrales	3	2	33
Legañas	8	3	62
Ojos pegados al levantarse	5	2	60
Sensación de ojo seco	12	1	92
Sensación de arenilla o cuerpo extraño	12	2	83
Picor ocular	8	3	62
Ardor o quemazón	6	0	100
Pinchazos	5	0	100
Malestar en los ojos	9	1	89
Lagrimo	4	2	50
Fotofobia	9	4	55
Visión borrosa transitoria	9	2	77
Pesadez en los ojos	5	0	100

tomatología ocular utilizando colirio de suero autólogo al 20% en pacientes con QCS y con insuficiencia límbica con y sin úlceras. También López García et al¹⁶ han publicado un estudio sobre la utilización del colirio de suero autólogo en pacientes con el ojo seco, observándose una mejoría de los síntomas oculares en los 26 pacientes incluidos en el estudio. Los resultados publicados con colirios a mayor concentración también han obtenido resultados similares a los nuestros. Así, Noble et al¹³ realizaron un estudio utilizando colirio de suero autólogo al 50% sobre un total de 31 ojos (16 pacientes) con mejoría en 25 ojos de la sintomatología ocular. Poon et al¹² utilizaron en su estudio colirio al 100% para 6 pacientes, observándose una mejoría de la sintomatología ocular en los 8 ojos en los que se aplicó el colirio a esta concentración, utilizando la misma escala de valoración de gravedad utilizada en nuestro estudio. Los estudios de toxicidad *in vitro* realizados por Poon et al¹² muestran cómo concentraciones del 100% permiten un crecimiento celular mayor que concentraciones del 50%.

Con respecto a la tolerancia del colirio al 100%, solo un paciente comentó alguna molestia en la instilación del colirio, sin observarse en ningún otro paciente molestias derivadas de la administración del colirio al 100%, sobre todo las relacionadas con la mayor viscosidad del preparado.

En este sentido, la efectividad y la tolerancia del colirio de suero autólogo al 100% observadas en nuestros pacientes justifican para el 66,7% de estos (10/15) las molestias derivadas de las repetidas extracciones de sangre a las que se somete cada paciente durante el tratamiento para poder elaborar el colirio, teniendo en cuenta que la cantidad de sangre extraída es mayor para la elaboración del colirio de suero autólogo al 100% en comparación con la necesaria para la elaboración del colirio a otras concentraciones.

Por otra parte, la elaboración de dosis unitarias para uso diario reduce el riesgo de contaminación del preparado sin tener que realizar controles microbiológicos sobre los frascos ya utilizados por los pacientes y sin tener que añadir algún antibiótico al preparado para evitar el crecimiento bacteriano en caso de contaminación del colirio durante su utilización por el paciente, reduciendo los costes deriva-

dos de la elaboración del colirio de suero autólogo. Si bien inicialmente puede resultar más compleja la instilación de gotas con las jeringas con las que se prepara el colirio, con la información y la educación que se da al paciente en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos antes de la primera dispensación se resuelve esta situación.

En conclusión, la utilización de colirio de suero autólogo al 100% se asocia a una mejoría en la sintomatología ocular de los pacientes evaluados.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Pflugfelder SC, Geerling G, Kinoshita S, Lemp MA, McCulley J, Nelson D, et al. Manejo y tratamiento de la enfermedad de ojo seco: informe del Subcomité para Manejo y Tratamiento del Ojo Seco. *Ocul Surf*. 2007;5:163–78.
- Mathers WD. Why the eye becomes dry: A cornea and lacrimal gland feedback model. *CLAO J*. 2000;26:159–65.
- 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;27:459–61.
- Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1467–74.
- López JS, García Lozano I, Rivas L, Martínez Garchitorena J. Aplicaciones del suero autólogo en oftalmología. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82:9–20.
- Bosch-Valero J, Martín-Avia J, Sierra-Barreras J, Rodríguez-Marco A, Cristobal-Bescos JA. Suero autólogo en patología ocular por hipovitaminosis. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008;83:45–8.
- Nelson JD, Gordon JF. Topical fibronectin in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. Chiron Keratoconjunctivitis Sicca Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1992;114:441–7.
- Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology*. 1999;106:1984–9.

9. Yoshino K, Garg R, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC. Production and secretion of transforming growth factor beta (TGF-beta) by the human lacrimal gland. *Curr Eye Res.* 1996;15:615–24.
10. García Jiménez V, Veiga Villaverde B, Baamonde Arbaiza B, Cahue Carpintero I, Celedin Vinuela ML, Simo Martínez RM. The elaboration, use and evaluation of eye-drops with autologous serum in corneal lesions. *Farm Hosp.* 2003;27:21–5.
11. 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;243:706–14.
12. Poon AC, Geerling G, Dart JK, Fraenkel GE, Daniels JT. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: Clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:1188–97.
13. 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: 647–52.
14. Donate J, Benítez del Castillo JM, Fernández C, García Sánchez J. Validation of a questionnaire for the diagnosis of dry eye. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2002;77:493–500.
15. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficiales. *BOE* núm. 65, de 16 marzo, 2005.
16. López-García JS, Rivas L, García-Lozano I, Murube J. Autologous serum eyedrops in the treatment of aniridic keratopathy. *Ophthalmology.* 2008;115:262–7.