

## Tratamiento con concentrado plaquetario plasmático subconjuntival y tópico en el trasplante de limbo

### *Subconjunctival and topic treatment of plasma platelet concentrate in limbal transplantation*

Márquez de Aracena del Cid R.  
Montero de Espinosa Escoriaza I.  
Muñoz Saez M.  
Pereira Gutiérrez G.  
Martín Leal F.

Hospital FREMAP de Sevilla.  
Clínica Centro Cid de Sevilla.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

#### RESUMEN

Se ha valorado la eficacia del tratamiento subconjuntival y tópico de concentrados plaquetarios plasmáticos tras la realización de un trasplante autólogo y otro heterólogo histocompatible de limbo en un ojo con insuficiencia limbar total tras quemadura por ácido, en que había sido insuficiente un injerto previo.

**Resultado:** Se observó un acortamiento en el tiempo de adaptación de los injertos, estabilización corneal y mejora de la agudeza visual en el ojo transplantado. Así mismo, una aceleración de la curación en el ojo donante tras aplicación tópica de concentrados plaquetarios.

**Palabras claves:**

Trasplante de limbo, superficie ocular quemaduras, plaquetas, factores de crecimiento.

#### ABSTRACT

It was evaluated the efficiency of the subconjunctival and topic application of autologous platelet concentrate in one ocular burn after autologous and heterologous limbal transplant. The eye had a deficit limbal by acid burn and a previous autotransplant was insufficiency.

**Result:** were found a shorter period of time in limbal allograft adaptation; corneal stabilization and better visual acuity in the limbal transplants with subconjunctival and topic plasma platelet concentrates treatment. And acceleration in donor eye of the healing process with topic platelet concentrate.

**Key words:**

Limbal transplant, ocular surface, burns, platelet, growth factors.

MAPFRE MEDICINA, 2006; 17 (4): 280-285

#### Correspondencia

R. Márquez de Aracena del Cid  
Servicio de Oftalmología  
Hospital FREMAP de Sevilla  
Avda. de Jerez s/n  
Sevilla

Trabajo financiado  
por Institución  
Casa Real de los Godos

Rafael Márquez de Aracena del Cid,  
Ignacio Montero de Espinosa Escoriaza,  
Miguel Muñoz Saez, et al.

Tratamiento con concentrado plaquetario  
plasmático subconjuntival y tópico en  
el trasplante de limbo

## INTRODUCCIÓN

Una de las patologías más problemática en Oftalmología es la derivada de la patología de la superficie ocular (1). Sobre todo aquellos procesos que afectan la transparencia corneal y, por ende, a la visión. Se ha venido demostrando la importancia que, en este sentido, tiene el limbo. Las nuevas terapéuticas sobre esta estructura están aportando un gran avance: el trasplante de limbo (2); de membrana amniótica (3); técnicas más extendidas en el tratamiento del déficit limbar (6); de células epiteliales limbares cultivadas sobre membrana amniótica (4) o el trasplante autólogo de células epiteliales de la mucosa oral cultivadas sobre membrana amniótica (5). Las técnicas de cultivos celulares sobre membrana amniótica se encuentran en las primeras fases de aplicación (7) se iniciaron hace unos años en animales (8) utilizándose en diversas patologías y situaciones agudas de síndromes oculares cicatrizantes (9). Aun con resultados prometedores (10), no se puede generalizar, influyendo la patología concreta a tratar (11-12): si bien las quemaduras químicas son patologías con una indicación favorable, otras como el síndrome de Steven-Johnson o el penfigoide cicatricial ocular tienen un resultado limitado (13), posiblemente debido a la persistencia del proceso inflamatorio crónico (14, 15). Hasta el desarrollo de técnicas como el trasplante de células limbares cultivadas, se puede considerar al trasplante de limbo una técnica eficaz para el tratamiento de alteraciones corneales causadas por el déficit limbar (13).

Por otro lado, se conoce que la aplicación tópica de suero hemático en las alteraciones corneales parece acelerar su curación. Posteriormente, se ha postulado que la posible aplicación de factores de crecimiento derivados de concentrados de plaquetas sobre las células epiteliales de la córnea actuarían favoreciendo su trofismo (16). Demostrándose en cultivos celulares que la aplicación de determinadas fracciones de suero y plasma aumentan el crecimiento, migración y diferenciación celular, respecto a los que no se les aplica (17). Quedando por demostrar clínicamente que la actividad de los factores de crecimiento en humanos son efectivos en el tratamiento de determinadas alteraciones en la superficie ocular.

Uno de los tratamientos clásicos en Oftalmología es la autohemoterapia -inyección subconjuntival de sangre autóloga- en paciente con quemaduras

oculares importantes, cuya eficacia ha sido contrastada (18, 19, 20, 21) incluso acompañada de otras sustancias (22). La presencia de factores de crecimiento en sangre junto con las evidencias de la eficacia de autohemoterapia en determinadas alteraciones de la superficie ocular, podrían hacer pensar que el potencial terapéutico de la autohemoterapia reside en el contenido de la fracción plaquetaria (incluidos los factores de crecimiento) que contiene la sangre.

En estudios previos parece eficaz de la aplicación subconjuntival del concentrado plaquetario plasmático en la resolución de determinadas alteraciones traumáticas de la superficie ocular, concretamente en las quemaduras (23). Por ello, creemos que puede ser de utilidad el empleo de dicha técnica en la resolución de, al menos, otras alteraciones traumáticas incluyendo los trasplantes.

## MATERIAL Y MÉTODO

Varón de 24 años de edad de profesión conductor de vehículos peligrosos que tras caída de ácido en ojo izquierdo sufre desepitelización corneal completa con edema estromal y estrías corneales + quemadura conjuntival 360° con afectación limbar. Tras autohemoterapia en dos ocasiones y tratamiento médico conservador el paciente presentó a los 6 meses cierto adelgazamiento corneal, pannus avanzado y una agudeza visual subjetiva de 2/10 con corrección. En dicha situación el paciente se encontraría incapacitado totalmente para el ejercicio de su profesión.

Las expectativas laborales, funcionales y estéticas crearon cierto estado de ansiedad con miedo a pérdida de visión del ojo contralateral.

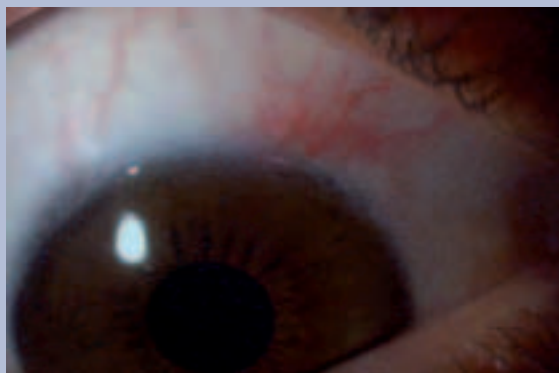
En tal situación (paciente joven, larga esperanza de vida y la limitación laboral) se ofreció la realización de un autotrasplante de limbo. La preocupación del paciente a pérdida del ojo contralateral hizo que se realizara un autoinjerto conservador de 6mm a las 11hs (Figura 1).

Tras la realización del trasplante y, aún obteniendo una buena adaptación del injerto y recuperación funcional, no fue lo suficiente como para que el paciente pudiese volver a trabajar. Por lo que se realizó un segundo trasplante autólogo y heterólogo histocompatible. Tras el trasplante se utilizó como tratamiento médico postoperatorio, en el ojo

Márquez de Aracena del Cid R.,  
Montero de Espinosa Escoriaza I.,  
Muñoz Saez M., et al.

Tratamiento con concentrado plaquetario  
plasmático subconjuntival y tópico en  
el trasplante de limbo

**Fig. 1.** Estado de la lesión del ojo donante a los 6 días tras cirugía y aplicación tópica de concentrado de plaquetas.



del donante, concentrado de plaquetas autólogas tópico y en el ojo receptor inyección subconjuntival de concentrado de plaquetas autólogas.

#### Técnica quirúrgica

##### *Obtención del limbo ojo donante:*

Tras desinfección (irrigación a presión superficie ocular con solución povidona yodada 10%) se instila 1 gota / 5' / 4 veces de anestésico tópico (Colircusí Anestésico Doble. Lab. Alcon). Posterior infiltración subconjuntival de 0,3ml de mepivacaina clorhidrato scandinibsa 2% subconjuntival en zona a extraer injerto.

Con cuchillete desechables se extrae un injerto de limbo 6mm de largo x 3mm de ancho conteniendo córnea superficial y conjuntiva. Tras extracción se aproxima la conjuntiva bulbar suturándola a los bordes de limbo restantes con dos puntos.

Implante del tejido limbar sobre el ojo receptor:

Tras desinfección (irrigación de la superficie ocular con solución povidona yodada 10%) se instila 1 gota / 5' / 4 veces de colirio de tetracaina clorhidrato (1mg) y oxibuprocaina (4mg) (Colircusí Anestésico Doble. Lab. Alcon) y posterior infiltración de 0,3 ml de scandicain subconjuntival en zona a extraer injerto. Con hemosteta se va retirando en toda la zona a injertar y circundante el pannus y restos fibroso, al llegar al limbo, con cuchillete desechables, se extrae 6 x 3mm. Tras limpiado de la zona se posiciona el

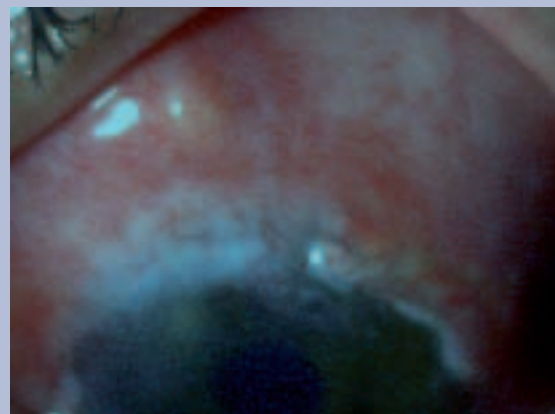
injerto y se sutura a la conjuntiva adyacente. Se instilan 2 gotas de colirio de ciprofloxacino (oftaci-  
lox. Alcon cusí) y se coloca lente terapéutica.

Tras la realización del autoinjerto limbar y, ante la falta de tolerancia de la lente terapéutica, se sustituyó por instilación 1 gota / 5hs de colirio de dexametasona (1mg) y tobramicina (3mg) (Tobradex. Alcon cusí) + pomada cada 5horas de retinol palmitato (10.000 U.I.) + gentamicina (3mg) + DL-metionina (5mg) (pomada oculos epitelizante. Novartis) + oclusión ocular.

Tras la recuperación, primero, del ojo donante y después del receptor. Se vio una mejoría de la agudeza visual que resultó insuficiente para realizar su actividad laboral. Por lo que se realizó un doble autoinjerto limbar extraídos 6mm del ojo derecho del paciente y otros 6mm de limbo de un donante histocompatible (familiar de 24 años) en las zonas en que se evidenció un pannus y avance sobre la córnea de tejido fibrovacuolar más marcado, 9,00 y 1,00hs aproximadamente (figuras 2 y 3).

A las 24hs de la intervención y ante el rechazo reiterado de lente de contacto terapéutica por parte del ojo del paciente, en un intento de lograr el éxito de adaptación de los injertos se optó por la inyección de concentrado de concentrado plaquetas plasmáticas en conjuntiva bulbar a las 11 y 5,30h. A las 24/48hs del injerto. El concentrado de plaquetas autólogas tópicas se aplicó 1 gota / 6 horas. La técnica de obtención y aplicación de dicho concentrado es la descrita por

**Fig. 2.** Ojo con doble trasplante de limbo (9,00 y 1-2hs) a las 24hs de infiltración subconjuntival de concentrado de plaquetas. Véase depósito anaranjado en conjuntiva bulbar 11hs.



Márquez de Aracena del Cid R.,  
Montero de Espinosa Escoriaza I.,  
Muñoz Saez M., et al.

Tratamiento con concentrado plaquetario  
plasmático subconjuntival y tópico en  
el trasplante de limbo

**Fig. 3.** Estado de los injertos limbares (9,00, 11,00 y 1-2,00hs) y transparencia de la córnea a los 7 días tras cirugía.



nuestro grupo de investigación (23). Tras extracción de 20 ml de sangre periférica del paciente sobre anti-coagulante (citrato sódico) se centrifuga hasta obtener el concentrado de plaquetas.

## RESULTADOS

Se obtuvo una aceleración de la curación de la lesión del ojo donante (Figura 1) cuando se utilizó concentrado de plaquetas plasmáticas tópicas (6 días) frente a cuando no se utilizó (9 días) y respecto al ojo donante heterólogo (11 días). (Tabla I).

La evolución y adaptación de los trasplantes fue favorable en las dos cirugías. En la segunda cirugía se evidenció una evolución similar en los injertos auto y heterólogo. Si la adaptación del autoinjerto de la primera cirugía fue de 38 días, en la segunda cirugía tras la administración de concentrado de plaquetas plasmáticas subconjuntival y tópica, se evidenció una adaptación de 21 días en los dos injertos –autólogo y heterólogo– (Tabla II). La estabilización final de la córnea fue de 280 días previa a la cirugía, 240 días tras la primera cirugía y 90

**TABLA II.**

Adaptación del injerto limbar	nº días
1º Autoinjerto	38
2º Autoinjerto + autoplaquetoteria	21
1º Injerto heterólogo + autoplaquetoterapia	21

**TABLA III.**

Estabilización de la córnea	días
Tipo de tratamiento	
Con tratamiento médico	280
Con autotransplante de limbo	240
Con autotransplante de limbo + autoplaquetoterapia	90

**TABLA IV. Evolución de la agudeza visual pre y postoperatoria**

Agudeza visual	Refracción residual	
Postquemadura	3/10	+0,75 a 140º
1º Autotransplante	4/10	+0,75 a 140º
2º Autotransplante	6/10	+0,50 +0,75 a 125º

tras la segunda cirugía con la aplicación de concentrados plaquetarios plasmáticos (Tabla III).

La agudeza visual mejor con corrección fue: previa a la cirugía 3/10 muy difícil; tras la primera cirugía 4/10 y tras la segunda cirugía 6/10. La realización de cirugía limbar no implicó modificación significativa del defecto refractivo previo. (Tabla IV).

Efectos secundarios: tras la inyección de concentrado plaquetario subconjuntival se evidenció un pequeño depósito anaranjado y ligeramente sobreelevado (Figura 2) en la conjuntiva bulbar donde se inyectó que fue desapareciendo en 5 a 7 días y que no resultó molesto al paciente (Figura 3).

**TABLA I. Tiempo de curación de la lesión residual en los ojos donantes.**

	Sexo	Años	Causa	Ojo	Días curación
Sin [plaquetas] tópico	Mujer	24	Extracción 6mm limbo	Dcho	11
	Varón	28	Extracción 6mm limbo	Dcho	9
Con [plaquetas] tópico	Varón	28	Extracción 6mm limbo	Dcho	6

Márquez de Aracena del Cid R.,  
Montero de Espinosa Escoriaza I.,  
Muñoz Saez M., et al.

Tratamiento con concentrado plaquetario  
plasmático subconjuntival y tópico en  
el trasplante de limbo

## DISCUSIÓN

En nuestra experiencia, y al igual que opinan algunos autores (13), podemos considerar al autotrasplante de limbo como un tratamiento de las patologías traumáticas de la superficie ocular en que se encuentre afectada dicha estructura, concretamente en las quemaduras oculares (15). Si bien la extensión del injerto es insuficiente con 6 mm para déficit limbares totales (360°), como se ha evidenciado en el presente caso clínico, puede considerarse un injerto total de 90° o más, preferiblemente repartido en 2 ó 3 zonas.

Con el trasplante limbar, no sólo disminuyó el pannus, inflamación ocular, si no que mejoró la transparencia corneal y agudeza visual. Así mismo, hemos visto una adaptación buena tanto de los autoinjertos como del injerto histocompatible, no habiendo sido necesaria la utilización de inmunosupresores ni antiinflamatorios orales.

Parece ser que los factores de crecimiento endógenos actúan acelerando los procesos de reparación celular ocular: se ha descrito que dichos factores vaculares endoteliales pueden jugar un papel importante en la fisiología de las células epiteliales de la conjuntiva (24). También se ha demostrado que la aplicación exógena de factores (KGF-2) en animales experimentales (conejos) puede estimular la migración de células madres limbares al centro de la córnea, acelerando la curación de la córnea quemada (25). Dicha estimulación parece estar relacionada con la concentración de factores de crecimiento (26). Estos factores de crecimiento se encuentran también presente en el plasma (17).

Ante la falta de tolerancia de la lente de contacto y los resultados obtenidos por nuestro grupo previa-

mente en el tratamiento de la reparación de las alteraciones de la superficie ocular en la quemaduras oculares mediante la utilización de concentrados plasmáticos plaquetarios subconjuntivales y tópicos (23), hizo susceptible aplicar al paciente este tratamiento.

Así, se obtuvo una aceleración de la curación de la lesión del ojo donante cuando se utilizó concentrado de plaquetas plasmáticas de manera tópica. En el ojo receptor del trasplante se optó por la aplicación subconjuntival/tópica de concentrados plasmáticos, como manera potencial de acelerar la adaptación de los injertos. Los resultados, en este caso, corroboran la hipótesis de trabajo. Y se evidenció una aceleración de la adaptación de los injertos sobre el lecho limbar tras aplicación tópica y subconjuntival de concentrados plaquetarios plasmáticos y de la estabilización de la córnea, incluyendo una mejora de la agudeza visual, sin cambios refractivos significativos tras cirugía.

No se evidenciaron efectos secundarios adversos tras la aplicación del tratamiento de concentrados plaquetarios.

Si bien, con sólo un caso no se pueden obtener conclusiones estadísticas y menos definitivas, que deberán ser completados con series más amplias, puede decirse que la utilización de concentrados plaquetarios plasmáticos tópicos favorecen la curación de las lesiones traumáticas de la superficie ocular. Así mismo, que la utilización de dichos concentrados, tanto subconjuntivales como tópicos, parecen actuar acelerando la integración de los injertos limbares autólogos y heterólogos histocompatibles. Pudiendo ser útil dicha aplicación en el tratamiento postoperatorio de determinados trasplantes oculares.

## Bibliografía/References

1. Kinoshita S, Adachi W, Solozorno C, et al. Characteristics of the human ocular surface epithelium. *Prog Ret Eye Res* 2001; 20:639-673.
2. Morgan S, Murray A. Limbal autotransplantation in the acute and chronic phases of severe chemical injuries. *Eye* 1996; 10:349-354.
3. Tsenga SC, Prabhasawat P, Barton K, et al. Amniotic membrane transplantation with or without allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cells deficiency. *Arch Ophthalmol* 1998;116:431-441.
4. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, et al. Cultivated corneal epithelial stem cells transplantation in ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2001;108:1569-1574.
5. Nakamura T, Endo K, Cooper LJ, et al. The successful culture and autologous transplantation of rabbit oral mucosal epithelial cells on amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:106-116.
6. Dua HS, Saini JS, Azuara-Blanco A, Gupta P. Limbal stem cell deficiency: concept, aetiology, clinical representation, diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48:83-92.



Márquez de Aracena del Cid R.,  
Montero de Espinosa Escoriaza I.,  
Muñoz Saez M., et al.

Tratamiento con concentrado plaquetario  
plasmático subconjuntival y tópico en  
el trasplante de limbo

7. Ti SE, Grueterish, Espana EM, et al. Correlation of long term phenotype and clinical outcomes following limbal epithelial transplantation cultivated on amniotic membrana rabbits. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:422-427.
8. Koizumi N, Inatomi T, Quantock AJ, et al. Amniotic membrane as a substrate for cultivating limbal corneal epithelial cells for autologous transplantation in rabbits. *Cornea* 2000; 19: 65-71.
9. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, et al. Cultivated corneal epithelial transplantation for ocular surface reconstruction in acute phase Steven-Johnson syndrome. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 298-300.
10. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Solozorno C, Kinoshita S. Cultivated corneal epithelial stem cells transplantation in ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2001; 108:1569-1574.
11. Tsubota K, Satake Y, Oyahma M et al. Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Steven-Johnson síndrome. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 38-52.
12. Reim M, Redbrake C, Schrage N. Heridas oculares químicas y térmicas. Tratamiento quirúrgicos y médico basados en hallazgos clínicos y patofisiológicos. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2001; 76: 80-101.
13. Rivas, L, López-García S, García-Lozano I, Paino C. Reconstrucción de la superficie corneal en pacientes con deficiencia limbal mediante trasplante de limbo in vivo e in vitro. *Studium Ophthalmologicum Vol XXIII*; 2005; 1: 53-62.
14. Keenyon KR, Tseng SC, Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmolgy* 1989; 96: 709-722.
15. Pereira Gomez JA, Serapiao Santos M, Carvalho Cunha M et al. Amniotic membrana transplantation for partial and total limbal stem cell deficiency secondary to chemical burn. *Ophthalmology* 2003; 110: 466-473.
16. Hartwig D, Harloff S, Liu L, Schlenke P, Lue del T, Geerling G. Epitheliotropic capacity of a growth factor preparation produced platelet concentrates on corneal epithelial cells: a potencial. *Transfusion* 2004 Dec; 44(12):1724:31.
17. Hartwig D, Herminghaus P, Wedel T, Liu L, Schlenke P, Dibbelt L, Geerling G. Topical treatment of ocular surface defects: comparison of epitheliotropic capacity of fresh frozen plasma and serum on corneal epithelial cells in an in vitro cell culture model. *Tranfus Med* 2005 Apr; 15(2): 107-13.
18. Trusov MS, Rozenkrants KB. Surgical treatment of chemical burns of the eye in combination with irrigation with defibrinated blood and subconjunctival administration of autoblood with antibiotics. *Vestn Oftalmol.* 1966 Jan-Feb; 79(1): 61-5.
19. Salay S, Feher J, Podhoranyi G. Experience with autologous blood therapy in burns. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1967; 150 (6): 879-86.
20. Dolelazova, V. Kutsikova, L. Subconjunctival injection of autogenous blood in the eye after thermal and chemical burns. *Cesk. Oftalmol.* 1973. May; 29 (3): 207-12.
21. Lenkiewicz E, Ferencowa A, Scewwczykowa E. Subconjunctival autohemotherapy od eye burns in our cases. *Klin Oczna.* 1992 Apr; 94 (4): 113-4.
22. Kuprianowicz W, Czesnel H. Results of treatment of calcium eye burns with subconjunctival injections of blood. *Klin. Oczna.* 1969; 39(1): 51-4.
23. Márquez de Aracena R, Montero de Espinosa I, Muñoz M, Pereira G. Aplicación subconjuntival de concentrado de plaquetas plasmáticas en el tratamiento de quemaduras oculares. Resultados preliminares. *Arch. Soc Esp Oftalmología* (pendiente de publicación).
24. Gebhardt M, Mentlein R, Schaudig U, Pufe T, Recker K, Nolle B, Al-Samir K, Geerling G, Paulsen FP. Differential expression of vascular endothelial growth factor implies the limbal origin of ptygia. *Ophthalmology* 2005 Jun; 112 (6): 1023-30.
25. Liu L, Li YP, Huang SO, Lin JX, Zhnag WX. Mechanism of keratinocyte growth factor-2 accelerating corneal epithelial wound healing on rabbit alkalin burned cornea. *Zhongua Yan Ke Za Zhi*; 2005 Apr; 41(4): 364-8.
26. Mathers W, Sherman M, Fryczkowski A, Jester J, Dose-dependent effects of epidermal growth factor on corneal wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30:2403-2406.