

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA  
HUMANA

MICROPUNCIÓN ESTROMAL ANTERIOR EN LA  
QUERATOPATÍA BULLOSA

ESTER FRANCÉS MUÑOZ

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2006

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 16 de Desembre de 2005 davant un tribunal format per:

- D. José Manuel García Campos
- D. Miguel Castilla Céspedes
- D<sup>a</sup>. Auxiliadora Villalobos Loriguillo
- D. Miguel Marto Castaño
- D. Alfonso Amador Valverde Navarro

Va ser dirigida per:

D. José Luis Menezo Rozalén

D. Rafael Martínez-Costa Pérez

D<sup>a</sup>. Mercedes Zabaleta Meri

©Copyright: Servei de Publicacions  
Ester Francés Muñoz

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6510-0

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115



Universidad de Valencia  
Departamento de Anatomía i  
Embriología Humana  
Facultad de Medicina

MICROPUNCIÓN ESTROMAL ANTERIOR EN LA  
QUERATOPATÍA BULLOSA



TESIS DOCTORAL que presenta la licenciada en Medicina y Cirugía Dña. **Ester Francés Muñoz** para la obtención del grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

VALENCIA, Junio de 2005.

**Dedico este trabajo a mi abuelo el Dr. Juan Francés Sempere ( q.e.p.d), el primero de esta saga de oftalmólogos, a quien me hubiera encantado conocer y a mi hijo Quique que es mi mayor tesoro.**

Al **Dr. Enrique V. López Sánchez**, mi marido, por su estímulo, su gran ayuda y por ser lo mejor que me ha pasado en esta vida.

A mi padre, el **Dr. Juan Francés Matarredona**, a quien entre otras muchas cosas debo la pasión por la oftalmología, gracias por tu ayuda incondicional ya que sin ella, hoy no estaría donde estoy.

A mi madre, la **Dra. Carmen Muñoz Gómez** por su incalculable ayuda en la realización de este trabajo, por prestarme su microscopio y por ser mi madre.

A mis suegros, la **Dra. M<sup>a</sup> Luisa Sánchez Benavent** y el **Dr. Vicente López Bayo** por su comprensión y su ayuda en la logística.

A mis hermanas **María** y la **Dra. Alicia Francés** por los buenos momentos.

## AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis:

- Al Profesor J.L. Menezo, Catedrático de Oftalmología y jefe del servicio de Oftalmología del hospital "La Fe", mi maestro y el de tantos otros, por confiar en mí para la realización de este trabajo.
- Al Dr. Rafael Martínez-Costa, motor de esta tesis, por ser tutor, compañero y amigo.
- A la Dra. Mercedes Zabaleta, por su estímulo en la realización de este trabajo.

A todos los miembros del Servicio de Oftalmología del Hospital "La Fe", donde me formé como oftalmólogo, por su amistad y por dejarme aprender lo mejor de cada uno: Dr. Riquelme, Dr. Harto, Dra. Navea, Dr. Cisneros, Dr. Vila, Dr. Taboada, Dr. Ferrer, Dra. Illueca, Dr. España, Dr. Aviñó, Dra. Hurtado, Dra. Serra, Dr. Gómez y Dra. Falomir.

A todos mis compañeros de residencia con los que compartí muy buenos momentos, especialmente a los Dres. Tovar, Mondejar, Risueño, Ramos y Lanzagorta.

A Amparo Soto por su ayuda en el procesamiento de las muestras y por su calidad humana.

Al Dr. Vila y al personal del Centro de Investigación del Hospital "La Fe" que me brindaron su ayuda en la parte experimental de este trabajo.

Al personal de enfermería de la policlínica y del quirófano de Oftalmología del Hospital "La Fe": Fina Puig, Teresa Roselló, Amparo Mañueco, Domi Kamiya, Juana Peláez, Pilar Palanca, M<sup>a</sup> Carmen Jiménez, Carmen Soro, Carolina, Inmaculada, Pilar García, M<sup>a</sup> José García, M<sup>a</sup> Angeles, M<sup>a</sup> José, Rosa, Merche, Dolores, Julia y Amparo, por su colaboración y su paciencia.

A mis compañeros del Hospital Lluís Alcanyís de Játiva: Miguel Angel Almela, Vicente Pérez Torregrosa, Javier Pascual, Rosa Medel, Amparo Presencia y especialmente al jefe Luis Payas por haberme tratado tan bien.

Al personal de enfermería de consultas, ambulatorio y de quirófano del hospital Lluís Alcanyís de Játiva por su ayuda.

A mis compañeros del Hospital General de Onteniente: Luis Olcina, Antonio Garrigós, Amalia y M<sup>a</sup> José por su cariño.

A Rosa De Diego por ser la mejor amiga.

## ABREVIATURAS

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad.

LIO: Lente intraocular

QBP: Queratopatía bullosa pseudofáquica.

D. E. Fuchs: Distrofia endotelial de Fuchs.

QB: Queratopatía bullosa

LIO C. Ant: Lente intraocular de cámara anterior

Cat. Congen.: Catarata congénita.

A.V.: Agudeza Visual.

CD: Cuenta Dedos.

MM: Movimiento de manos.

PL: Percibe luz.

QBA: Queratopatía bullosa afáquica.

R. Diab.: Retinopatía diabética.

P.I.O: Presión intraocular.

PPD: Distrofia Polimorfa Posterior.

C.H.E.D: Distrofia Endotelial Congénita Hereditaria.

E.G.F: Epidermal Growth Factor.

N.G.F: Nerve Growth Factor.

Pre-Tto: Pre- tratamiento

H-E: Hematoxilina-Eosina.

P.A.S: Ácido Periódico de Shiff.

R.E.R: Retículo endoplásmico Rugoso.

## RESUMEN

Objetivos: Evaluar los efectos terapéuticos, investigar el mecanismo de acción de la micropunción estromal anterior en pacientes con queratopatía bullosa y realizar una correlación clínico-patológica en los pacientes a los que posteriormente se realice una queratoplastia. Desarrollar un modelo experimental de descompensación corneal en el conejo y estudiar en él, el efecto de la micropunción estromal anterior.

Material y métodos: Realizamos la micropunción estromal anterior en 45 ojos de 45 pacientes con queratopatía bullosa. Se documentaron todos los pacientes fotográficamente previa y posteriormente al tratamiento. Se calculó el área de superficie corneal afectada por las bullas y su variación con el tratamiento. Se les realizó un cuestionario acerca del dolor y su sintomatología, antes y después del tratamiento. Se obtuvieron paquimetrías previas y posteriores a la realización de las micropunturas. En los pacientes, a los que con posterioridad se les realizó un transplante de córnea, realizamos el estudio del botón corneal, en especial de la zona de la micropuntura.

En el modelo experimental, obtuvimos una descompensación corneal permanente con cloruro de benzalconio en ojos de conejo albino de laboratorio y tras realizarles una micropunción estromal anterior, los sacrificamos a intervalos de tiempo entre la primera semana y el tercer mes para estudiar el proceso evolutivo de cicatrización de la micropuntura.

Resultados: La micropunción estromal anterior produce una disminución estadísticamente significativa del área de superficie corneal ocupada por las bullas ( $p < 0.001$ ). El análisis estadístico del cuestionario realizado a los pacientes demuestra una diferencia significativa ( $p < 0.001$ ), en cuanto a la mejoría de todos los parámetros que fueron evaluados: sensación de cuerpo extraño, severidad y duración de los episodios de dolor, fotofobia, requerimiento de analgésicos e insomnio. El espesor corneal se incrementó levemente. El estudio histológico de los 19 botones corneales mostró el epitelio adherido en la totalidad de las muestras aunque el grado de adhesión del epitelio al estroma era variable. En el 68% de los

botones existía una adhesión muy firme mientras que en el 31% la adhesión del epitelio al estroma aparecía únicamente en las zonas de la micropunción. El tejido fibroso subepitelial, aparecía localizado en la zona de la micropunción en el 73.6 % de las muestras y en el 26 % aparecía de forma extensa. El estudio histológico en la córnea humana y en el conejo evidencia las proyecciones epiteliales en la zona de la micropunción dando lugar a anclajes temporales.

Conclusiones: La micropunción estromal anterior reduce la formación de bullas y alivia el dolor en pacientes con queratopatía bullosa.

# ÍNDICE

|  |     |
|--|-----|
| OBJETIVOS.....   | 2   |
| INTRODUCCIÓN.....  | 4   |
| 1. EVOLUCION HISTORICA Y REVISION DEL TEMA.....  | 5   |
| 2. ANATOMIA Y FISIOLÓGIA CORNEAL.....  | 6   |
| 3. EDEMA CORNEAL.....  | 17  |
| 4. QUERATOPATIA BULLOSA.....   | 47  |
| 5. MICROPUNCION ESTROMAL ANTERIOR.....   | 50  |
| 6. CICATRIZACION CORNEAL.....  | 53  |
| 7. INTRODUCCION MODELO EXPERIMENTAL.....   | 58  |
| MATERIAL Y METODOS.....  | 63  |
| CUANTIFICACION DE LA SUPERFICIE BULLOSA.....   | 72  |
| CUESTIONARIO A LOS PACIENTES.....  | 81  |
| PAQUIMETRIA.....   | 83  |
| MATERIAL Y METODOS MODELO EXPERIMENTAL.....  | 93  |
| RESULTADOS.....  | 98  |
| PACIENTES.....   | 99  |
| BIOMICROSCOPIA.....  | 103 |
| CUANTIFICACIÓN DE LA SUPERFICIE BULLOSA.....   | 114 |
| CUESTIONARIO DEL DOLOR.....  | 126 |
| PAQUIMETRIA.....   | 147 |
| ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO.....   | 150 |
| ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO DE LOS BOTONES<br>CORNEALES CON MICROPUNCION ESTROMAL ANTERIOR.....           | 151 |
| ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO DE LOS BOTONES<br>CORNEALES CON QUERATOPATIA BULLOSA SIN<br>MICROPUNCION..... | 170 |
| CORTES SEMIFINOS.....  | 179 |
| MICROSCOPIA ELECTRONICA.....   | 182 |
| RESULTADOS MODELO EXPERIMENTAL.....  | 189 |
| DISCUSIÓN.....   | 198 |
| DISCUSIÓN MODELO CLÍNICO.....  | 199 |
| DISCUSIÓN MODELO EXPERIMENTAL.....   | 209 |
| CONCLUSIONES.....  | 213 |
| BIBLIOGRAFÍA.....  | 215 |



## **OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS**

La queratopatía bullosa es una de las principales indicaciones de queratoplastia penetrante. Se caracteriza por un edema crónico y generalmente irreversible de la córnea. En las formas avanzadas se producen, debido a la deficiente función del endotelio, vesículas subepiteliales macroscópicas como consecuencia del paso de líquido hacia las capas anteriores de la córnea, quedando el fluido atrapado bajo el epitelio que es impermeable. Estas vesículas al romperse producen dolor, fotofobia y sensación de cuerpo extraño.

La micropunción estromal anterior, es un procedimiento para paliar los síntomas de los pacientes que se encuentran a la espera de un trasplante de córnea o para aquellos pacientes en los que por diversos motivos no está indicada la queratoplastia.

Nuestros objetivos principales son:

1. Evaluar los resultados ( eficacia, seguridad y satisfacción del paciente) de la micropunción estromal anterior y realizar un estudio clínico con correlación anatomopatológica, en aquellos pacientes que posteriormente se sometan a una queratoplastia penetrante.
2. Desarrollar un modelo de descompensación corneal y queratopatía bullosa en el conejo, para posteriormente realizar una micropunción estromal anterior y estudiar el proceso de cicatrización mediante técnicas de microscopía.
3. Estudiar los mecanismos por los que el epitelio queda adherido al estroma tras la micropunción.

## INTRODUCCIÓN

### 1. EVOLUCION HISTORICA Y REVISION DEL TEMA

El tratamiento del edema corneal tiene como objetivo mejorar la visión y aliviar los síntomas asociados como son lagrimeo, dolor y fotofobia. Se han utilizado tratamientos médicos y quirúrgicos según la causa y severidad del edema y según los requerimientos visuales del paciente <sup>1</sup>.

Los principales tratamientos son: los agentes hiperosmolares tópicos, las lentes de contacto blandas, la cauterización de la membrana de Bowman <sup>2</sup>, los colgajos conjuntivales y la queratoplastia penetrante.

La micropunción estromal anterior es un procedimiento sencillo y efectivo en pacientes con edema corneal sintomático en espera de queratoplastia penetrante o en aquellos pacientes en los que no está indicada la queratoplastia <sup>3</sup>.

A mediados de los años 80 y ayudados por las observaciones de Brown en los 70, Mc Lean et al publican en *Ophthalmology*: "Recurrent erosion. Treatment by Anterior Stromal Puncture" donde tras la observación de que las erosiones corneales recurrentes son secundarias a traumatismos muy leves que no llegan a dañar la membrana de Bowman, los autores utilizan la micropunción estromal anterior para producir así anclajes más fuertes del epitelio al estroma <sup>4</sup>.

El uso del procedimiento anterior como alternativa terapéutica para los pacientes con queratopatía bullosa (QB) fue introducido a mediados de los 90 por Cormier et al <sup>3</sup>.

En la introducción revisaremos la anatomía y fisiología corneal, las causas y el tratamiento del edema corneal, la queratopatía bullosa, la micropunción estromal anterior y los conceptos básicos de cicatrización corneal fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

## 2. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA CORNEAL

### **Anatomía Macroscópica:**

La córnea es el tejido anterior transparente, avascular del ojo que se asemeja al cristal de un reloj. Horizontalmente es algo elíptica y mide alrededor de 12 mm en sentido horizontal y 11 mm en el meridiano vertical. La córnea en el centro es más delgada y mide alrededor de 0.52 mm, mientras que en la periferia mide alrededor de 0.65 mm de grosor <sup>5</sup>.

### **Anatomía Microscópica:**

La córnea consta de cinco capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio.

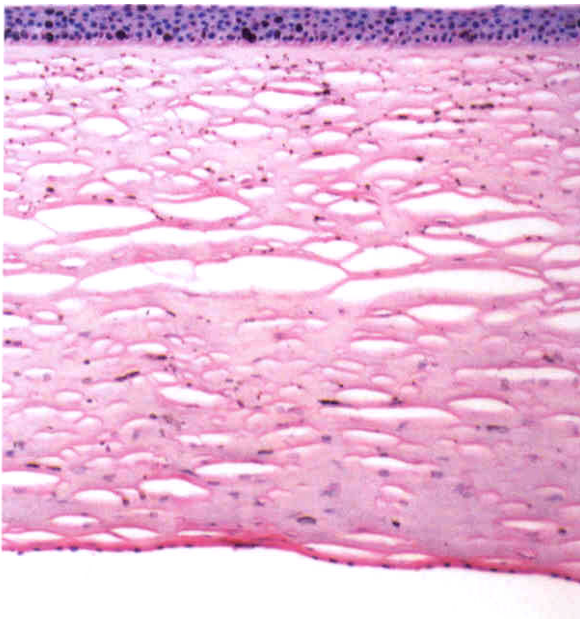


Fig. 2. Anatomía microscópica de la córnea normal. P.A.S 100X.

**Epitelio**

Muy regular, tanto en grosor como en la disposición de los elementos que lo integran; pertenece a la variedad de epitelio plano poliestratificado no queratinizado. Su espesor es de 50 micras, representando aproximadamente el 10% de la córnea <sup>6</sup>.

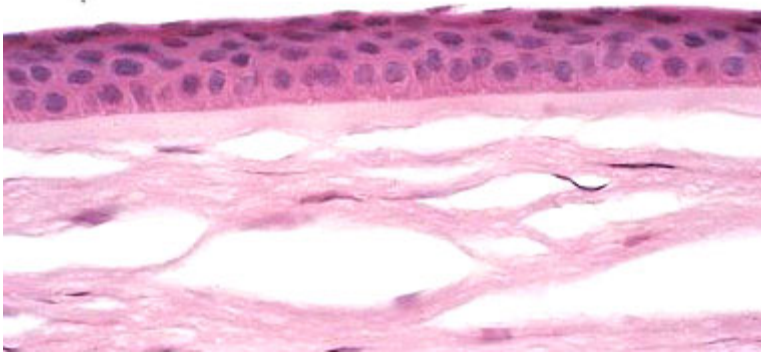


Fig. 3. Epitelio corneal, membrana de Bowman y estroma a mayor aumento. P.A.S 200X.

Consta de un numero variable de capas, entre tres y siete capas de células, con tres tipos celulares: la columnar basal, las células aladas poligonales y las células superficiales planas.

Las células basales situadas en la profundidad comprenden una capa única de células planas que descansan sobre la membrana basal. Estas células son redondeadas en su superficie anterior con un núcleo oval dispuesto perpendicularmente a su superficie <sup>5</sup>. A fin de favorecer el recambio del epitelio, cada 7-8 días estas células experimentan divisiones mitóticas. Entre las células basales se han observado abundantes terminaciones amielínicas <sup>5</sup>. Las uniones intercelulares laterales se caracterizan por uniones gap y zónula adherens

(desmosomas). Las células basales se unen a la membrana basal inferior y a la membrana de Bowman mediante hemidesmosomas.

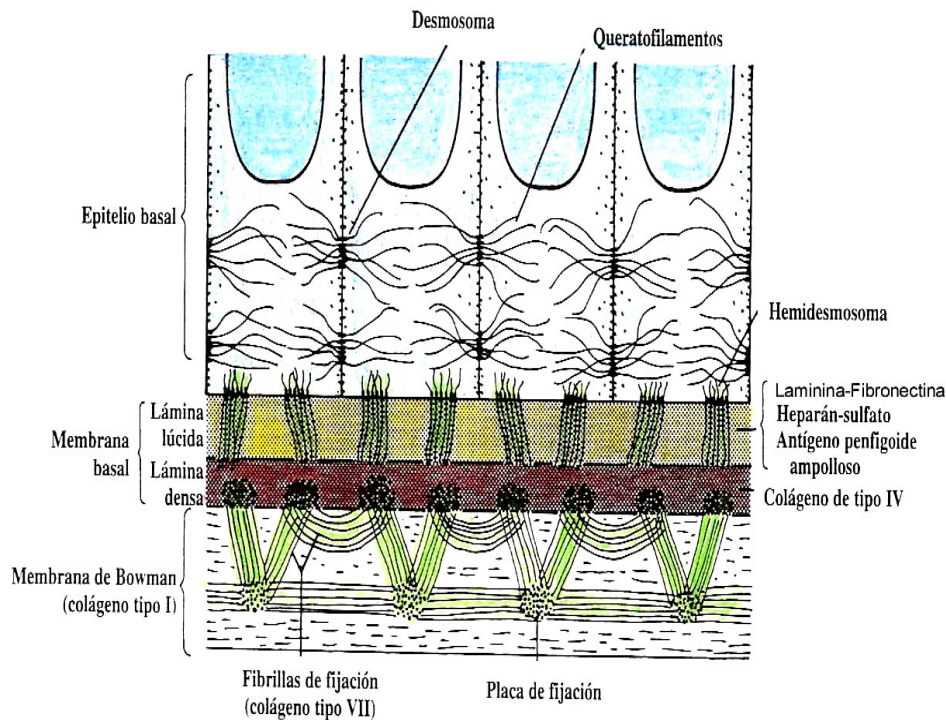


Fig. 4. Esquema de los mecanismos de anclaje del epitelio corneal. Modificado del Grayson " Enfermedades de la córnea"

Las células poligonales comprenden tres capas; cuanto más superficial es la célula, más plana es su apariencia. El núcleo de las células aladas es paralelo a su superficie <sup>5</sup>.

Las células superficiales son planas y se disponen en dos capas. Las células que constituyen la capa más externa emiten en su superficie numerosas microvellosidades necesarias para anclar la película lagrimal <sup>6</sup>.

La **membrana basal** esta formada por un material de matriz extracelular secretado por las células basales. Se compone de una lámina lúcida anterior(23nm) y una lámina densa posterior(48nm). Tras la destrucción de la membrana basal se requieren aproximadamente 6 semanas para su reconstrucción <sup>7</sup>.

### Membrana de Bowman

La membrana de Bowman es una zona acelular situada por debajo del epitelio. El margen anterior se halla limitado por la membrana basal del epitelio; el límite posterior esta formado por fibras colágenas.

Está formada por fibras de colágeno y sustancia fundamental. Su grosor es de 8 a 10 micras, aunque en la periferia es más fina debido a la pérdida de algunas fibras. Se cree que se sintetiza por las células epiteliales y los queratocitos estromales<sup>8</sup>. Carece de capacidad regenerativa. Es acelular, aunque pueden observarse las expansiones de las células de Schwann correspondientes a las terminaciones nerviosas que abordan la zona basal del epitelio corneal. Por su situación, la córnea esta expuesta a lesiones producidas por la entrada de cuerpos extraños; las fibras de colágeno de la membrana de Bowman se disponen formando una red compacta, aumentando así la resistencia a dichas lesiones<sup>6</sup>.

### Estroma

El estroma corneal ocupa el 90% del grosor corneal normal y está formado fundamentalmente por colágeno, células estromales y proteoglicanos. Su contenido es aproximadamente el 78% de agua<sup>8</sup>.

Las mallas de fibras colágenas se disponen en láminas paralelas a la superficie lagrimal. Las mallas colágenas en la zona anterior son pequeñas y no están tan claramente definidas ni son tan regulares en tamaño y disposición como las halladas en la porción posterior del estroma. Las láminas entretrejidas se cruzan entre sí en ángulos rectos de una forma muy regular y las capas de láminas corren paralelas entre sí y con respecto a la superficie de la córnea. Cada lámina recorre todo el largo de la córnea y está formada por una multitud de fibras de colágeno<sup>5</sup>. El colágeno tipo I es el predominante en el estroma y sólo pequeñas cantidades de colágeno tipo III, tipo V, y tipo VI pueden estar también presentes.



Los proteoglicanos son fundamentalmente dos: el queratán sulfato y el condroitín sulfato. Otros proteoglicanos como el dermatán sulfato y el heparán sulfato también se han encontrado en la córnea humana y están fundamentalmente asociados al tejido cicatricial.

El queratocito es la célula predominante del estroma corneal. Es una célula grande y plana, los cuerpos celulares se sitúan entre las lamelas de colágeno. Su función fundamental es el mantenimiento de un volumen constante de fibrillas de colágeno en la matriz extracelular, mediante una síntesis constante<sup>8</sup>.

Además de los queratocitos pueden observarse células migratorias cuando invaden el estroma corneano como leucocitos polimorfonucleares, células plasmáticas y macrófagos.

### Membrana de Descemet

La membrana de Descemet tiene un grosor de 10  $\mu\text{m}$  en el adulto y es una verdadera membrana que cubre la porción posterior del estroma y la separa del endotelio. En contraste con la membrana de Bowman, la membrana de Descemet es fácilmente separable del estroma y tras una lesión se regenera rápidamente.

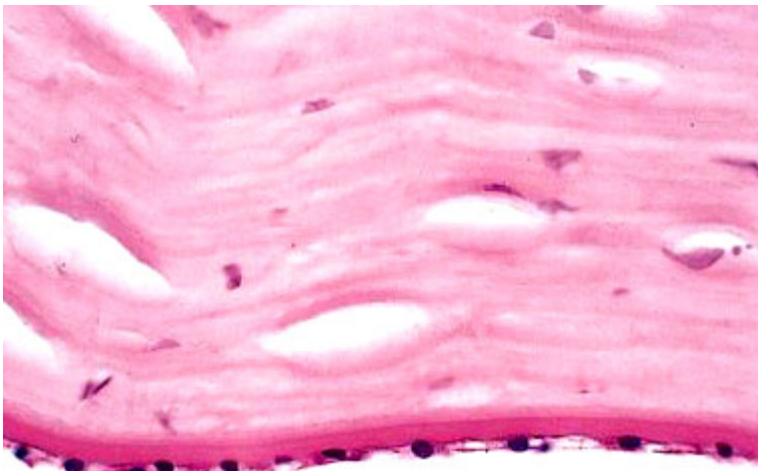


Fig. 5. Estroma posterior, membrana de Descemet y endotelio. P.A.S 200X.

Histológicamente es la membrana basal acelular del endotelio corneal (las células endoteliales sintetizan continuamente las proteínas de su membrana basal) y en los adultos está compuesta fundamentalmente por colágeno tipo IV y tipo VIII, heparansulfato, dermatansulfato y fibronectina.

La zona anterior es conocida como la zona elástica, la zona posterior consiste en una sustancia laminar basal más recientemente formada que es homogéneamente fina.

En algunos cuadros patológicos las sustancias se depositan en la membrana. Las células endoteliales cuando son estimuladas por la inflamación, los traumatismos o los trastornos genéticos producen una lámina basal excesiva que produce un engrosamiento de la membrana de Descemet y la formación de verrugas de Descemet.

### **Endotelio corneal**

El endotelio corneal consiste en una monocapa de células planas hexagonales. La densidad celular disminuye a lo largo de la vida; en la córnea adulta la celularidad es de 2500 a 3000 células por  $\text{mm}^2$ . Generalmente no hay actividad mitótica en el endotelio tras el nacimiento y con la pérdida celular progresiva, ya sea postraumática o secundaria al envejecimiento, las células vecinas se extienden y se elongan para cubrir el área lesionada acelular.

Las funciones principales del endotelio corneal son permitir el transporte de nutrientes desde el humor acuoso hacia la córnea y mantener la hidratación correcta para asegurar la transparencia corneal<sup>8,9</sup>.

Estas células muestran una gran actividad metabólica; su citoplasma contiene numerosas mitocondrias de gran tamaño, un retículo endoplásmico rugoso pequeño, aparato de Golgi y ribosomas libres.

Mediante el microscopio electrónico de rastreo se puede observar la superficie plana normal de las células con sus bordes netamente delineados. Esta apariencia se altera en patologías como la distrofia de Fuchs en la que se observa que la célula se ha colapsado, el borde es irregular y el núcleo sobresale como una estructura blanca sobreelevada y de aspecto esponjoso<sup>9</sup>.

### Inervación corneal

La córnea es uno de los tejidos más densamente inervados y con mayor sensibilidad del cuerpo. La sensación corneal es vital para mantener la integridad del epitelio corneal y la función de la película lagrimal y es proporcionada por los nervios ciliares largos de la rama oftálmica del trigémino. El tronco de los nervios ciliares largos viaja por el espacio supracoroideo donde se ramifica varias veces antes de entrar en el limbo corneal. Los nervios entran inicialmente en la córnea por el tercio medio del estroma, pero se desplazan anteriormente a medida que se ramifican, formando un plexo por debajo de la capa de Bowman que inerva densamente la córnea central. A continuación, los nervios penetran en la membrana de Bowman y terminan en la capa de células aladas del epitelio.

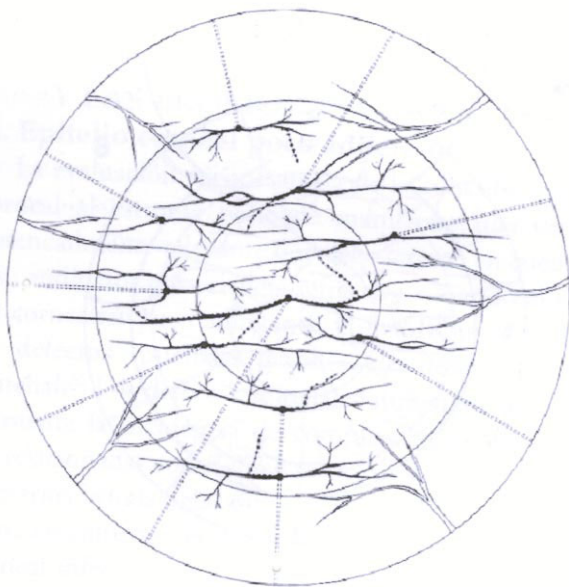


FIG. 6 Diagrama de inervación corneal. Modificado de Solomon et al. The ocular surface.

### FISIOLOGÍA E HIDRATACIÓN CORNEAL

La córnea realiza principalmente dos funciones. La primera es una función pasiva, ya que la córnea completa la relativamente resistente túnica externa que protege el contenido intraocular. La segunda función es la de lente transparente, proporcionando aproximadamente las tres cuartas partes del poder refractivo del sistema óptico del ojo.

La cornea es avascular por lo que las modificaciones en su estado de hidratación no están relacionadas con las modificaciones de la permeabilidad vascular, la causa más común de edema en otros tejidos.

Parece que la transparencia corneal esta relacionada con el pequeño diámetro de las fibras de colágeno (respecto a la longitud de onda de la luz) y con la proximidad entre ellas, así como con su disposición regular. Por consiguiente, los factores que influyen en la hidratación corneal afectan a la capacidad de la córnea de actuar como lente.

Una de las funciones más importantes de la cornea es actuar como una lente convergente potente. Así pues, la córnea debe tener la superficie lisa y un alto grado de transparencia para reflejar los rayos de luz con la mínima dispersión. Normalmente más del 90% de la luz que incide se transmite a través de la córnea<sup>10</sup>.

La principal función del epitelio es la de actuar como una barrera para la absorción corneal de fluido a partir de la lágrima, incluyendo patógenos de la superficie corneal y medicaciones tópicas. La resistencia eléctrica de la córnea reside predominantemente en el epitelio; el estroma y el endotelio tienen menor resistencia eléctrica y por ello mayor permeabilidad<sup>1</sup>.

La transparencia del epitelio se debe a la homogeneidad del índice de refracción a través de esta capa <sup>11</sup>. Cuando aparece el edema epitelial esta capa pierde su homogeneidad y la superficie corneal se vuelve irregular causando deslumbramiento, fotofobia y halos debido a la dispersión de la luz. La visión se reduce sobre todo en condiciones de luz intensa, en condiciones mesópicas como en

la sala de exploración oftalmológica puede existir una mínima afectación de la agudeza visual.

El edema estromal está siempre causado por una disfunción epitelial o endotelial. Cuando existe edema el diámetro de las fibras de colágeno permanece constante y aparece a expensas de la sustancia fundamental.

El endotelio actúa de dos formas diferentes para el mantenimiento de la transparencia corneal, la primera es la función de barrera y la segunda es la función de bomba que activamente expulsa el fluido que filtra en el estroma.

Cuando se pierde en densidad de células endoteliales aproximadamente hasta unas 500 células por  $\text{mm}^2$  aparece el edema corneal.

La transparencia corneal depende además de los anteriores factores físicos, de su hidratación. Una cornea transparente es fina y relativamente deshidratada. El estroma corneal in vivo está hidratado aproximadamente un 78%, una muestra de estroma extraída y colocada en agua destilada embebe agua hasta alcanzar una hidratación del 98%. La tendencia del estroma a absorber agua se puede medir en forma de presión negativa de aproximadamente 60 mmHg<sup>12</sup>. In vivo, esta presión de imbibición es de 45 mmHg, debido a que la tendencia del estroma a hincharse es contrarrestada hasta cierto punto por el efecto compresor de la presión intraocular.

El epitelio y el endotelio actúan como membranas semipermeables creando una barrera para la difusión de electrolitos y para el flujo de agua. El epitelio ofrece una resistencia doble al flujo de agua con respecto al endotelio y una resistencia relativa a la difusión de electrolitos 200 veces mayor<sup>13</sup>. El epitelio constituye una membrana relativamente impermeable explicado ultraestructuralmente por los complejos zonula occludens. La capa endotelial es más permeable debido a sus uniones tipo gap<sup>14</sup>.

Debido a que se produce alguna filtración de fluido a través del endotelio es necesario que exista un sistema de transporte activo en el endotelio que transporte el fluido desde el estroma corneal hasta el humor acuoso. Este sistema de transporte es dependiente de la temperatura, la córnea se edematiza cuando es

refrigerada a 4° y disminuye de volumen cuando se lleva a la temperatura corporal<sup>15</sup>. Este sistema de transporte es un proceso metabólicamente activo que actúa mediante la enzima ATPasa Na/K situado en la membrana celular endotelial lateral. Algunos fármacos como el glucósido cardiaco oubaína, pueden inhibir este proceso, dando lugar a un edema corneal. Utilizando la oubaína que se une específicamente a la ATPasa Na/K, se han cuantificado las " zonas de bombeo del endotelio" <sup>16</sup>. La densidad de las zonas de bombeo se mantiene constante con la edad a pesar de la pérdida gradual de células endoteliales. Parece que existe un cierto grado de adaptabilidad, ya que a medida que la función de barrera del endotelio se reduce en la distrofia de Fuchs, el número de zonas de bombeo en un principio se incrementa, manteniendo la transparencia corneal. Al final en la distrofia de Fuchs descompensada disminuye notablemente el número de zonas de bombeo, como si la capacidad de adaptación del endotelio se hubiera agotado. Parece que no es un fluido lo que es transportado activamente sino bicarbonato e iones sodio. Estos son secretados en el humor acuoso creando un gradiente osmótico que transporta el fluido de modo pasivo<sup>17</sup>.

La evaporación desde la superficie corneal en humanos tiene un papel poco importante ya que cuando los párpados están abiertos, la película lagrimal se hace hipertónica con respecto al epitelio como resultado de la evaporación. Se crea un gradiente osmótico que provoca un flujo de agua de la córnea a través del epitelio. En la córnea normal, este gradiente osmótico hace que la cornea sea un 4% mas fina que cuando los párpados están cerrados durante el sueño<sup>18</sup>.

El papel de la PIO en la hidratación corneal varia de acuerdo con las condiciones fisiológicas del ojo. En el ojo sano, una PIO dentro del rango normal influye poco en el grosor corneal. Con un incremento repentino de la PIO, tal como ocurre en el glaucoma agudo, el endotelio no ejerce las funciones de barrera y de bomba y el agua penetra en el estroma. Sin embargo, si la PIO supera la presión de imbibición del estroma, el estroma en vez de aumentar se comprime. El fluido atraviesa el estroma y queda retenido solo parcialmente bajo el epitelio que es muy resistente al flujo acuoso. Por otro lado cuando el epitelio esta ausente o muy

atenuado una PIO muy elevada puede producir un estroma corneal compactado casi transparente sin edema epitelial<sup>19</sup>.

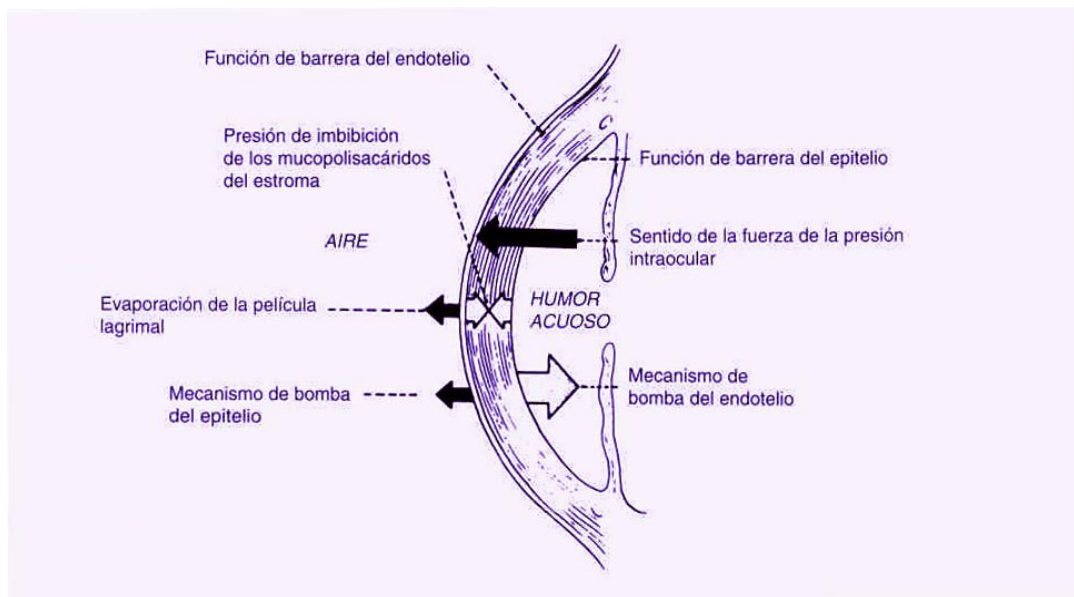


Fig. 7. Esquema de los factores que influyen en la hidratación corneal.

Tomado de " Edema corneal: Causa y tratamiento " Jeremy E. Levenson.

### 3. EDEMA CORNEAL

Diversas enfermedades y factores mecánicos pueden producir un edema corneal. Aunque el edema corneal esta asociado a causas muy diversas, básicamente existen dos mecanismos fisiopatológicos. El mecanismo de bomba endotelial puede estar alterado debido a alteración endotelial (primaria o secundaria) o a una alteración del mecanismo de bomba endotelial debido a una PIO elevada. En muchos casos el edema es el resultado de la combinación de varios de estos factores.

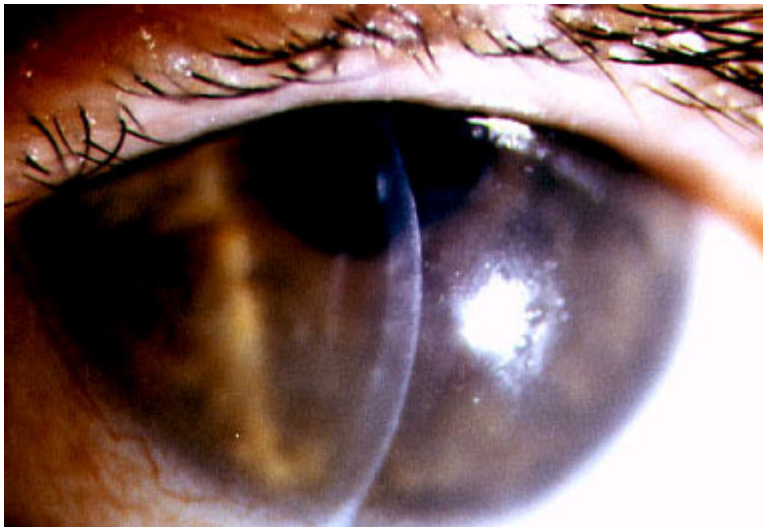


Fig. 8. Edema corneal pseudofáquico.



## **Causas de edema corneal**

### 1. Edema corneal con endotelio normal

Defecto epitelial persistente.

Presión intraocular elevada.

### 2. Alteración endotelial primaria

#### A. Distrofias endoteliales

Distrofia endotelial de Fuchs.

Distrofia polimorfa posterior.

Distrofia endotelial congénita hereditaria.

#### B. Síndrome endotelial iridocorneal.

Atrofia esencial de iris.

Síndrome de Chandler.

Síndrome de Cogan-Reese

### 3. Trauma mecánico al endotelio.

#### A. Cirugía de la catarata

-Enfermedad endotelial preexistente.

-Trauma quirúrgico

a. Trauma quirúrgico intraoperatorio.

b. Trauma postoperatorio

➤ Contacto vítreo

➤ Lente intraocular

#### B. Cuerpo extraño intraocular.

#### C. Trauma corneal.

### 4. Daño no traumático al endotelio.

#### A. Inflamación

B. Aumento de la presión intraocular.

C. Lentes de contacto.

### 5. Otras causas: Hidrops corneal (queratocono), isquemia ocular, hipotonía...

### Cornea guttata

El término córnea guttata fue utilizado por Vogt en 1921<sup>19</sup> para describir "excrecencias en forma de gota de la superficie posterior de la cornea". Guttata: de gutta; en latín, gota.

Es una patología hallada generalmente en pacientes de edad media y avanzada. Su prevalencia aumenta con la edad y es mayor en mujeres. Solo un 0.1% presenta edema epitelial<sup>20,21</sup>. Puede existir un patrón hereditario autosómico dominante.

Al examen con lámpara de hendidura se presentan prominencias endoteliales verrugosas como gotas de rocío que son excrecencias de la membrana de Descemet y corresponden a productos anormales de las células endoteliales<sup>22</sup>.

Se localizan en la región central de la córnea y en ésta puede observarse una pigmentación marrón dorado. Al examen con lámpara de hendidura se observa una capa endotelial con un aspecto típico de metal golpeado y pigmentos esparcidos. Con la reflexión especular, las verrugas se ven como formaciones guttatas oscuras y el aspecto hexagonal normal del endotelio se encuentra alterado. Las células son de tamaño y forma irregulares<sup>5</sup>.

La córnea guttata central sin edema puede aparecer en el primer estadio de la distrofia de Fuchs. La córnea guttata secundaria a procesos inflamatorios puede verse por ejemplo en la queratitis intersticial sifilítica. Guttas corneales periféricas como cuerpos de Hassal-Henle son una manifestación de envejecimiento y no están primariamente asociadas con edema corneal o disminución de la función endotelial<sup>22</sup>.

## **Distrofia endotelial de Fuchs**

La distrofia de Fuchs es una distrofia no hereditaria, aunque puede presentarse con un patrón de herencia autosómico dominante<sup>23</sup>. En esta enfermedad las células endoteliales desarrollan alteraciones morfológicas y funcionales. Aparece con una frecuencia 3:1 en el sexo femenino frente al masculino.

Fuchs fue el primero en describir esta distrofia. Se distinguen tres estadios en la distrofia endotelial de Fuchs que pueden comprender un periodo de tiempo de 25 años y como otras distrofias corneales son habitualmente bilaterales pero asimétricas.

El primer estadio consiste en la aparición de la cornea guttata en la cuarta década de la vida. Los síntomas subjetivos no suelen aparecer hasta la quinta o sexta década. Durante la fase asintomática se pueden observar las guttas endoteliales y los acúmulos de pigmento en el examen en lámpara de hendidura habitualmente en la región central del endotelio y un engrosamiento de la membrana de Descemet.

Las excrecencias pueden ser tan numerosas y confluentes que desaparezcan las guttas individuales dentro del aspecto de metal batido de la superficie del endotelio.

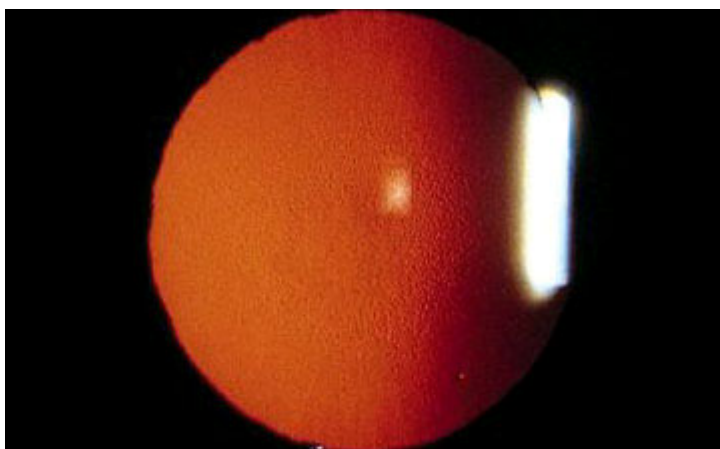


Fig. 9. Aspecto de metal batido.

Se afecta la cornea central en primer lugar y en la progresión de la enfermedad se extiende a la periferia.

En la segunda fase de la enfermedad aparecen la visión borrosa, el deslumbramiento y los halos alrededor de las luces debido al edema incipiente en el estroma y en el epitelio. Inicialmente la visión borrosa es más marcada al despertar, esto implica que existe edema matinal debido a la falta de evaporación de la lágrima durante el sueño. La paquimetría es un método útil para documentar la progresión del edema. Mediante transiluminación pueden detectarse microquistes epiteliales.

Los microquistes epiteliales se unen para formar bullas que producen dolor cuando se rompen, así este estadio adquiere el nombre de queratopatía bullosa. Se forman estrías en la membrana de Descemet a medida que la cornea se engrosa posteriormente debido al edema estromal. El arco de la membrana de Descemet limbo-limbo se acorta, causando las arrugas en la Descemet llamadas estrías. Las vesículas de microquistes epiteliales se pueden romper causando sensación de cuerpo extraño y fuerte dolor. Erosiones corneales recurrentes, úlceras microbianas y dolor intenso pueden tener lugar en este estadio. La sensibilidad corneal esta reducida.

En el tercer y último estadio de la distrofia de Fuchs se desarrolla un pannus de tejido conectivo subepitelial a lo largo de la membrana basal epitelial. Puede aparecer vascularización corneal periférica en este estadio.

El pannus degenerativo reduce intensamente la visión, pero al mismo tiempo disminuye la formación de bullas y el paciente tiene menos dolor. El edema epitelial en este estadio se reduce por el pannus, pero el edema estromal permanece.

A pesar del engrosamiento corneal los pacientes tienen menos molestias debido a la estabilización de la capa epitelial por el pannus<sup>1</sup>.

Mediante microscopía especular puede cuantificarse la disminución celular endotelial. Las guttas aparecen como áreas oscuras, redondeadas u ovals debido a la interrupción focal del reflejo especular sin que necesariamente falten las células

en la cara posterior. Las células que rodean a las guttas se desplazan para intentar mantener la monocapa celular. La microscopía especular sólo se puede realizar mientras el edema no supere cierto nivel<sup>68</sup>.

### Histopatología

El grosor corneal en la distrofia de Fuchs puede incrementarse un milímetro o más.

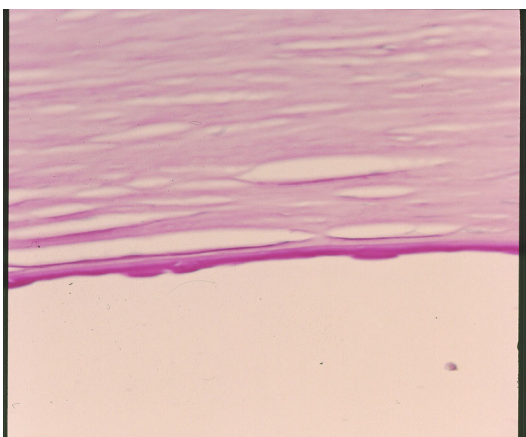


Fig.10. Guttas endoteliales

La membrana de Descemet aparece engrosada difusamente y puede aparecer multilaminada a medida que aumenta su espesor. En la membrana de Descemet se describen hasta cinco capas, además de las dos habituales, pueden aparecer otras tres más posteriores<sup>45</sup>. Las guttas pueden presentar diferentes formas como sésil, pedunculada, rectangular... En algunos casos las guttas pueden no ser visibles debido a que están ocultas en el espesor de la membrana de Descemet<sup>42,43</sup>.

La capa endotelial está presente aunque atenuada. Los núcleos celulares se acumulan entre las guttas y los de las células anormales se tiñen más intensamente con hematoxilina que los de las células normales. El citoplasma está atenuado en especial en la zona de la excrecencia. A medida que las guttas aumentan de tamaño y se hacen más prominentes, el citoplasma se adelgaza sobre las mismas hasta casi desaparecer<sup>43,44</sup>.

A medida que la enfermedad endotelial progresa el material depositado en la membrana de Descemet aparece más irregular y distorsionado debido a que es producido por una córnea descompensada.

Los cambios en el estroma y en el epitelio son secundarios a los endoteliales, a medida que se forma el edema, las lamelas corneales se van separando y las fibrillas de colágeno se desorganizan. Los queratocitos se activan, producen material fibrogranular y pueden migrar al espacio subepitelial a pesar de que la capa de Bowman se afecta poco, únicamente aparecen algunos defectos focales. Es frecuente la degeneración de los nervios corneales, y los canales que dejan a través de la membrana de Bowman pueden servir para la migración de los queratocitos activados<sup>46,47,48</sup>.

En el epitelio inicialmente aparece edema intracelular en las células basales que llegan a romperse y originar focos de edema intercelular. A medida que progresa la descompensación, el fluido intraocular atraviesa el estroma por el efecto de la presión intraocular y se forman microquistes superficiales y más tarde bullas subepiteliales mayores<sup>49,50,51</sup>.

Las zonas donde las células basales se separan de la membrana basal originan cambios que se asemejan a una distrofia de membrana basal. La formación intraepitelial de la membrana basal multilaminada da lugar a opacidades geográficas. Las células epiteliales atrapadas entre las capas de tejido fibroso formado por queratocitos, que además de formar el pannus subepitelial pueden migrar a nivel intraepitelial formando islotes y septos, acaban degenerando y formando quistes opacos. La consistencia de las vesículas es mayor que en la queratopatía bullosa secundaria debido a la persistencia de los complejos de unión entre las células superficiales<sup>47,49,51</sup>.

En los casos más avanzados el estroma adquiere un aspecto más compacto con la cicatrización, el aumento de los queratocitos inactivos y la mayor irregularidad de las lamelas. Las alteraciones epiteliales disminuyen, lo que se puede explicar por el efecto barrera debido al engrosamiento de la membrana de

Descemet y a la aparición de tejido fibrovascular entre la membrana basal epitelial y la membrana de Bowman, (pannus subepitelial hasta 350 $\mu$ m)<sup>23,47</sup>.

### Fisiopatología

El edema en esta distrofia puede deberse al fallo de función de barrera del endotelio o al fallo de la bomba endotelial según diferentes estudios<sup>52,53</sup>. Cuando se determina la densidad de loci de bombas iónicas Na/K ATPasa generalmente se ha encontrado una reducción en la distrofia de Fuchs<sup>54,55</sup>, aunque un estudio encuentra un aumento en pacientes con guttata moderada<sup>56</sup>. Esto se puede explicar por la reserva fisiológica del endotelio, que podría regular al alza la capacidad de bombeo.

### Patogenia

La patogenia es desconocida pero existen posibles factores:

El origen neuroectodérmico del endotelio corneal lleva a sospechar un defecto en la diferenciación de estas células originarias de la cresta neural en común con otras distrofias endoteliales<sup>57,58</sup>.

La mayor expresividad fenotípica en mujeres de la cornea guttata y de la distrofia de Fuchs apunta a posibles factores hormonales<sup>59,60</sup>.

Los cambios tipo guttata y otros de la distrofia de Fuchs observados tras traumatismos, infecciones... sugieren que mecanismos inflamatorios pueden influir en el desarrollo de esta distrofia<sup>61,62,63</sup>.

### Distrofia Polimorfa Posterior ( PPD)

Fue descrita por primera vez por Kooepe en 1916 <sup>64</sup> y más tarde por Theodore en 1939 <sup>23</sup>. Se transmite generalmente de forma autosómica dominante con penetrancia y expresividad variables, aunque se han descrito casos posiblemente recesivos <sup>65</sup>. Esta distrofia puede ser congénita o desarrollarse en el comienzo de la vida, en muchos casos aparece de forma asimétrica <sup>26</sup>.

Los pacientes generalmente presentan una visión normal y están asintomáticos, por lo que la edad de inicio de la enfermedad puede ser muy difícil de determinar. Si las lesiones son severas y se concentran en el eje visual con edema, la agudeza visual puede estar muy reducida <sup>27,28</sup>.

En la biomicroscopía se distinguen varios tipos de lesiones en el endotelio y la membrana de Descemet:

- Vesículas. Son lesiones pequeñas, nodulares, anulares, redondas o en cráter rodeadas de un halo blanquecino o grisáceo. Se observan mejor por retroiluminación. Se disponen de forma arrosariada y pueden confluir formando bandas.
- Bandas. Pueden ser horizontales o verticales, con forma de huellas de caracol, también descritas como en vías de tren.
- Opacidades difusas. Desde pequeñas lesiones hasta amplias áreas de opacidades. Mediante retroiluminación se asemeja a la piel de naranja. Este patrón difuso se asocia a edema corneal <sup>29</sup>.

En la gonioscopia en un 25% de los pacientes se observa un anillo de Schwalbe prominente y procesos iridianos o adherencias irido-corneales. El glaucoma aparece en un 15% de los casos, pero entre los pacientes que requieren queratoplastia aumenta hasta un 59% <sup>66,67</sup>.

La visión no se suele afectar salvo en los casos en los que aparece edema. El edema puede permanecer en un sector periférico, puede avanzar lentamente con



una línea de demarcación y ser estable durante largos periodos. Cuando el edema es difuso el aspecto es parecido al de la distrofia endotelial congénita hereditaria.

La microscopía especular, si la cornea presenta buena transparencia, permite ver las lesiones y su evolución. Aparece pérdida progresiva de celularidad endotelial aunque pueden existir zonas de hiper celularidad. Las vesículas varían en su aspecto desde pequeños puntos oscuros hasta formaciones en anillo, se corresponden a depresiones poco profundas en la membrana de Descemet. Las bandas parecen tiras de membrana de Descemet rugosa y pueden ser el resultado de la unión de las vesículas <sup>69</sup>. Las células endoteliales están generalmente aumentadas de tamaño aunque se han descrito como menores en las lesiones. En la afectación difusa, se han descrito células anómalas que se corresponderían histológicamente con las definidas como de tipo epitelial <sup>70,71</sup>.

### Histopatología

En el estudio anatomopatológico, las lesiones que se observan en la lámpara de hendidura se corresponden con depósitos de colágeno en cráteres en la membrana de Descemet. La membrana de Descemet es multilaminar por zonas hasta 6 capas, en otras zonas se encuentra adelgazada <sup>72,73,74,75</sup>.

El hallazgo más característico es la presencia en el endotelio de células endoteliales con características epiteliales como filamentos de citoqueratina, interdigitación con las células vecinas, microvellosidades y su crecimiento en múltiples capas. Las células con aspecto epitelial pueden crecer por encima de las normales formando cúpulas <sup>76,77</sup>.

En casos avanzados y con edema aparecen cambios en el estroma, membrana de Bowman y epitelio. Aparecen vesículas subepiteliales y edema en las células basales.

### Patogenia

Las alteraciones en el endotelio asociadas a las alteraciones angulares se inclinan hacia la teoría de que la PPD se produce como resultado de una alteración en la diferenciación terminal del mesénquima <sup>78</sup>.

La existencia de hallazgos en común entre la PPD y la CHED así como la aparición de ambas en la misma familia lleva a la teoría de que forman parte del mismo tipo de entidades. Sin embargo las diferencias que existen entre ellas como la proporción de células o la forma de engrosamiento de la membrana basal apoyan un origen independiente <sup>75,79</sup>.

### **Distrofia Hereditaria Congénita Endotelial ( CHED )**

Esta distrofia corneana puede heredarse de forma autosómica recesiva y autosómica dominante.

La forma recesiva es más común, se presenta al nacimiento, raramente progresa, es asintomática y se asocia con nistagmus y estrabismo. Suele existir consanguinidad.

La forma dominante aparece al año o dos años de edad, es lentamente progresiva, no aparece el nistagmus y se asocia con fotofobia y lagrimeo <sup>28, 80, 81</sup>.

El cuadro clínico puede variar desde una turbiedad leve a un edema difuso grave que se extiende desde la cornea central hasta la periferia. Aunque suele ser simétrico puede haber asimetría e incluso ser unilateral.

En la biomicroscopía se pueden apreciar opacidades estromales puntiformes en el edema o un patrón lobulillar. Existe un engrosamiento de la membrana de Descemet generalmente uniforme a diferencia de la PPD.

Aparece un engrosamiento de la córnea de dos a tres veces su valor normal, lo que la diferencia de la PPD cuyo grosor corneal es normal. Puede observarse edema epitelial con microvesículas pero no suelen aparecer bullas epiteliales

macroscópicas ni erosiones corneales excepto en casos avanzados. La sensibilidad corneal es normal y no suele asociarse a otras enfermedades oculares ni sistémicas<sup>82</sup>. En ocasiones se ha confundido la CHED con glaucoma congénito aunque la presión intraocular suele ser normal a excepción de algunos casos<sup>83,84</sup>.

Sólo en algunos pacientes con edema leve es posible observar el endotelio mediante microscopía especular. Se aprecian células de mayor tamaño con pleomorfismo y polimegatismo. Aparecen unas manchas oscuras de tamaño variable que no se corresponden con guttas. La microscopía especular es útil en el estudio de los familiares asintomáticos.

### Histopatología

El hallazgo histopatológico principal es el engrosamiento difuso de la Membrana de Descemet. El endotelio puede estar muy atenuado, faltar completamente o presentar una celularidad normal aunque con morfología alterada en los casos más precoces<sup>29,85,86,87,88</sup>. Se describen células tipo fibroblasto que contiene gránulos de melanina intracelulares en un 50% de los casos. Pueden aparecer algunas células tipo epitelial como en la PPD<sup>75,78</sup>. El estroma está engrosado alrededor de un milímetro debido al edema y a que las fibras de colágeno son más gruesas. El epitelio puede presentar áreas de adelgazamiento, edema de las células basales y microvesículas. La capa de Bowman varía ya que puede estar engrosada, ausente en algunas zonas, calcificada o sustituida por un pannus. Puede aparecer vascularización, degeneración en banda o esferoidal<sup>75,78,85,88</sup>.

### Patogenia

La precocidad del cuadro sugiere una anomalía en la diferenciación endotelial. El endotelio produce la membrana de Descemet durante el periodo intrauterino, por lo que una alteración a este nivel puede dar lugar a un material colágeno que es mucho más desorganizado que el colágeno en la membrana de Descemet normal <sup>29</sup>.

Pueden hallarse individuos asintomáticos con CHED, es importante reconocerlos porque corren el riesgo de tener descendencia con pérdida visual severa. Estos individuos asintomáticos tienen agudeza visual normal y grosor corneal normal. A través de la membrana de Descemet pueden extenderse lesiones vacuoladas con turbiedad blanca circundante, mosaico endotelial irregular y líneas de cuentas blancas <sup>32</sup>.

### Otras distrofias endoteliales

Existen otras distrofias endoteliales muy raras, difíciles de clasificar ya que presentan hallazgos correspondientes a las distrofias endoteliales, estromales y a las disgenesias del segmento anterior.

Son :

- Distrofia endotelial anular de Francois y Evens <sup>89</sup>.
- Distrofia en copos de nieve de Meretoja <sup>90</sup>.
- Distrofia estromal con quistes endoteliales <sup>91</sup>.
- Distrofia endotelial con hipoplasia de iris, catarata congénita polar y adelgazamiento estromal. ( Síndrome EDICT) <sup>92</sup>.
- Disproteinhidra ocular hereditaria <sup>93</sup>.

### Síndrome endotelial iridocorneal

El síndrome endotelial iridocorneal es un conjunto de enfermedades que incluye el síndrome de Cogan-Reese (nevus iris), el síndrome de Chandler y la atrofia esencial del iris. Campbell sugirió que una anomalía del endotelio corneal puede ser el cambio fundamental en todas estas alteraciones y el responsable del edema corneal<sup>33</sup>.

El **síndrome de Chandler** o el edema corneal con aumento de la presión intraocular se debe a células endoteliales anormales que desde la córnea crecen a través del trabeculum.

Suele afectar a pacientes de mediana edad y de manera unilateral. Aparece más en mujeres y casi siempre de raza blanca. No tiene asociación con enfermedad sistémica.

En el síndrome de Chandler predomina el edema corneal con una presión intraocular normal o poco elevada, en ocasiones puede aparecer glaucoma con un ángulo en apariencia abierto pero sobre el que ha crecido el endotelio anómalamente. El endotelio tiene aspecto de metal batido. La afectación iridiana es menor<sup>97</sup>.

Bourne ha demostrado que puede existir afectación parcial de la córnea con células endoteliales anormales conviviendo con células endoteliales normales en la microscopía especular<sup>34</sup>. Las células anómalas se denominan células ICE. Estas suelen ser de mayor tamaño con un centro oscuro y un borde periférico claro (al contrario de la apariencia de las células normales). La densidad celular puede ser variable: aumentada en áreas de células normales y disminuida en áreas de células ICE. Existen varios patrones de distribución que pueden representar diferentes estadios en la evolución.

La **atrofia esencial del iris** se caracteriza por discoria, ectropión uveal y pseudopolicoria, causadas por la retracción de un sector iridiano y la atrofia del opuesto, debido al crecimiento de una membrana endotelial sobre el ángulo y el iris. Esta membrana causa sinequias anteriores periféricas. La discoria y la policoria evolucionan en el tiempo debido a la tracción. La atrofia aparece antes en la capa estromal del iris que en la epitelial posterior, así podemos diferenciar esta forma de atrofia de otras atrofas como las secundarias a vasculitis víricas. La sinequias del ángulo tienden a progresar y pueden aparecer otras sinequias afectando la córnea en ocasiones lejos del ángulo. Puede aparecer edema corneal aunque es poco frecuente en ausencia de glaucoma <sup>94</sup>.

El **síndrome de Cogan-Reese o de nevus iris** se caracteriza por la aparición de nódulos pigmentados en la superficie del iris y en ocasiones cambios difusos dando un aspecto como aterciopelado con retracción sectorial, discoria y ectropión uveal. Los nódulos son tejido iridiano normal que protuye a través de los orificios que deja la membrana endotelial que tapiza el iris. La pigmentación de los nódulos se explica por la concentración del pigmento iridiano al estar atrapado por la membrana endotelial. Puede aparecer edema corneal, glaucoma y sinequias anteriores periféricas <sup>95,96</sup>.

### Histopatología

En las preparaciones histopatológicas se observa un endotelio anormal en la cornea así como en el ángulo y en la superficie anterior del iris. La membrana de Descemet puede estar engrosada ya que esta formada por las células anómalas <sup>98,99,100</sup>. En el síndrome de Chandler aparecen cambios secundarios como edema intracelular. Se confirma el tejido iridiano normal de los nódulos en el Síndrome de Cogan-Reese <sup>95</sup>.

### Patogenia

La causa común en los tres síndromes es la proliferación del endotelio corneal anormal. Las diferentes formas clínicas varían según la localización de la proliferación<sup>101</sup>.

El mecanismo por el que el endotelio se convierte en proliferante es desconocido, existiendo varias teorías como la anormalidad primaria de la cresta neural<sup>102</sup> o una infección vírica<sup>103, 104, 105</sup>.

### Trauma mecánico al endotelio

El trauma mecánico al endotelio resulta de acciones externas a menudo iatrogénicas que pueden comprometer la función de un endotelio normal o desequilibrar un endotelio que puede estar ya parcialmente comprometido.

Entre los traumas mecánicos se incluye la cirugía de cataratas y del glaucoma, las laceraciones corneales, los cuerpos extraños en cámara anterior que pueden alterar el endotelio debido a repetidos contactos, así como una lente intraocular con pseudofacodonesis que altere la córnea.

La **cirugía de cataratas** es una de las causas más comunes de edema corneal hoy en día. En algunas córneas aparece edema estromal en los primeros días del postoperatorio. Se han identificado muchos factores en el desarrollo de un edema corneal irreversible tras cirugía de cataratas. Entre estos se incluyen: enfermedad endotelial previa, trauma, contacto corneal con vítreo, la técnica quirúrgica y el uso de soluciones de irrigación diferentes<sup>35</sup>. El edema corneal puede ser multifactorial influyendo tanto el estado endotelial previo como factores iatrogénicos, así como la duración de la cirugía y la técnica quirúrgica empleada.

La presencia de una cornea guttata en el examen preoperatorio supone un problema debido al riesgo de descompensación corneal. Existen dos opciones intervenir únicamente la catarata o realizar una cirugía combinada con

queratoplastia y extracción de la catarata. La cirugía de la catarata cuidadosamente realizada puede tener buen resultado si no existe edema epitelial y el grosor estromal es menor de 0.6 mm. Una cornea con un grosor mayor se descompensará postoperatoriamente. La cirugía de la catarata después de un trasplante de córnea tiene un porcentaje de descompensaciones del 20 % al 60%. Algunos cirujanos prefieren realizar primero la cirugía de la catarata y después el trasplante de córnea si está indicado. Otros prefieren realizar cirugías combinadas.

### **Trauma Quirúrgico**

El edema corneal pseudofáquico es la indicación mas frecuente para queratoplastia penetrante <sup>36</sup>. La cirugía de catarata con implante de lente de cámara posterior se asoció inicialmente con un descenso del 24% al 62% <sup>37</sup> en la densidad celular endotelial, pero la mejoría de las técnicas quirúrgicas ha demostrado una pérdida celular de un 2% a un 5% <sup>38</sup>.

En la cirugía intracapsular el contacto del vítreo con el endotelio o la encarceración del vítreo en la herida quirúrgica puede causar edema corneal superior al comprometer el endotelio. Si el edema corneal progresa, esta indicada la vitrectomía. Si se realiza en unas semanas desde el inicio de la aparición del edema corneal, la córnea tiene más posibilidades de no descompensarse definitivamente.

Según Solomon y colaboradores la causa principal de la necesidad de explante de una lente de cámara anterior es el edema corneal <sup>39</sup>.

La prevalencia del edema corneal pseudofáquico esta disminuyendo debido a un mejor diseño de las lentes de cámara anterior, a una mejora en las técnicas quirúrgicas que son menos traumáticas y con la implantación habitualmente de lentes de cámara posterior <sup>40</sup>.





Fig. 11 Edema corneal secundario a LIO de cámara anterior.

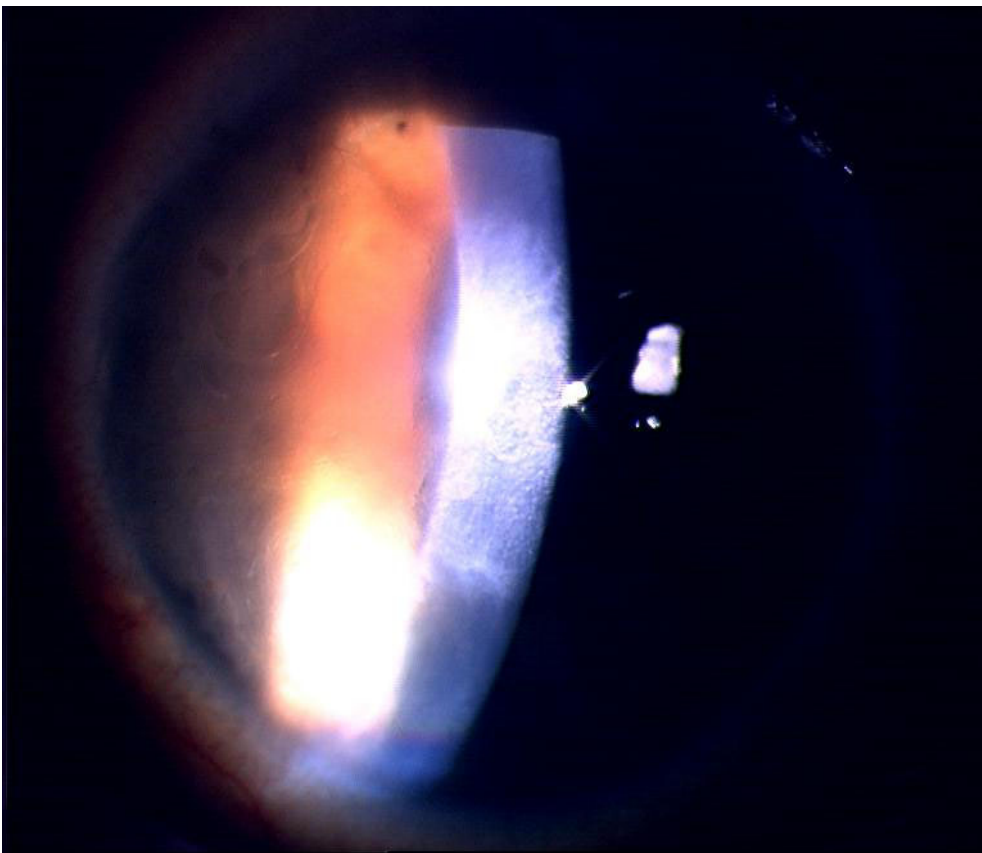


Fig. 12 Edema corneal pseudofáquico

### Cuerpo extraño intraocular

Un cuerpo extraño que se localice en el ángulo inferior de la cámara anterior puede producir un edema inferior<sup>41</sup>. En esta localización puede ser difícil de visualizar pero suele existir un antecedente traumático. Si el cuerpo extraño es metálico puede ser visualizado mediante rayos X o TAC. El tratamiento es la extracción lo antes posible.

### Trauma corneal

Los traumatismos corneales perforantes pueden dañar el endotelio y causar edema que puede o no resolverse dependiendo de la extensión y la naturaleza del traumatismo así como del estado previo del endotelio.

Un traumatismo corneal por fórceps puede dar lugar a rupturas de la membrana de Descemet que habitualmente están orientadas diagonalmente, en el glaucoma congénito las estrías de Haab están orientadas horizontalmente.

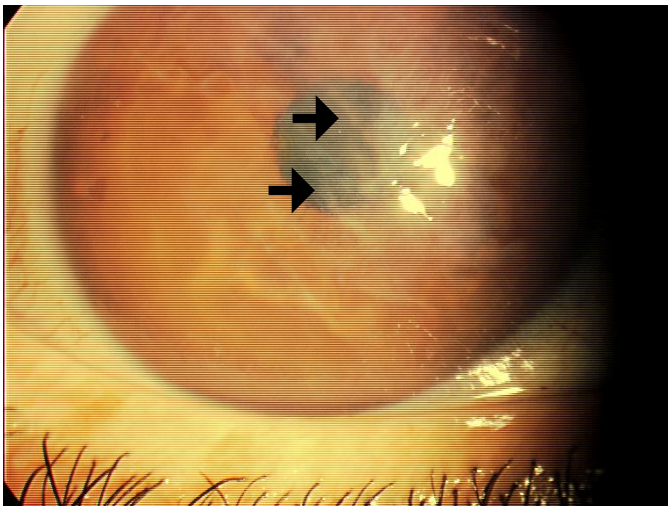


Fig.-13 Traumatismo corneal por fórceps. Las flechas indican las rupturas de la membrana de Descemet.

Las causticaciones causadas por ácidos o álcalis producen alteración del endotelio, alteran el pH externo que tiene un rango de 6.8 a 8.2 y dañan la membrana plasmática con lo que disminuye la efectividad de la función de barrera endotelial. También disminuyen el tampón bicarbonato en el estroma corneal y temporalmente o permanentemente reducen la función de bomba endotelial.

### **Daño no traumático al endotelio**

Existen otras causas no traumáticas como la uveítis, el glaucoma o la hipoxia que pueden ser causa de edema corneal, aunque en las primeras fases con el tratamiento adecuado puede desaparecer el edema.

#### **A. Inflamación**

La inflamación del polo anterior puede causar alteración endotelial y como resultado edema estromal y epitelial. La aparición y el curso clínico de la inflamación dependen de la severidad del proceso inflamatorio, su duración y el estado previo del endotelio. Una uveítis en un paciente con distrofia de Fuchs o con glaucoma puede ocasionar un edema corneal irreversible. Una uveítis en un paciente con un endotelio sano normalmente no causa edema corneal. Las uveítis crónicas granulomatosas que se acompañan de edema corneal pueden tener muchas causas entre las que se incluye el virus del herpes simple, el virus del herpes zoster y la sarcoidosis.

La inflamación postoperatoria puede causar edema corneal en el postoperatorio temprano cuando el endotelio es más vulnerable<sup>106</sup>.

### B. Presión intraocular

Un aumento brusco de la presión intraocular puede exceder la función de barrera y de bomba endotelial, produciendo edema corneal. El aumento brusco de la presión intraocular suele ser habitualmente muy doloroso y causa síntomas como halos alrededor de las luces y disminución de la agudeza visual debido al edema. Si la presión intraocular no se reduce, el daño permanente en el endotelio puede causar edema corneal irreversible.

Si el endotelio está alterado previamente debido a una cirugía de catarata previa, una distrofia de Fuchs o una queratoplastia, una presión intraocular relativamente baja puede causar edema corneal. En endotelios alterados una presión de 20 mm Hg puede producir edema epitelial mientras que el edema puede desaparecer si la presión desciende a 17 mm Hg<sup>107</sup>.

### **Lentes de contacto**

Debido al gran número de personas portadoras de lentes de contacto para la corrección de defectos de refracción, las lentes de contacto son una causa importante de edema corneal.

Hay tres fuentes de oxígeno para la cornea cuando tiene una lente de contacto en su superficie:

- Mediante difusión por la vascularización del limbo.
- Difusión a través de la lente de contacto.
- Por intercambio de lágrima bajo la lente de contacto.

El edema corneal puede estar causado por lentes muy ajustadas que no permiten que circule la película lagrimal precorneal, lentes con poca permeabilidad al oxígeno o lentes de contacto muy grandes.

Las características de transmisión del oxígeno de cualquier lente de contacto vienen determinadas por la permeabilidad del material de la lente al oxígeno, el grosor de esta y el contenido en agua del material.

El edema corneal debido a la hipoxia por lentes de contacto se presenta como microquistes epiteliales en la porción central de la córnea. Si no se retira la lente de contacto el edema corneal progresa, apareciendo edema estromal, pliegues en Descemet y un aumento progresivo del grosor corneal.

## **TRATAMIENTO DEL EDEMA CORNEAL**

Los objetivos del tratamiento del edema corneal son la mejora de la visión y/o la disminución del dolor y las molestias. Según la causa, la severidad del edema, los requerimientos visuales del paciente y la experiencia del oftalmólogo pueden utilizarse tratamientos médicos o quirúrgicos.

**Tabla 1 Tratamiento del edema corneal**

- Eliminación de la causa del edema corneal
- Agentes antiinflamatorios
- Disminución de la presión intraocular
- Evaporación
- Agentes hipertónicos
- Lentes de contacto blandas
- Cauterización de la membrana de Bowman
- Recubrimiento conjuntival
- Transplante de membrana amniótica
- Micropunción estromal anterior
- Transplante corneal
- Queratectomía fototerapéutica.

### Agentes antiinflamatorios

El uso de corticoesteroides puede ser útil si la inflamación es la causa del edema corneal. Los efectos secundarios deben tenerse en cuenta, sobre todo la hipertensión y la reactivación de la infección por virus del herpes simple ( HSV). La epitelopatía en el edema corneal puede imitar una queratitis dendrítica por herpes simple.

Los corticoesteroides en tratamiento tópico pueden ser utilizados diagnósticamente en casos de edema corneal cuando en el ojo adelfo no se aprecia una distrofia de Fuchs y la causa puede ser inflamatoria. Un tratamiento de dos semanas puede mejorar el edema sugiriendo la presencia de un proceso inflamatorio. Si el edema mejora, continuando el tratamiento puede incluso desaparecer el edema. En los casos de distrofia de Fuchs los esteroides no han demostrado mejorar el edema ni detener el curso de la enfermedad. Un ensayo con corticoides y placebo mostró que no había diferencias estadísticamente significativas cuando se administraban corticoides tópicos en pacientes con distrofia de Fuchs <sup>106</sup>.

### Disminución de la presión intraocular

La disminución de la presión intraocular ayuda a reducir el edema, debido a que la presión intraocular conduce el fluido a través del endotelio hasta el estroma. Este procedimiento es más efectivo cuando existe una presión intraocular elevada. En la distrofia de Fuchs un descenso de la tensión de 20 a 15 mmHg puede reducir el edema corneal aunque este efecto no es permanente y el edema puede reaparecer incluso con tensiones bajas.

### Evaporación

La mayoría de los pacientes notan que sus síntomas empeoran por la mañana y mejoran por la noche. Esta mejoría a lo largo del día es debida a la evaporación.

Algunos pacientes obtienen mejoría utilizando un secador de pelo, dirigiendo el aire caliente hacia la superficie anterior de su córnea para aumentar la evaporación de la capa lagrimal e incrementar así la osmolaridad. Se tiene que advertir a los pacientes que no sostengan el secador demasiado cerca de la cara y que no lo utilicen de modo excesivo, ya que una exposición prolongada podría dañar la córnea <sup>107</sup>. Cualquier medida que aumente la evaporación suele mejorar la visión en las fases iniciales del edema corneal.

### **Agentes hipertónicos**

Los agentes salinos hipertónicos, aplicados tópicamente, incrementan el flujo de fluido hacia el exterior de la córnea osmóticamente mediante un aumento de la tonicidad de la película lagrimal, lo cual afecta principalmente la hidratación epitelial. Cogan recomendó el uso de cloruro sódico por primera vez en 1942 <sup>108</sup>. Actualmente se comercializa en solución y en forma de pomada. Se han propuesto otras sustancias pero no presentan ventajas aparentes sobre la solución salina hipertónica. La glicerina anhidra es el agente más eficaz para la supresión del edema corneal pero es irritante en la superficie ocular, lo que hace que tenga que ser utilizado previamente un anestésico. Su aplicación principal es como ayuda para el diagnóstico despejando suficiente la cornea edematosa para que sea posible la observación del resto de las estructuras oculares.

### **Lentes de contacto**

Las lentes de contacto se introdujeron en los pacientes con queratopatía bullosa para aliviar el dolor. Estas lentillas contribuyen a la prevención de la caída del epitelio y la ulceración actuando como un vendaje y disminuyendo el dolor. No mejoran la visión ni contribuyen en la resolución de la causa que originó el edema corneal.



La mayoría de los pacientes necesitan llevar las lentes de contacto durante periodos prolongados, debido a que son mayores y les cuesta cambiarse las lentillas, o debido al riesgo de ulceración del epitelio poco adherido al extraer las lentes de contacto. El uso prolongado de las lentes de contacto presenta complicaciones potenciales como molestias, neovascularización superficial, pérdida frecuente de las lentillas o depósitos en las mismas, inflamación y complicaciones mas serias como infecciones corneales <sup>109</sup>. Estos problemas se agravan en los ancianos, en los cuales es difícil mantener una higiene adecuada de los párpados. Se precisan visitas frecuentes para la restitución de las lentes de contacto o para la limpieza de las mismas. Por todo esto las lentes de contacto blandas no suponen una solución a largo plazo. Sin embargo, en las situaciones en las que exista nulo o escaso potencial visual o en los casos en que la cirugía este contraindicada debido a la mala salud del paciente, puede ser una buena solución. Su porte durante varios meses puede dar lugar a la formación de pannus, lo que permite la interrupción de las lentes de contacto sin la recidiva del dolor.

### **Cauterización de la membrana de Bowman**

Salleras describió por primera vez en Argentina la cauterización de la membrana de Bowman y la técnica se introdujo más tarde en Estados Unidos <sup>110-111</sup>. Esta técnica implica la aplicación de cientos de electrodiatermias en la membrana de Bowman, produciéndose una densa barrera fibrosa entre el estroma y el epitelio. La cicatrización resultante previene la formación de bullas epiteliales. Puede producir necrosis epitelial y las lesiones cicatrizan lentamente. También puede modificar la curvatura corneal lo que puede influir en el astigmatismo post-queratoplastia. La agudeza visual empeora ya que se produce una densa fibrosis. La ventaja de esta técnica es su simplicidad.

### **Recubrimientos conjuntivales**

Los recubrimientos conjuntivales son un tratamiento con eficacia demostrada para numerosas alteraciones corneales como: úlceras neurotróficas, ojo seco severo y queratopatía bullosa.

En la queratopatía bullosa su uso está indicado en el control del dolor crónico severo debido al edema corneal cuando el trasplante corneal no está indicado y el potencial visual es escaso. El recubrimiento puede ser parcial o completo, pero con los recubrimientos parciales no se obtienen buenos resultados debido a la retracción del colgajo en la zona del edema. Gunderson describe un recubrimiento conjuntival total y fino que resulta efectivo especialmente en ojos ciegos con dolor debido a edema corneal <sup>112</sup>. Los cuidados post-operatorios son menores que en las queratoplastias.

La técnica de los recubrimientos conjuntivales es compleja debido a la dificultad de obtener el colgajo y de situarlo. Se precisa un colgajo fino para prevenir la retracción postoperatoria de la conjuntiva y se debe tener cuidado de que el recubrimiento esté íntegro ya que si se agujerea, habitualmente el procedimiento falla. La agudeza visual empeora con este procedimiento, aunque la visión pre-operatoria rara vez suele ser útil. A medida que el injerto se adelgaza con el tiempo, dificulta menos la agudeza visual y estéticamente presenta mejor aspecto. El edema corneal no se modifica aunque si se estabiliza la superficie corneal. El inconveniente que presenta es que con un injerto conjuntival total, es difícil seguir el estado de cualquier enfermedad ocular. La cornea no se vasculariza, por lo que el colgajo puede extraerse en el caso de que esté indicado un trasplante de córnea en el futuro.

### Queratoplastia penetrante

La queratopatía bullosa es una de las indicaciones más frecuentes de queratoplastia penetrante. Los resultados dependen de la situación previa del ojo en especial el glaucoma secundario, el edema macular quístico y la DMAE. Cuando la principal indicación para la cirugía es la rehabilitación visual deben tenerse en cuenta diversos factores. En la cornea avascular la cicatrización es lenta y no se alcanza una buena agudeza visual hasta el año o más. Es fundamental un estricto seguimiento postoperatorio, por lo que además de valorar las necesidades visuales del paciente, debe tenerse en cuenta su salud, la esperanza de vida y la disponibilidad para el seguimiento. A pesar de obtener un injerto correcto, el astigmatismo post-operatorio puede limitar la visión y no siempre es fácil de corregir. Algunos de los ojos con queratopatía bullosa afáquica o pseudoafáquica presentan un edema macular cistoide o una degeneración macular por lo que se recomienda una comprobación minuciosa de la agudeza visual potencial.

Cuando la principal indicación de la cirugía es el dolor y existe un potencial visual, la mejor alternativa para la mayoría de los pacientes es el transplante corneal.

En el caso de que el paciente presente catarata, como suele ocurrir en la distrofia de Fuchs descompensada, esta puede ser extraída e implantarse una lente intraocular en cámara posterior en el mismo momento en que se lleva a cabo el transplante corneal. La cirugía simultánea acorta el tiempo de rehabilitación y hace innecesaria una segunda operación con los riesgos que conlleva especialmente para los pacientes más mayores.

Para aumentar las posibilidades de éxito del transplante corneal, cualquier patología de los párpados debe ser corregida, si es posible antes de la intervención.

Un edema severo total disminuye las posibilidades de éxito de una queratoplastia penetrante, debido a los cambios en la estructura del ojo. Una cornea con edema estromal es más difícil de suturar y la sutura induce mayor vascularización que en una córnea sana.

### Transplante de endotelio

El método habitual para el transplante del endotelio ha sido la queratoplastia penetrante. Aunque con esta técnica es posible obtener un endotelio sano y una córnea transparente, el astigmatismo corneal resultante debido a la sutura y la cicatriz vertical avascular ( cicatriza muy lentamente y no es nunca tan fuerte como el tejido virgen) son impedimentos para obtener buenos resultados.

El transplante de endotelio es una técnica quirúrgica compleja que se ha ido desarrollando en los últimos años. En 1998 el Dr. Gerrit Melles publicó la técnica de queratoplastia lamelar posterior<sup>205</sup>. A través de una incisión escleral de unos 9 mm de espesor parcial ( aproximadamente el 80%) se disecciona el bolsillo escleral lamelar profundo. Con un trépano intralamelar se realiza una trepanación de unos 7.5 mm del estroma posterior y del endotelio. A través del bolsillo escleral se reemplaza por el endotelio donante del mismo diámetro que previamente se ha tallado de la córnea donante. No se necesitan suturas corneales.

Ousley PJ. y Terry MA.<sup>206,207</sup> obtienen buenos resultados en el transplante de endotelio, tanto en estabilidad refractiva, en la topografía y en la densidad celular endotelial dos años después de realizada la cirugía.

### Transplante de membrana amniótica

Como alternativa a los recubrimientos conjuntivales, la membrana amniótica apropiadamente procesada y conservada ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de defectos epiteliales persistentes con ulceración, en la reconstrucción de la superficie ocular y en la queratopatía bullosa. La membrana amniótica facilita la epitelización y reduce la inflamación, la cicatrización y la vascularización. La membrana amniótica constituye una alternativa a los recubrimientos conjuntivales aliviando el dolor, facilitando la epitelización y manteniendo la apariencia estética ocular en pacientes con queratopatía bullosa y bajo potencial visual<sup>113</sup>.

### **Queratectomía fototerapéutica**

El láser excimer se ha enfocado principalmente a la cirugía refractiva aunque también se utiliza para tratar alteraciones corneales como distrofias corneales, erosiones corneales recidivantes y leucomas.

En pacientes con queratopatía bullosa sintomática algunos autores han demostrado su eficacia sobre todo realizando una ablación profunda ( 25% del espesor corneal) después de la desepitelización manual. Se produce la ablación del plexo neural que se localiza debajo de la membrana de Bowman con la consiguiente reducción del dolor. Disminuye el edema estromal disminuyendo la cantidad de mucopolisacáridos y por consiguiente la presión osmótica. La cicatrización resultante de la ablación incrementa la estabilidad del epitelio <sup>114</sup>. Precisa un diámetro grande del haz del láser y produce un cambio hipermetrópico. Su uso está limitado ya que resulta un tratamiento caro.

### 4. QUERATOPATIA BULLOSA

La queratopatía bullosa es una alteración causada por una descompensación endotelial. Se caracteriza por un edema corneal estromal en el que se producen vesículas o bullas subepiteliales debido al paso de fluido hacia las capas anteriores corneales desde un endotelio ineficaz y como consecuencia de la presión intraocular. El fluido permanece por debajo del epitelio debido a su impermeabilidad.

La etiología de la queratopatía bullosa incluye todas las causas de edema corneal (ver capítulo 3) que producen un edema en la córnea crónico y por lo general irreversible. La causa más frecuente es la cirugía de la catarata debido al traumatismo endotelial asociado a la cirugía intraocular. Una cornea guttata o una distrofia endotelial preexistente aumenta el riesgo de descompensación postquirúrgica, pero en muchos casos no existen estos antecedentes. El tiempo transcurrido entre la cirugía y la aparición del edema es una clara indicación de la etiopatogenia. Si este es breve, apunta a un traumatismo quirúrgico mientras que si el edema aparece años después, indica un daño endotelial progresivo.

El número de células endoteliales queda establecido durante los primeros meses de vida y disminuye con la edad sin que exista capacidad de regeneración. Cualquier enfermedad, traumatismo o cambio degenerativo que produzca una alteración supone una reducción en el número de células endoteliales irreversible, lo que ante una agresión posterior predispone al fracaso endotelial. El número de células necesarias para mantener la transparencia corneal está entre 400 y 700 cels/mm<sup>2</sup>.

Este número puede variar según otros factores como la inflamación, la presión intraocular y en la práctica existen casos de corneas transparentes con densidades menores y corneas con descompensación a pesar de densidades superiores <sup>68</sup>.

Las manifestaciones clínicas dependen del grado de edema y la rapidez con la que se instaura. Cuando es debido a un traumatismo quirúrgico lo suficientemente intenso, puede presentarse desde el primer día del postoperatorio

con importante pérdida de visión y dolor debido este último a la disección de las terminaciones nerviosas corneales por la separación del epitelio de la membrana de Bowman asociado a otras causas como: hipertensión, inflamación... Cuando el edema se instaura lentamente el paciente presenta visión borrosa, deslumbramiento, halos... generalmente más acusado al despertar y mejora a lo largo del día.

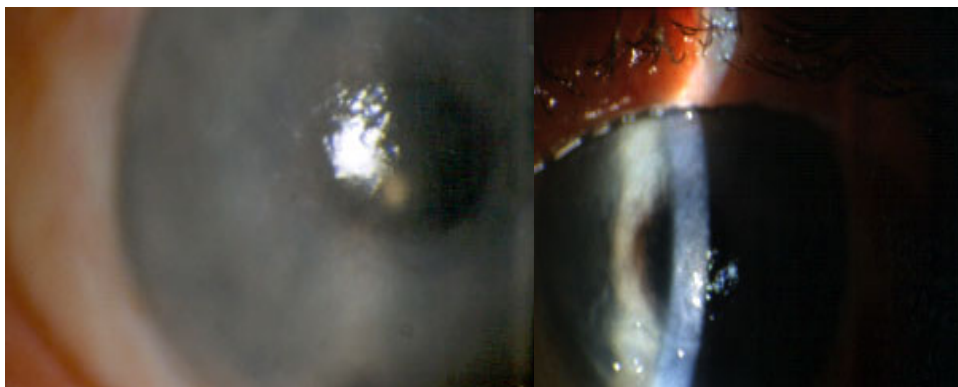
La biomicroscopía varía según la causa, el grado y la severidad del edema. El primer signo de edema epitelial suele ser la aparición de islotes de "tinción negativa" al aplicar fluoresceína. A medida que progresa el edema aparecen microvesículas y posteriormente macrovesículas. En la fase establecida pueden coexistir áreas con apariencia normal y áreas patológicas.

El edema puede ser en sector en las zonas de paso de los instrumentos, en la incisión, en relación con una incarceration vítrea en la incisión, en relación con la lente intraocular... pero generalmente es difuso.

El endotelio puede presentar pliegues o desprendimiento de la membrana de Descemet. Es importante examinar el endotelio del ojo adelfo para ver si existe una córnea guttata.

Las bullas se rompen dando lugar a erosiones epiteliales con el consiguiente riesgo de infección entre un 1.8 % y un 4.7% <sup>115</sup>. Este proceso acaba produciendo cicatrización subepitelial y en ocasiones propicia la aparición de un pannus fibrovascular debido al proceso inflamatorio crónico.

Fig.-14 Queratopatía bullosa.



La histopatología se caracteriza por disminución o incluso ausencia de células endoteliales. Si no existe una distrofia, la membrana de Descemet no presenta guttas. La membrana de Descemet puede ser normal o presentar un material tipo membrana basal multilaminado más grueso cuanto más largo haya sido el edema. Debido al edema, la pieza histológica parece mas compacta sin los habituales espacios vacíos entre las lamelas de colágeno. El epitelio puede estar adelgazado o engrosado y puede aparecer edema epitelial con la formación de vacuolas intraepiteliales. Debido a la formación de bullas que se rompen repetidamente, tanto en la queratopatía bullosa como en la distrofia mapa-punto-huella, puede haber reduplicación del epitelio corneal apareciendo quistes intraepiteliales y membrana basal intraepitelial. En estadios avanzados aparece un pannus fibroso en ocasiones vascularizado.



**5. MICROPUNCIÓN ESTROMAL ANTERIOR.**

A mediados de los años 80 y ayudados por las observaciones de Brown en los 70, Mc Lean et al publican en *Ophthalmology*: "Recurrent erosion. Treatment by Anterior Stromal Puncture" donde tras la observación de que las erosiones recurrentes son espontáneas o secundarias a traumatismos muy leves que no llegan a dañar la membrana de Bowman y por el contrario no se producen tras laceraciones corneales o tras cuerpos extraños incluidos en el estroma corneal, los autores utilizan la micropunción estromal anterior para producir así anclajes más fuertes del epitelio al estroma, concluyendo que una solución de continuidad en la membrana de Bowman puede conducir al reestablecimiento de la membrana basal epitelial. La eficacia de esta técnica para el control de las recidivas en las erosiones corneales (queratalgia recidivante) es tal que ha llegado a popularizarse entre todos los oftalmólogos de hoy en día <sup>116,117</sup>.

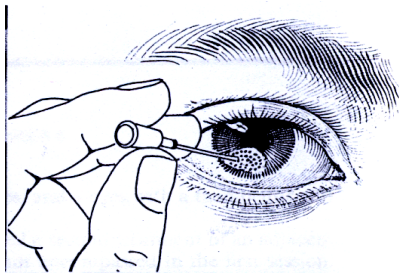


Fig.15- Esquema que representa la técnica para el tratamiento de las erosiones corneales recidivantes.

El uso del procedimiento anterior como alternativa terapéutica para los pacientes con queratopatía bullosa fue introducido a mediados de los 90 por Cormier et al <sup>118</sup> aunque previamente Hsu et al habían realizado estudios inmunohistoquímicos de micropunción estromal anterior en córneas con queratopatía bullosa <sup>119</sup>.

La micropunción estromal anterior se realiza bajo lámpara de hendidura o bajo microscopio quirúrgico. Se emplea un anestésico tópico y se realizan unas 200-250 micropunciones superficiales respetando la córnea periférica (1 mm adyacente al limbo) para prevenir posibles cicatrizaciones futuras en caso de necesitar posteriormente un trasplante corneal. Se realiza un tratamiento denso con 2-3 micropunciones /mm<sup>2</sup>. La aguja se dispone a 60° con respecto al plano de la córnea y cada micropunción penetra aproximadamente  $\frac{1}{4}$  del espesor estromal.



Fig 16.- Imagen de una córnea en el momento de concluir la micropunción. La superficie aparece punteada con un total de 250 micropunciones con una profundidad de  $\frac{1}{4}$  del espesor estromal corneal.

Los mecanismos exactos por los que el epitelio queda adherido al estroma tras una micropunción estromal están aún por aclarar. Parece que una solución de continuidad en la membrana de Bowman estimularía la reconstitución de una nueva membrana basal a partir de las células basales del epitelio corneal cuando quedan expuestas al colágeno tipo I, además se produciría un aumento en la expresión de las proteínas de la matriz extracelular (laminina, fibronectina y colágeno tipo IV) fundamentales en las estructuras de anclaje epitelial que se encuentran muy disminuidas en la queratopatía bullosa <sup>119</sup>. Las proyecciones epiteliales hacia el estroma anterior pudieran actuar como un sistema de anclaje temporal mientras se reconstruye la membrana basal aunque este último dato únicamente ha sido comprobado en un modelo animal (conejo)<sup>120</sup>. La inducción de una fibrosis subepitelial tras la micropunción parece ser otro factor importante en el aumento de la adhesión epitelial, produciéndose tras esta una aceleración en la evolución natural de las QB hacia un estado final de fibrosis.

## 6. CICATRIZACION CORNEAL.

Tras la micropunción estromal anterior en la córnea con queratopatía bullosa, se produce una respuesta cicatricial epitelial y estromal que expondremos en el capítulo de resultados.

La cicatrización en la córnea, como en otras partes del organismo, es el resultado final de una serie de eventos que están controlados por muchos factores. En cualquier parte del cuerpo, la cicatrización de las heridas culmina con la formación de una cicatriz y con la vascularización, mientras que uno de los aspectos cruciales de la cicatrización corneal es que el proceso cicatricial tiende a minimizar estos resultados finales, que tendrían consecuencias fatales.

El proceso de cicatrización comprende tres mecanismos básicos:

- Eliminación de los "debris" y del tejido lesionado.
- Reparación parcial de los sistemas lesionados.
- Sustitución del tejido altamente lesionado.

Tras la agresión epitelial, la eliminación de los "debris" y la sustitución de la superficie epitelial es rápida e intensa, en cambio en el estroma, la eliminación y sustitución debe ser mínima y la reparación máxima <sup>121</sup>.

### **Cicatrización epitelial.**

Los procesos implicados en la cicatrización epitelial pueden ser divididos en cuatro fases, que forman parte de un proceso continuo y dinámico. La contribución de cada una de estas fases puede variar dependiendo del tamaño y de la profundidad de la lesión <sup>122</sup>.

#### *Fase de latencia*

Las primeras cuatro o seis horas tras un defecto epitelial forman la fase de latencia. En esta fase no se observa disminución del tamaño de la lesión, de hecho el tamaño de la misma puede aumentar debido a la eliminación de las células necróticas y a la retracción de las células en el borde de la lesión epitelial. La descamación de las células superficiales provoca al mismo tiempo, un

adelgazamiento progresivo del epitelio en el borde de la herida. Los hemidesmosomas de la membrana basal en un área de 50 a 70 micras desde el borde de la herida desaparecen permitiendo así a estas células desplazarse para cubrir el defecto.

### *Fase de migración celular*

Se caracteriza por la migración de las células epiteliales sobre el área lesionada. Las células epiteliales basales del borde de la lesión se aplanan y comienzan a deslizarse a lo largo del defecto hasta que está completamente cubierto. Varios estudios han demostrado que la migración de las células epiteliales ocurre de forma centrípeta, desde el limbo hacia el centro de la córnea, hasta que los bordes de avance se encuentran formando una línea de contacto en forma de Y<sup>123-126</sup>. En los modelos experimentales la velocidad de migración se ha estimado en alrededor de 17 micras / día en el modelo del ratón <sup>127</sup> y 64 micras/día en el modelo de conejo <sup>128</sup>. Aunque participaran en la migración varias capas de células epiteliales, cubriendo una gran porción del defecto, inicialmente sólo lo hace una única capa de células.

### *Fase de proliferación*

Una vez cubierto el defecto, el grosor corneal se reestablece mediante la proliferación y movimiento ascendente de las células desde la capa basal. Se observa una actividad mitótica constante y durante los procesos de reparación, aparece una onda de mitosis que se mueve desde la periferia (células madre) hacia el centro y continua hasta que se cura la lesión por completo y se consigue un grosor epitelial normal <sup>129</sup>. Parece que la proliferación de las células epiteliales está mediada por factores de crecimiento como Epidermal Growth Factor (EGF) o el Nerve Growth Factor (NGF).

### *Fase de adhesión celular*

La cicatrización corneal no será completa hasta que el epitelio esté firmemente anclado al tejido conectivo subyacente. Durante el proceso de migración celular se forman regularmente uniones transitorias. Los componentes de estas uniones transitorias son gliocoproteínas, fibronectina y laminina, que se unen a una molécula de integrina en la membrana celular y al colágeno tipo IV. Durante la migración epitelial, los activadores del plasminógeno son liberados por las células que se expanden, siendo los responsables de estos focos temporales de contacto. Los filamentos de unión permanentes consisten inicialmente en el colágeno tipo VII y los denominados hemidesmosomas no se forman hasta que el defecto epitelial está totalmente cubierto. La síntesis de los complejos de unión nuevos y funcionales se completa a las seis semanas tras la lesión epitelial<sup>130</sup>.

### **Cicatrización de la membrana de Bowman**

La membrana de Bowman no tiene capacidad de regeneración una vez lesionada.

### **Cicatrización estromal.**

La cicatrización de las heridas corneales estromales es más lenta que en otros tejidos conectivos presumiblemente por su avascularidad. Después de una herida incisional, la matriz estromal absorbe fluido y aparece edematosa en el área adyacente a la herida.

La regeneración estromal depende de una interacción coordinada entre las células epiteliales y los queratocitos. Los factores de crecimiento tienen así mismo un importante papel. Aunque las células epiteliales liberan citoquinas que estimulan la migración y la división de los queratocitos, la cicatrización estromal no comienza hasta que se ha completado la epitelización. Las células epiteliales permiten un ambiente protector para los queratocitos que es absolutamente necesario para su proliferación. En la fase aguda del proceso de cicatrización en el modelo de conejo, desaparecen los queratocitos hasta una profundidad de 200 micras desde la

superficie de exposición <sup>131</sup>. Sólo cuando se halla completado la epitelización, migrarán de nuevo a la superficie de la herida. Los queratocitos sufren una transformación fibroblástica al mismo tiempo que un incremento en su actividad mitótica y síntesis de DNA. Comienza a las 24 horas tras la lesión, alcanzando un pico entre los 3-6 días <sup>132-133</sup>. Además, los macrófagos alcanzan la lesión desde la lágrima y también sufrirán una transformación fibroblástica <sup>134</sup>. Las mitosis de los queratocitos disminuyen con el incremento de la repoblación fibroblástica y más que migrar desde las capas basales del estroma, los nuevos queratocitos se crean por mitosis de las células periféricas al defecto epitelial. El mecanismo por el que los queratocitos inicialmente desaparecen no se conoce todavía totalmente pero el hecho de que los queratocitos desaparezcan muy rápidamente, sin dejar detritus, puede indicar un mecanismo de autodestrucción : apoptosis más que necrosis <sup>135</sup>.

El tejido cicatricial estromal corneal es menos transparente, menos elástico y tiene una resistencia mecánica menor que el de la córnea adulta humana normal. La base estructural para dicha pérdida de transparencia se debe a una mayor celularidad y a una disposición anómala de las fibrillas de colágeno en el tejido cicatricial. La córnea humana normal contiene colágeno tipo I, III, V y VI <sup>136</sup>. Los estudios inmunohistoquímicos del tejido cicatricial corneal han mostrado un aumento del colágeno tipo III y la presencia de colágeno fetal tipo VII <sup>137</sup>.

Los constituyentes de la sustancia fundamental también están alterados.. En el tejido cicatricial temprano los filamentos de proteoglicanos son mucho más largos que en el estroma corneal normal y contienen fundamentalmente dermatansulfato, que persiste alrededor de tres meses. Esto se asocia con una disminución de la concentración de queratansulfato <sup>138-139-140-141</sup>.

### **Cicatrización de la membrana de Descemet**

Al contrario que la membrana de Bowman, la membrana de Descemet se regenera rápidamente tras una lesión, debido a la síntesis de colágeno y proteoglicanos por las células endoteliales <sup>142-143-144</sup>.

### Cicatrización endotelial

En los humanos, las células endoteliales corneales son capaces de realizar una división celular normal solamente durante el desarrollo fetal. No obstante, aunque las células endoteliales adultas humanas parecen ser capaces de dividirse, esto ocurre a una velocidad extraordinariamente baja. Esto lleva a una continua disminución del número total de células endoteliales que comienza durante el periodo fetal y continúa a lo largo de la vida. Al nacer, el endotelio humano contiene entre 3500 y 4000 células/mm<sup>2</sup>, mientras que el endotelio humano adulto contiene entre 1500 y 2500 células/mm<sup>2</sup>. La disminución en la densidad celular endotelial se relaciona con el rápido crecimiento del tamaño corneal y también con el limitado grado de actividad mitótica que tiene lugar en estas células a partir del segundo trimestre de vida fetal.

La reparación de los pequeños defectos endoteliales se consigue, fundamentalmente, a través de la hipertrofia y el deslizamiento de las células vecinas<sup>145</sup>. Los defectos mayores se reparan por la migración de células individuales desde el borde de la lesión y por su extensión en una banda monocapa<sup>146-147</sup>. A consecuencia de estos fenómenos, el tamaño celular tiende a aumentar en las áreas de la monocapa que cubre el defecto postraumático. Este pleomorfismo tiende a aumentar el número de células redondas y por lo tanto a disminuir el porcentaje de células hexagonales en la población endotelial<sup>148-149</sup>.



## 7. INTRODUCCION MODELO EXPERIMENTAL

La micropunción estromal anterior ha sido utilizada con éxito para tratar las erosiones corneales recidivantes y la queratopatía bullosa sintomática. En la queratopatía bullosa el proceso por el cual se produce la adhesión del epitelio al estroma no es del todo conocido. Los mecanismos exactos quedan aún por aclarar. Parece que la rotura de la membrana de Bowman, estimularía la reconstitución de una nueva membrana basal, a partir de las células basales del epitelio corneal cuando quedan expuestas al colágeno tipo I, además se produciría un aumento en la expresión de las proteínas de la matriz extracelular (laminina, fibronectina y colágeno tipo IV). Las proyecciones epiteliales hacia el estroma anterior pudieran actuar como un sistema de anclaje temporal mientras se reconstruye la membrana basal. La inducción de una fibrosis subepitelial tras la micropunción parece ser otro factor importante en el aumento de la adhesión epitelial, produciéndose tras esta una aceleración en la evolución natural de las QB hacia un estado final de fibrosis.

Nuestro objetivo es producir una descompensación corneal y estudiar secuencialmente el proceso de cicatrización en la córnea del conejo albino de laboratorio, tras la realización de la micropunción estromal anterior y llevar a cabo estudios de microscopía óptica a intervalos regulares de tiempo, entre la semana 1 y el tercer mes.

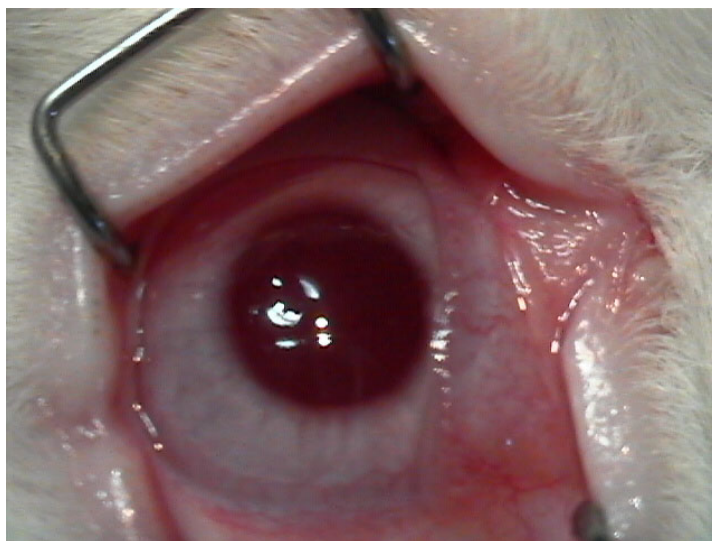


Fig. 17.- Superficie ocular del conejo albino de laboratorio.

**ANATOMIA DE LA CORNEA DEL CONEJO ALBINO DE LABORATORIO  
( NUEVA ZELANDA)**

La cornea del conejo es prominente y relativamente grande. Su diámetro horizontal medio es de unos 15 mm y el vertical entre 13.5 y 14 mm. El grosor corneal en el centro de la córnea varía entre 0.3 y 0.4 mm.

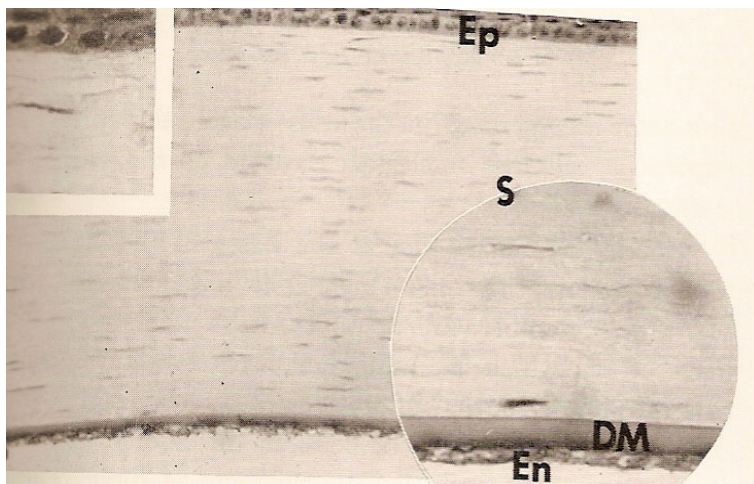


FIG. 18 Histología de la córnea normal. Tomado de " The rabbit in eye research"

El epitelio corneal es más delgado que en el humano, aproximadamente 30-40 micras de grosor. Está constituido por una hilera de células basales elongadas por debajo de dos filas de células poligonales y hasta 6 filas de células aladas y escamosas en la superficie externa. Las células columnares tienen proyecciones en su superficie basal que encajan en pequeñas depresiones en la membrana basal por debajo de ellas. Dentro de estas proyecciones, haces de filamentos

citoplasmáticos convergen y existen otros filamentos finos entre las proyecciones y la membrana basal. Las células están unidas por estos finos filamentos y por proyecciones citoplasmáticas o desmosomas (puentes intercelulares). Las células poliédricas adyacentes y anteriores a las células columnares también mandan procesos a estas últimas. Los desmosomas son menos visibles que en el hombre, están más marcados en las membranas celulares de las células intermedias y superficiales y en las membranas de las paredes laterales de las células basales. Al contrario que la membrana basal no son específicos para la tinción de PAS.

Las células epiteliales se están constantemente descamando de la superficie corneal, y se reemplazan desde la capa de células basales columnares que gradualmente cambian de forma a medida que se acercan a la superficie. Aunque la actividad mitótica es más prolífica en la capa basal de células, parece que existe algo de actividad en las capas intermedias, pero no se detecta actividad en las capas más superficiales.

Cuando el epitelio corneal es eliminado, se regenera muy rápidamente y puede no detenerse hasta que la capa es reformada más allá de su grosor original (200 % al cabo de 24 horas), pero después de este pico, volverá a su grosor normal en un plazo de 1 a 4 días. Un rasgo característico del epitelio corneal del conejo es que si experimentalmente se transplanta, de manera que se pone en contacto con el humor acuoso, se endoteliza, mientras que si el endotelio se pone en contacto con el estroma, se epiteliza.

La membrana basal epitelial es una continuación de la membrana basal del epitelio conjuntival. Recibe las tonofibrillas de las células basales epiteliales. Muestra dos zonas cuando se observa bajo el microscopio electrónico. La zona superficial aparece como un material lipídico conteniendo partículas granulares. La zona posterior es más gruesa y consiste en una malla de fibras reticulares dividida en tres densidades.

La membrana de Bowman en el conejo está ausente. En otros mamíferos aparece menos desarrollada que en el hombre.

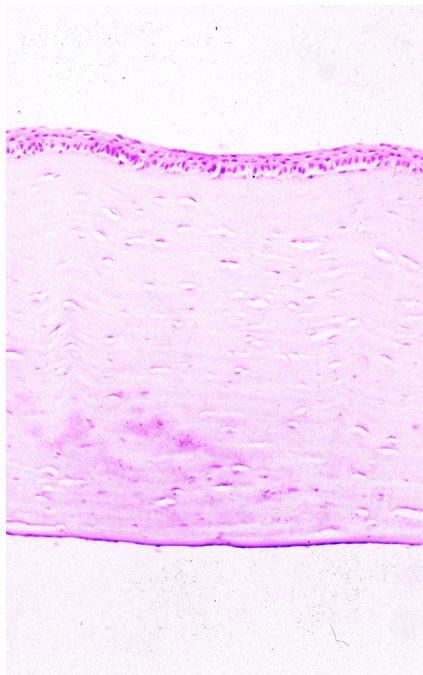


Fig.- 20. Anatomía microscópica de la córnea del conejo albino

El estroma comprende el 90% del espesor corneal. Está formado por lamelas de fibrillas de colágeno de 20-30  $\mu\text{m}$  de diámetro embebidas en una sustancia amorfa. Entre las lamelas, hay algunas fibras elásticas y células estromales planas. El 20% del peso del estroma es colágeno ( 15% volumen) y un 5% de peso de otros materiales orgánicos principalmente mucopolisacáridos.

La membrana de Descemet ha sido descrita como la membrana basal endotelial, aparece poco estructurada en la microscopía óptica, pero no cuando es examinada en el microscopio electrónico. Su espesor es habitualmente de 7-8 micras pero se incrementa con la edad hasta 15 micras en el centro; en la periferia puede variar de 10 a 45 micras. Está más firmemente adherida al endotelio que al estroma. Es un tejido colágeno homogéneo que parece estar formado por elementos granulares conectados por finas fibrillas paralelas a la superficie corneal. La membrana de Descemet se regenera lentamente después de su lesión, tras 13 semanas rara vez se ha regenerado más del 50% de su espesor.

El endotelio es una capa única de células hexagonales o poligonales, aplanadas, uniformes y de 3 a 5 micras de espesor. El movimiento de iones a través del endotelio es fundamentalmente por difusión a través de los espacios intercelulares. Mientras que el animal crece, la mayoría de la actividad mitótica ocurre en la periferia de la córnea. A medida que el animal madura, la actividad mitótica desciende. En conejos adultos las mitosis endoteliales solo se observan tras lesión endotelial. En experimentos con eliminación del endotelio este se regenera aún más rápido que el epitelio. Al principio el crecimiento del endotelio es sobre un 2% por minuto de su grosor original, y un 100% en tres horas. Si se elimina la membrana de Descemet con el endotelio, este último se regenera un 50% más rápido<sup>150</sup>.

## MATERIAL Y METODOS

Este estudio prospectivo se realizó desde Marzo del año 2000 hasta Enero del año 2004. Se llevó a cabo en la sección de Córnea y superficie ocular del Hospital Universitario La FE de Valencia.

Incluimos 45 pacientes con queratopatía bullosa sintomática y disminución de la visión que estaban en lista de espera para queratoplastia penetrante o que no eran candidatos para el procedimiento. Los criterios de exclusión fueron la presencia de enfermedad epitelial intercurrente, imposibilidad de cumplir con el seguimiento o rechazar participar en el estudio. Se recabó información demográfica, diagnósticos oculares previos y cirugías, además de medicaciones tópicas y sistémicas.

Un total de 45 ojos de 45 pacientes fueron tratados con micropunción estromal anterior. Los datos demográficos y la causa de la queratopatía bullosa se muestran en la tabla 2.

**CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES**

|  |                 |              |
|--|-----------------|--------------|
| Nº PACIENTES                                   | 45              |              |
| SEXO V/M                                       | 22 V / 23 M     |              |
| EDAD MEDIA ( RANGO )                           | 69,49 ( 20-89)  |              |
| ETIOLOGIA Nº - %                               |                 |              |
| Queratopatía bullosa pseudofáquica             | 37              | 82.22%       |
| Queratopatía bullosa afáquica                  | 2               | 4.44%        |
| Distrofia endotelial de Fuchs                  | 3               | 6.67%        |
| Rechazo trasplante                             | 1               | 2.22%        |
| Queratopatía bullosa por forceps               | 1               | 2.22%        |
| Glaucoma congénito                             | 1               | 2.22%        |
| Total  | 45              | 100%         |
| TIEMPO de EVOLUCION de la queratopatía bullosa | media           | 20.2 meses   |
|  | rango           | 6 - 60 meses |
| Nº TRANSPLANTES - %                            | 19 TRANSPLANTES | 42.22 %      |

TABLA 2: Características de los pacientes.

De los 45 pacientes, 22 eran varones y 23 eran mujeres. El rango de edad era desde 20 años hasta 89 años ( media 69.49).

Los diagnósticos clínicos eran queratopatía bullosa pseudofáquica en 37 pacientes (82.22%), queratopatía bullosa afáquica en 2 pacientes (4.44%), Distrofia endotelial de Fuchs en 3 pacientes (6.67%), rechazo de trasplante en 1 paciente (2.22%), queratopatía bullosa por fórceps en 1 paciente (2.22%), y glaucoma congénito en 1 paciente (2.22%).

La exploración completa oftalmológica incluía:

- Agudeza visual
- Examen detallado de la córnea con lámpara de hendidura con y sin fluoresceína para detectar defectos epiteliales, bullas subepiteliales, microquistes, pliegues de Descemet y vascularización corneal superficial y profunda.
- Fotografías con la lámpara de hendidura.
- Presión intraocular ( Tónometro de Goldman ).
- Paquimetría.
- Cuestionario a los pacientes.

Los pacientes fueron visitados antes de la micropunción y posteriormente a la semana, al mes, a los 6 meses y al año de realizada la micropunción.

El tratamiento fue realizado por uno de los dos oftalmólogos siguientes R.MC.P o E.F.M bajo la magnificación del microscopio quirúrgico (Zeiss) en quirófano. Una aguja de 25 gauge se utilizaba para puncionar la superficie corneal bajo anestesia tópica con tetracaína y oxibuprocaína. Se hicieron aproximadamente, 200-250 micropunciones cubriendo densamente la córnea, hasta 1 mm del limbo para prevenir una cicatrización excesiva en caso de realizar un trasplante posteriormente y la neovascularización desde el limbo. La aguja se sostiene con el bisel hacia arriba y se inclina unos 60-90° con respecto al plano corneal. La profundidad de la micropuntura debe ser  $\frac{1}{4}$  del espesor estromal. Una vez finalizado el tratamiento se adapta una lente de contacto terapéutica para favorecer la cicatrización sin dolor. Se prescribe tratamiento con antibiótico



tópico ( Tobramicina 4 veces al día) y un antiinflamatorio no esteroideo tópico ( Diclofenaco sódico 3 veces al día).



FIG. 21

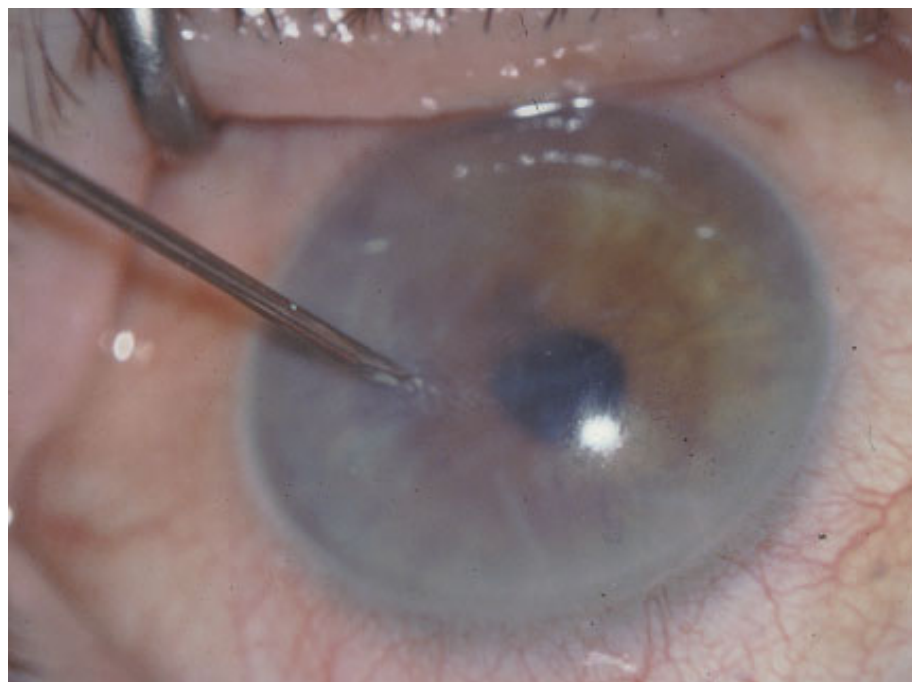
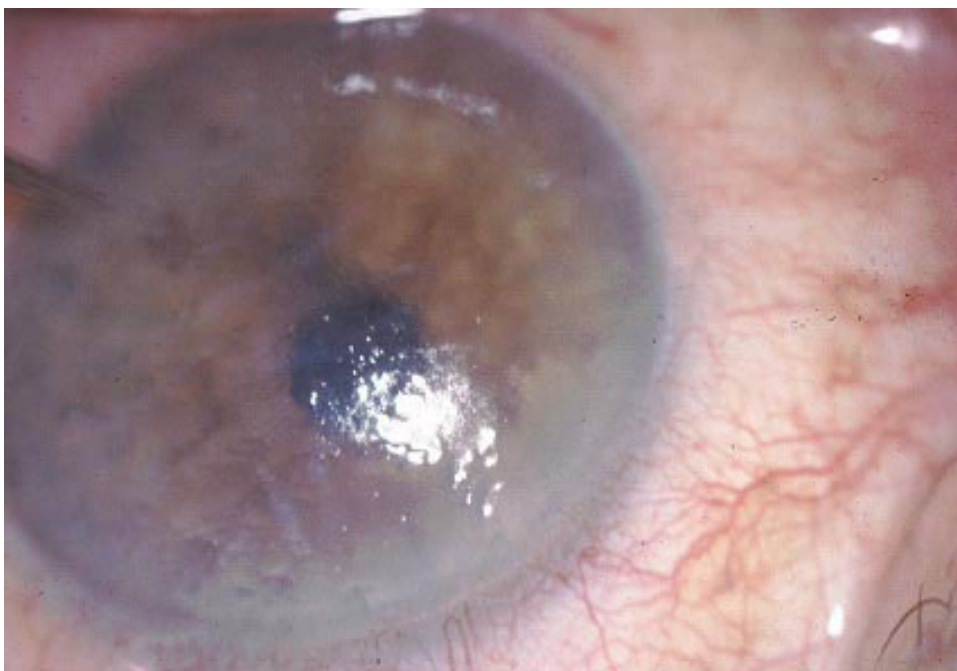


FIG. 22



**FIG. 23**



**FIG. 24**

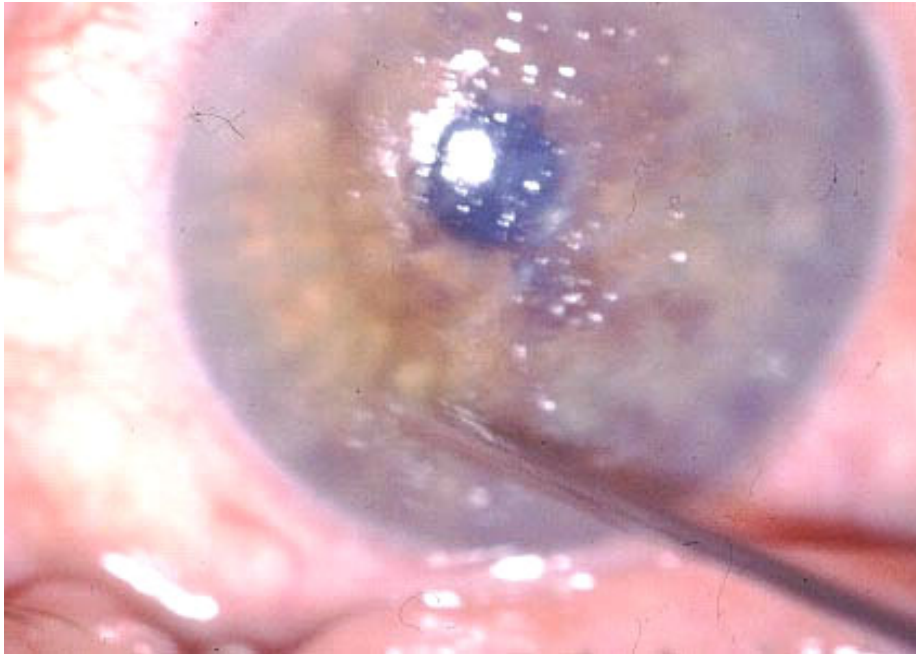


FIG. 25

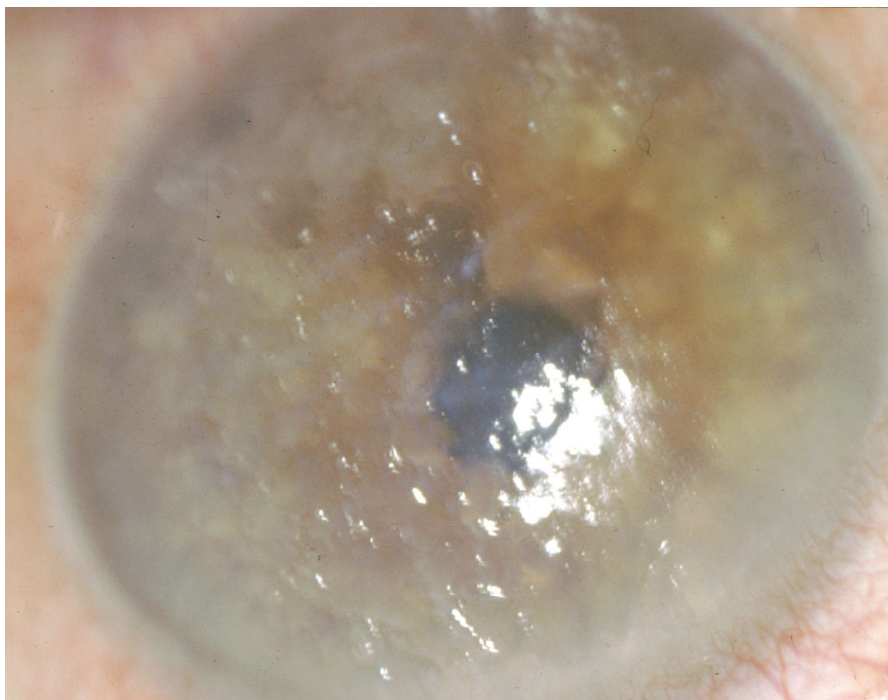


FIG. 26

Las figuras 21 a 26 ilustran secuencialmente la técnica de realización de una micropuntura.

La lente de contacto y el tratamiento tópico se retiran al mes tras la micropuntura. Es en este momento cuando se reevalúa la superficie corneal y si existe alguna zona de la córnea donde persiste alguna bulla, se realiza un re-tratamiento en la lámpara de hendidura.

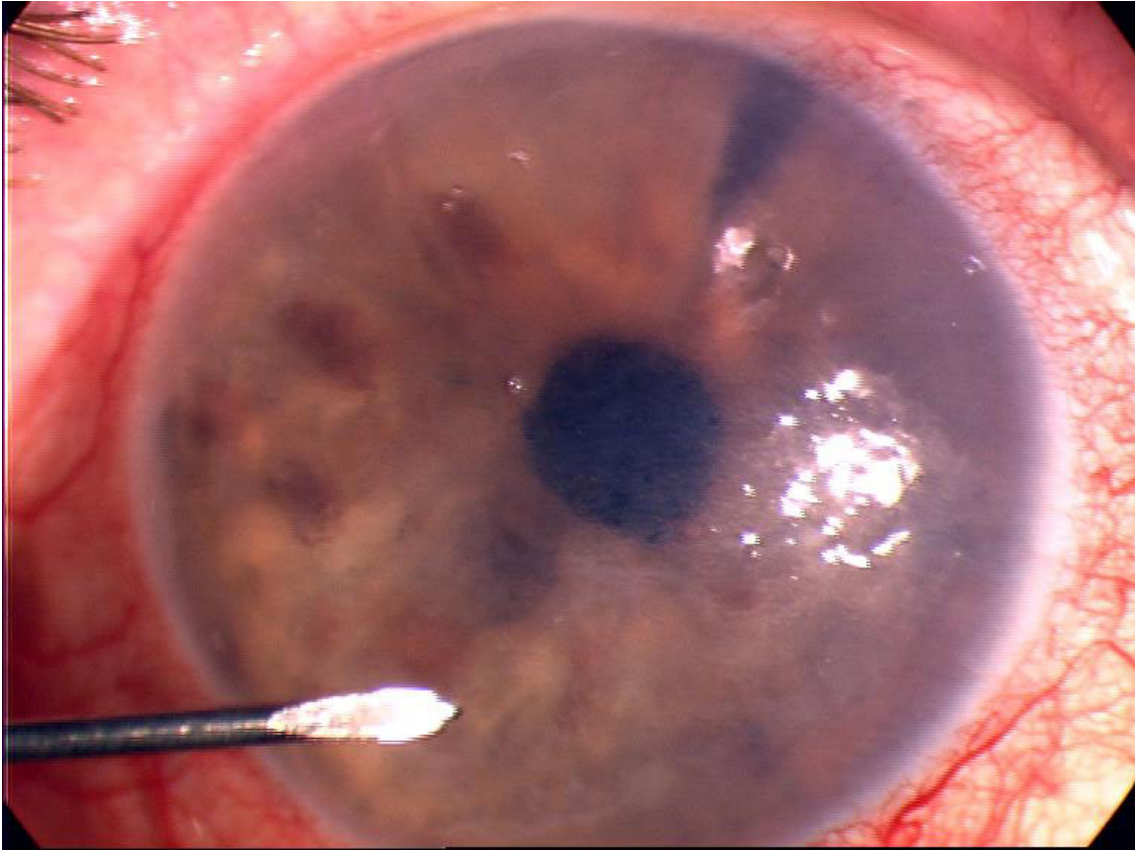


FIG. 27 : Se observa en la mitad inferior de la córnea la persistencia de bullas y microquistes



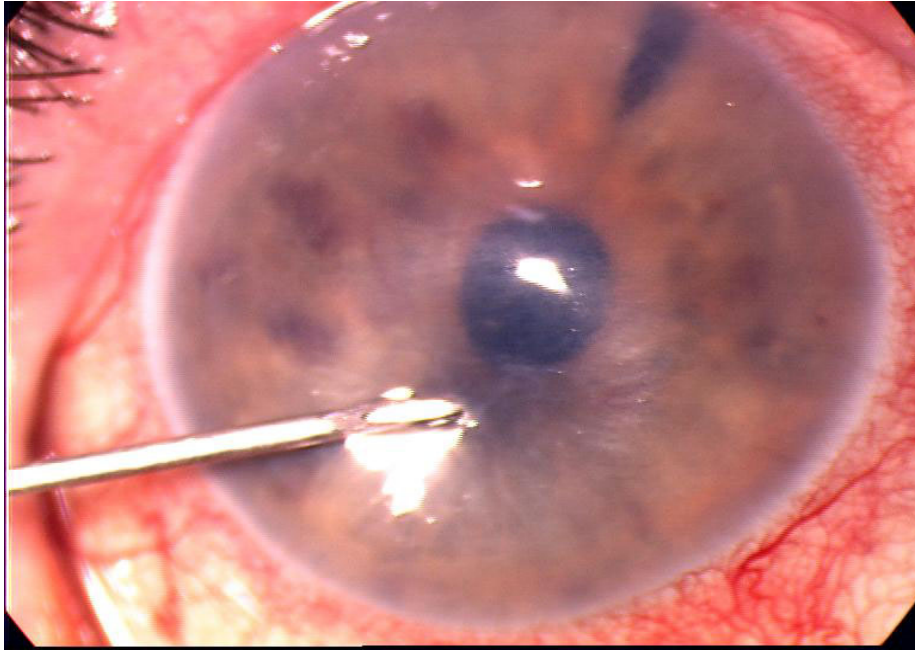


FIG. 28

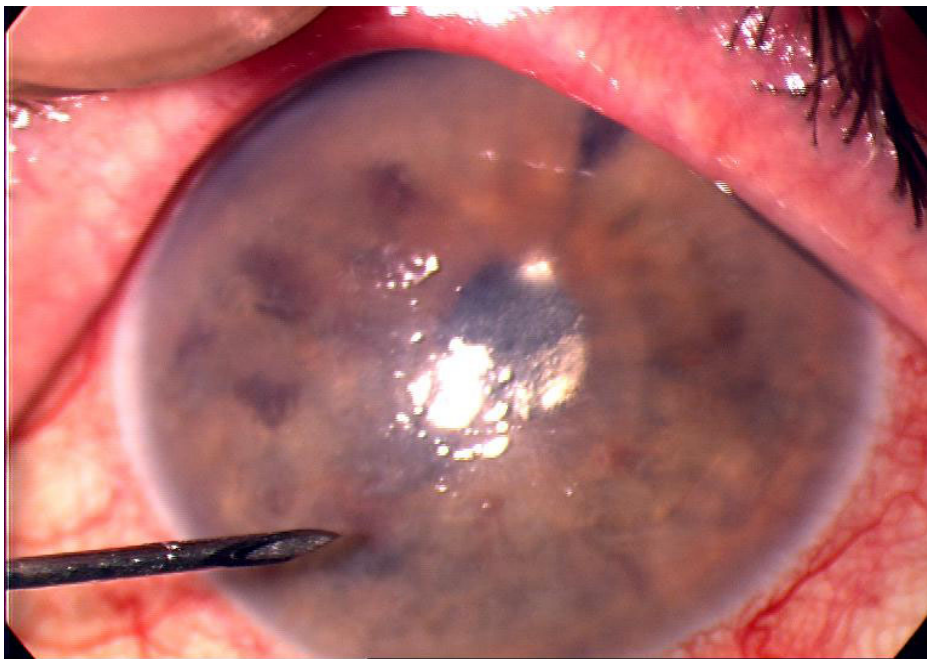


Fig. 29

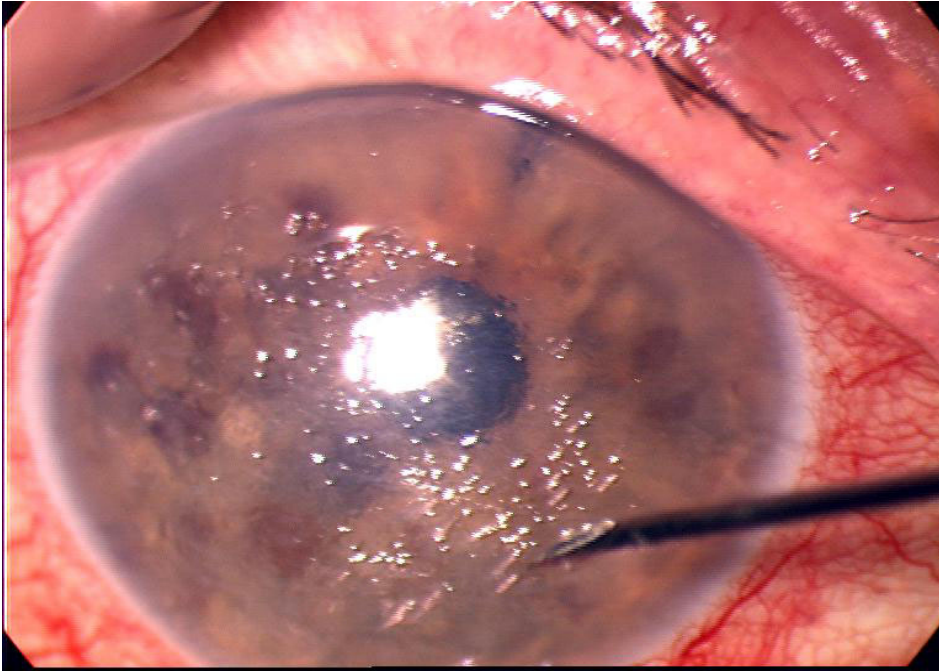


FIG. 30

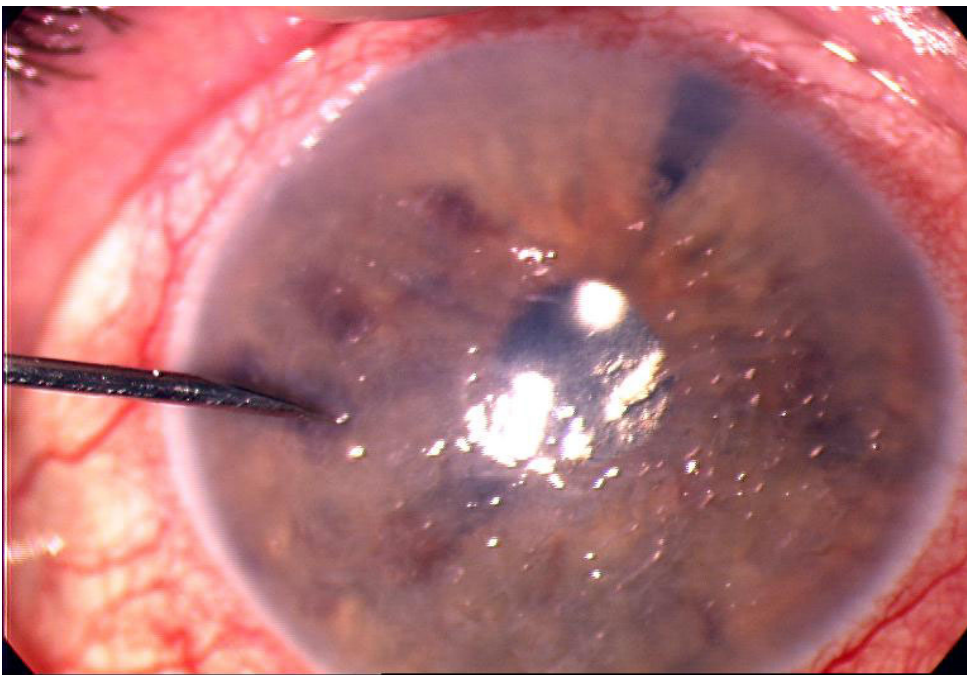


FIG. 31

Figuras 27 a 31: Secuencia de fotografías durante la realización del re-tratamiento en la lámpara de hendidura

**CUANTIFICACION DE LA SUPERFICIE**  
**BULLOSA**

Sobre el total de los pacientes estudiados en este trabajo de investigación, seleccionamos a 15 de ellos aleatoriamente para evaluar la evolución en cuanto a la superficie corneal ocupada por bullas en el preoperatorio y después de realizar la micropunción. El diagnóstico de cada uno de los pacientes se muestra en la tabla.-3

Para ello los pacientes fueron numerados (Córnea N1, N2, N3...N15) y estudiados en el preoperatorio, un mes tras el tratamiento y a los doce meses del tratamiento. En cada uno de los estudios, las córneas de los pacientes eran fotografiadas con el sistema *IMAGINET*, mediante la adaptación de una lámpara de hendidura TOPCON con cámara digital Olympus incorporada (Fig.32). Las imágenes digitales eran archivadas en formatos de imagen y posteriormente se recurrió al programa informático *Scion Image* de *Scion Corporation* para cuantificar la superficie corneal total y trazar digitalmente sobre los límites de cada bulla, una línea continua que englobaba toda la superficie de la bulla y que era calculada y numerada automáticamente por el programa. A la hora de trazar las líneas que acotaban la superficie de cada una de las bullas, nos ayudábamos de la observación directa de la imagen digital, pero al objeto de dar mayor exactitud a la delimitación, cada una de los trazos era comprobada mediante la observación biomicroscópica de la córnea del paciente, el cual se hallaba presente en el proceso. En algún caso, se recurrió también a la tinción con fluoresceína (Colirio de fluoresceína , AlconCusi ®) y observación bajo el filtro azul.

| Paciente    | DIAGNÓSTICO                                      |
|-------------|--|
| Córnea N-1  | Queratopatía bullosa Con LIO de Cámara Anterior  |
| Córnea N-2  | Queratopatía bullosa Con LIO de Cámara Anterior  |
| Córnea N-3  | Queratopatía bullosa Con LIO de Cámara Anterior  |
| Córnea N-4  | Queratopatía bullosa Con LIO de Cámara Anterior  |
| Córnea N-5  | Queratopatía bullosa Con LIO de Cámara Anterior  |
| Córnea N-6  | Queratopatía bullosa Con LIO de Cámara Posterior |
| Córnea N-7  | Queratopatía bullosa Con LIO de Cámara Posterior |
| Córnea N-8  | Queratopatía bullosa Con LIO de Cámara Posterior |
| Córnea N-9  | Queratopatía bullosa Con LIO de Cámara Posterior |
| Córnea N-10 | Queratopatía bullosa Con LIO de Cámara Posterior |
| Córnea N-11 | Queratopatía bullosa Con LIO de Cámara Posterior |
| Córnea N-12 | Queratopatía bullosa Con LIO de Cámara Posterior |
| Córnea N-13 | Queratopatía bullosa Con LIO de Cámara Posterior |
| Córnea N-14 | Queratopatía bullosa Con LIO de Cámara Posterior |
| Córnea N-15 | Queratopatía bullosa Con LIO de Cámara Posterior |

**Tabla 3.-** Muestra cada uno de los pacientes estudiados con su diagnóstico



En las sucesivas imágenes (Fig.-33 a 38) se muestran las corneas de los pacientes N-1 y N-6 una vez que el programa *Scion* ha calculado y numerado cada una de las superficies de las bullas. Debajo de cada una de las imágenes aparece una tabla con la numeración de cada bula y su superficie. Las imágenes fueron tomadas y estudiadas previamente al tratamiento, al mes postoperatorio y doce meses tras el tratamiento. En todas las medidas utilizamos la proyección bidimensional que se ofrece en las fotografías de una estructura tridimensional como la córnea y estas se realizaron en mm<sup>2</sup>.



Fig. 32. Lámpara de hendidura TOPCON con cámara digital Olympus y conectada al sistema IMAGINET.

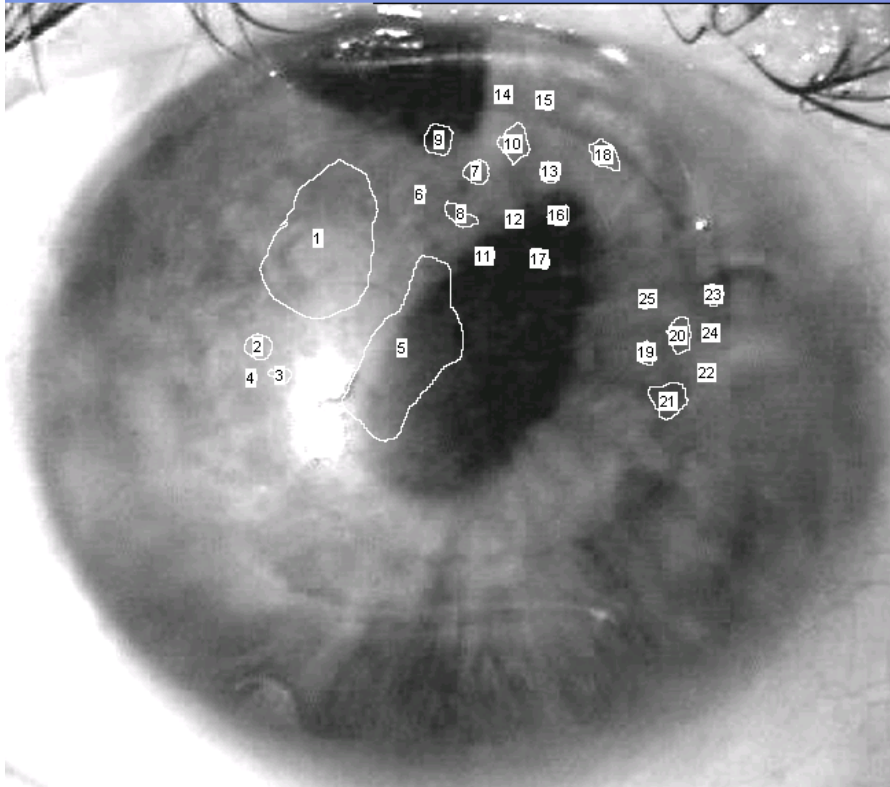


Fig. 33.- Fotografía digital tratada con programa *Scion*. Paciente: Córnea N-1. Preoperatorio.

| <b>CÓRNEA N-1. PREOPERATORIO</b> |      |           |      |           |      |           |      |           |      |
|----------------------------------|------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|
| bullas n°                        | área | bullas n° | área | bullas n° | área | bullas n° | área | bullas n° | área |
| 1                                | 2,57 | 6         | 0,02 | 11        | 0,04 | 16        | 0,08 | 21        | 0,21 |
| 2                                | 0,12 | 7         | 0,11 | 12        | 0,04 | 17        | 0,07 | 22        | 0,02 |
| 3                                | 0,06 | 8         | 0,1  | 13        | 0,08 | 18        | 0,14 | 23        | 0,06 |
| 4                                | 0,03 | 9         | 0,15 | 14        | 0,01 | 19        | 0,07 | 24        | 0,03 |
| 5                                | 2,33 | 10        | 0,18 | 15        | 0,05 | 20        | 0,14 | 25        | 0,05 |

Tabla. 4.- Muestra cada una de las bullas numeradas con el valor de su superficie obtenido mediante el programa *Scion*.

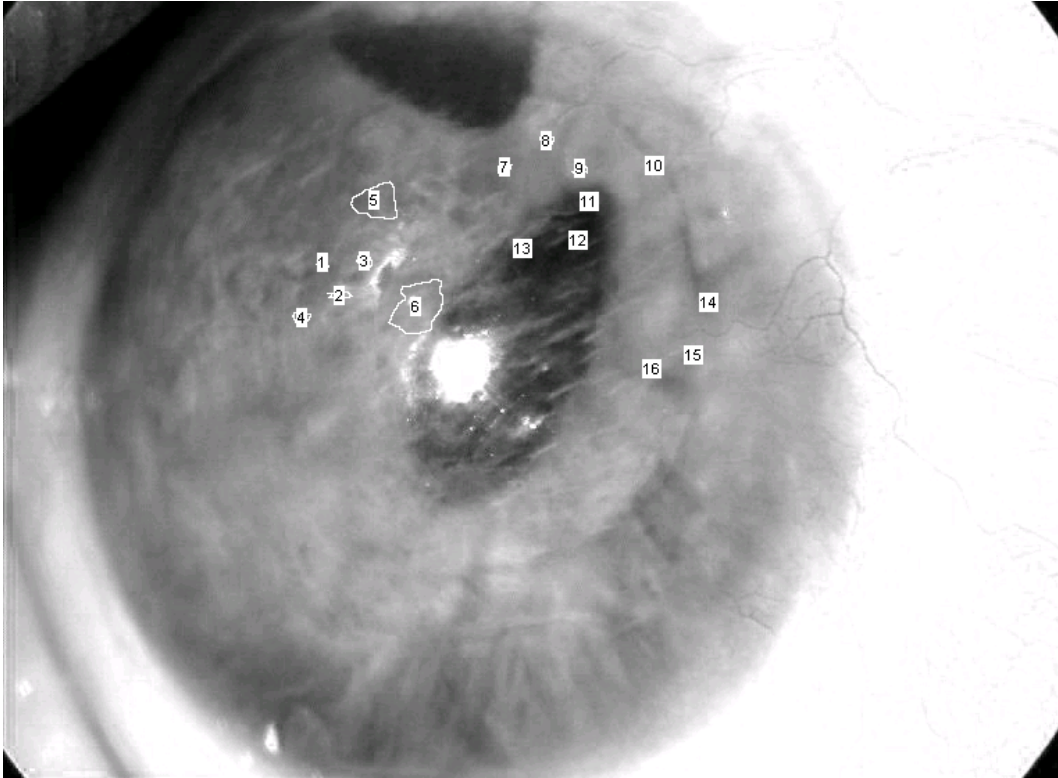


Fig. 34.- Fotografía digital tratada con programa *Scion*. Paciente: *Córnea N-1*. Un mes postoperatorio.

| <b>CÓRNEA N-1. 1 mes post.</b> |             |                  |             |                  |             |                  |             |                  |             |
|--------------------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|
| <b>bullas n°</b>               | <b>área</b> | <b>bullas n°</b> | <b>área</b> | <b>bullas n°</b> | <b>área</b> | <b>bullas n°</b> | <b>área</b> | <b>bullas n°</b> | <b>área</b> |
| 1                              | 0,02        | 4                | 0,5         | 7                | 0,01        | 10               | 0,02        | 13               | 0,04        |
| 2                              | 0,03        | 5                | 0,03        | 8                | 0,01        | 11               | 0,3         | 14               | 0,02        |
| 3                              | 0,04        | 6                | 0,04        | 9                | 0,06        | 12               | 0,02        | 15               | 0,05        |

Tabla. 5.- Muestra cada una de las bullas numeradas con el valor de su superficie obtenido mediante el programa *Scion*.

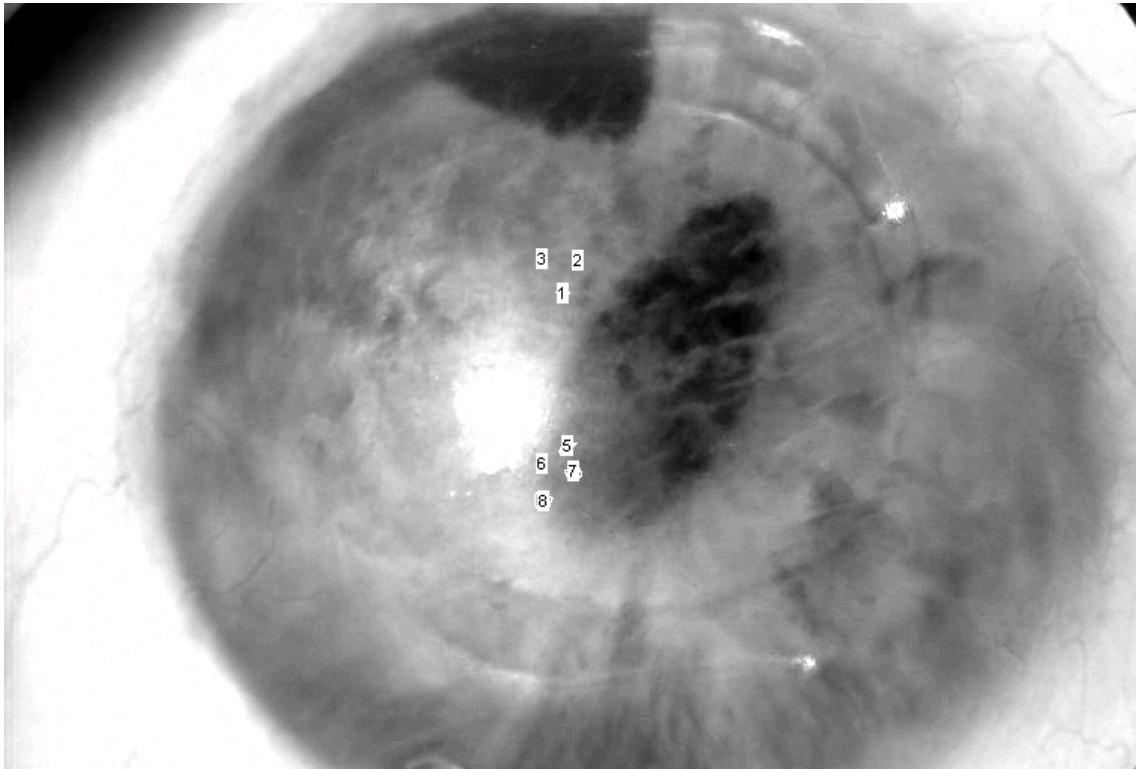


Fig. 35- Fotografía digital tratada con programa *Scion*. Paciente: Córnea N-1. Doce meses postoperatorio.

| CÓRNEA N-1. 12 meses post. |      |           |      |           |      |           |      |           |      |
|----------------------------|------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|
| bullas n°                  | área | bullas n° | área | bullas n° | área | bullas n° | área | bullas n° | área |
| 1                          | 0,02 | 3         | 0,01 | 5         | 0,02 | 7         | 0,03 | 8         | 0,01 |
| 2                          | 0,03 | 4         | 0,02 | 6         | 0,04 |           |      |           |      |

Tabla. 6.- Muestra cada una de las bullas numeradas con el valor de su superficie obtenido mediante el programa *Scion*.

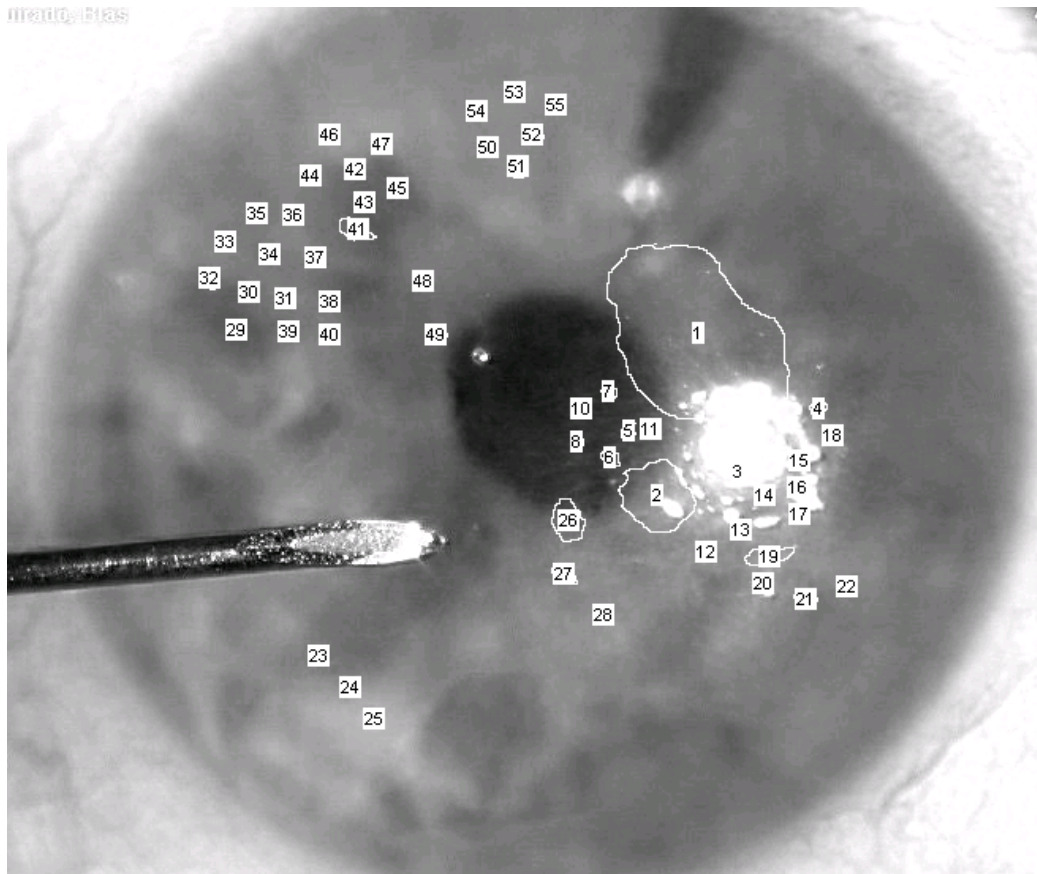


Fig. 36.- Fotografía digital tratada con programa *Scion*. Paciente: Córnea N-6. Preoperatorio.

| <b>CÓRNEA N-6. PREOPERATORIO</b> |             |                  |             |                  |             |                  |             |                  |             |
|----------------------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|
| <b>bullas n°</b>                 | <b>área</b> | <b>bullas n°</b> | <b>área</b> | <b>bullas n°</b> | <b>área</b> | <b>bullas n°</b> | <b>área</b> | <b>bullas n°</b> | <b>área</b> |
| 1                                | 3,65        | 12               | 0,02        | 23               | 0,04        | 34               | 0,02        | 45               | 0,03        |
| 2                                | 0,62        | 13               | 0,01        | 24               | 0,03        | 35               | 0,02        | 46               | 0,02        |
| 3                                | 0,09        | 14               | 0,01        | 25               | 0,04        | 36               | 0,05        | 47               | 0,02        |
| 4                                | 0,04        | 15               | 0,02        | 26               | 0,03        | 37               | 0,02        | 48               | 0,02        |
| 5                                | 0,03        | 16               | 0,02        | 27               | 0,04        | 38               | 0,02        | 49               | 0,02        |
| 6                                | 0,04        | 17               | 0,01        | 28               | 0,17        | 39               | 0,02        | 50               | 0,02        |
| 7                                | 0,03        | 18               | 0,01        | 29               | 0,05        | 40               | 0,01        | 51               | 0,03        |
| 8                                | 0,02        | 19               | 0,02        | 30               | 0,01        | 41               | 0,01        | 52               | 0,03        |
| 9                                | 0,02        | 20               | 0,11        | 31               | 0,01        | 42               | 0,02        | 53               | 0,02        |
| 10                               | 0,02        | 21               | 0,02        | 32               | 0,03        | 43               | 0,09        | 54               | 0,03        |
| 11                               | 0,03        | 22               | 0,03        | 33               | 0,02        | 44               | 0,02        | 55               | 0,03        |

Tabla. 7.- Muestra cada una de las bullas numeradas con el valor de su superficie obtenido mediante el programa *Scion*.



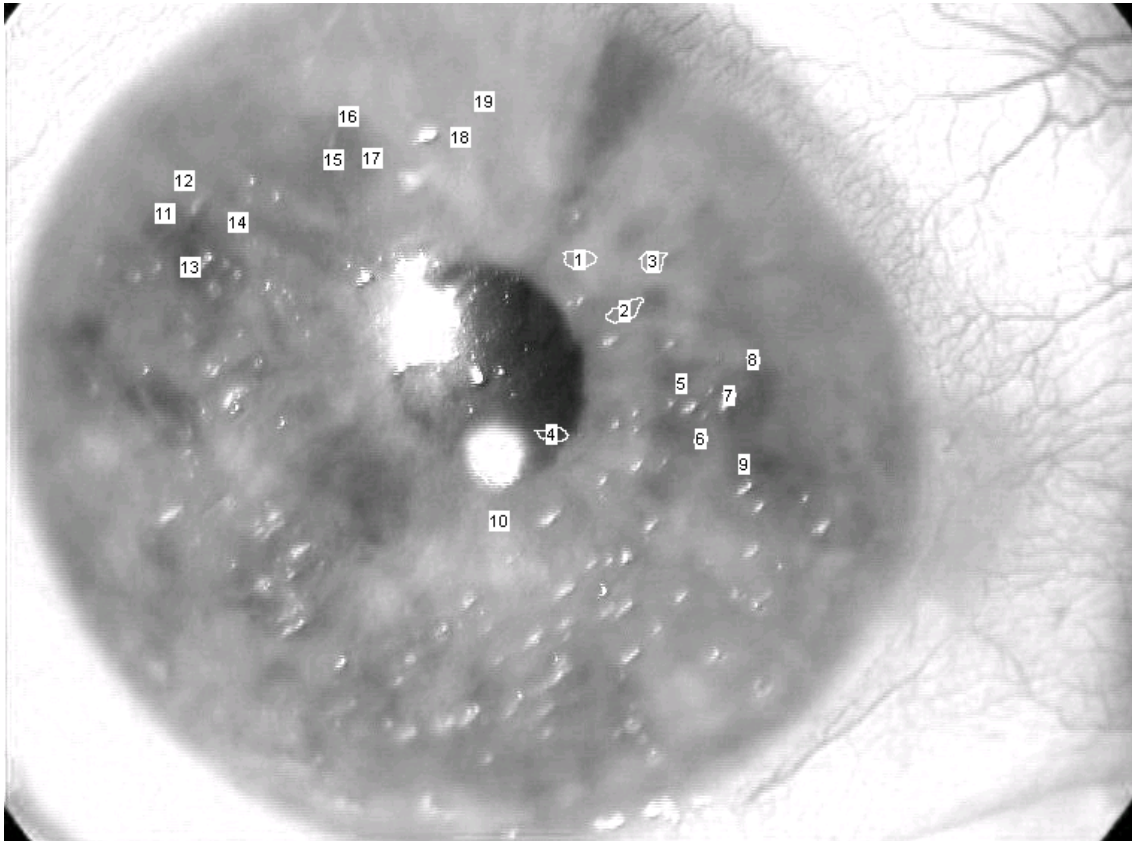


Fig. 37.- Fotografía digital tratada con programa *Scion*. Paciente: *Córnea N-6*. Un mes postoperatorio.

| <b>CÓRNEA N-6. 1 mes post.</b> |             |                  |             |                  |             |                  |             |                  |             |
|--------------------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|
| <b>bullas n°</b>               | <b>área</b> | <b>bullas n°</b> | <b>área</b> | <b>bullas n°</b> | <b>área</b> | <b>bullas n°</b> | <b>área</b> | <b>bullas n°</b> | <b>área</b> |
| 1                              | 0,09        | 5                | 0,02        | 9                | 0,01        | 13               | 0,02        | 17               | 0,03        |
| 2                              | 0,1         | 6                | 0,02        | 10               | 0,01        | 14               | 0,01        | 18               | 0,02        |
| 3                              | 0,08        | 7                | 0,02        | 11               | 0,02        | 15               | 0,02        | 19               | 0,02        |
| 4                              | 0,07        | 8                | 0,01        | 12               | 0,02        | 16               | 0,02        |                  |             |

Tabla. 8.- Muestra cada una de las bullas numeradas con el valor de su superficie obtenido mediante el programa *Scion*.

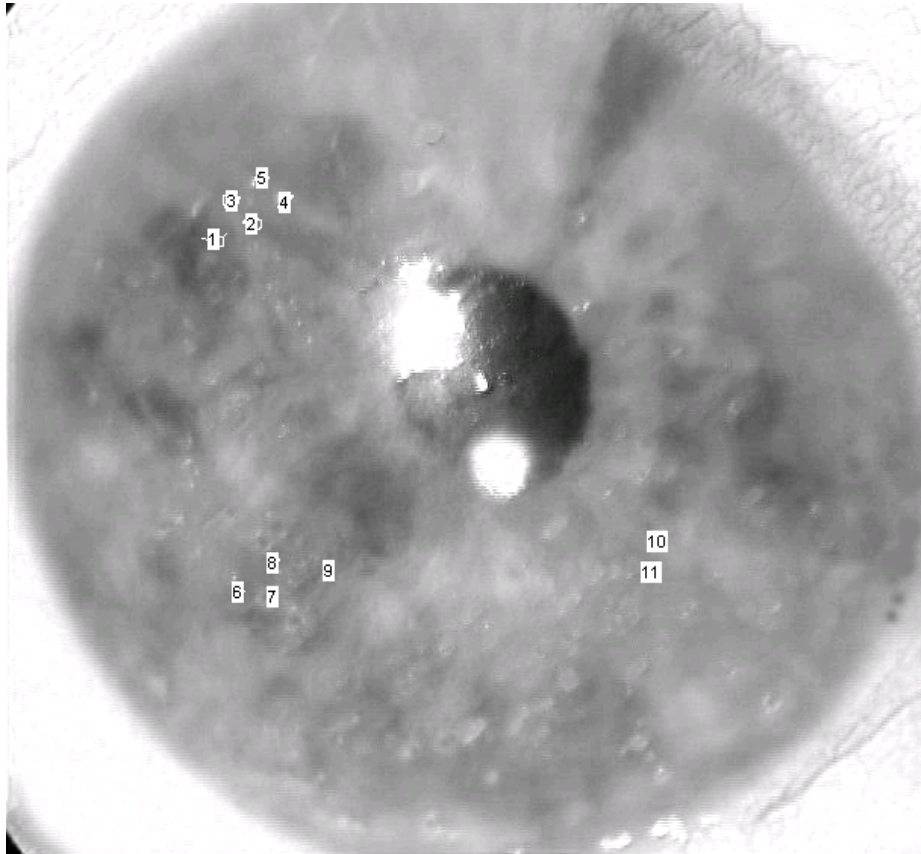


Fig. 38.- Fotografía digital tratada con programa *Scion*. Paciente: *Córnea N-6*. Doce meses postoperatorio.

| CÓRNEA N-6. 12 mes post. |      |           |      |           |      |           |      |           |      |
|--------------------------|------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|
| bullas n°                | área | bullas n° | área | bullas n° | área | bullas n° | área | bullas n° | área |
| 1                        | 0,03 | 4         | 0,03 | 6         | 0,01 | 8         | 0,02 | 10        | 0,01 |
| 2                        | 0,04 | 5         | 0,02 | 7         | 0,01 | 9         | 0,01 | 11        | 0,01 |
| 3                        | 0,04 |           |      |           |      |           |      |           |      |

Tabla. 9.- Muestra cada una de las bullas numeradas con el valor de su superficie obtenido mediante el programa *Scion*.

**CUESTIONARIO A LOS PACIENTES**



A todos los pacientes se les realizó un cuestionario antes y después del tratamiento en las semanas 1, 4, 12 y 24. En este cuestionario se evaluaba la intensidad de los episodios dolorosos, la duración de estos episodios, la sensación de cuerpo extraño y la fotofobia. También se interrogó a los pacientes acerca de la existencia de insomnio debido al dolor y la necesidad de analgésicos .

| PACIENTE.             |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          |           |            |            |
|                       | Medio-moderado   |         |          |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          |           |            |            |
|                       | < 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
|                       |                  |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  |         |          |           |            |            |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  |         |          |           |            |            |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  |         |          |           |            |            |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  |         |          |           |            |            |

Fig. 40. Cuestionario que se realizaba a los pacientes.

**PAQUIMETRIA**

---

A todos los pacientes se les midió el espesor corneal con un paquímetro ultrasónico ( DGH 2000) en el centro de la córnea y en cuatro posiciones de la media periferia, a las 12 horas, a las 6 horas, a las 3 horas y a las 9 horas. Se calculó la paquimetría media.



Fig. 41 Paquímetro ultrasónico.

La paquimetría se realizó previa al tratamiento y posterior al tratamiento en los meses 1, 6 y 12 .

**ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO**

**PROCESAMIENTO PARA MICROSCOPIA OPTICA**

De los pacientes con micropunción estromal anterior a los que se realizó una queratoplastia penetrante (siguiendo su turno en la lista de espera de queratoplastias) obtuvimos el botón corneal que se fijó con formol al 10% y se remitió al laboratorio de Anatomía Patológica. Antes de incluir el botón corneal se realizaba su sección en tres piezas que se etiquetaban como pieza 1, pieza 2 y pieza 3.

| ETAPAS   | FINALIDADES  | DURACION   |
|--|--|--|
| 1. Fijacion en formol  | Conservar la morfología y la composición de los tejidos  | Cerca de 12 horas dependiendo del fijador y del tamaño de la pieza |
| 2. Deshidratación en alcohol etílico de concentraciones crecientes                                 | Eliminar el agua de los tejidos  | 6 a 24 horas dependiendo del tamaño de la pieza                    |
| 3. Aclaramiento con Xilol  | Embeber la pieza con una sustancia miscible con la parafina  | 1 a 6 horas ,dependiendo del tamaño de la pieza                    |
| 4. Inclusión en parafina fundida en estufa a 60°   | La parafina penetra en los vasos, en los espacios intercelulares y en el interior de las células embebiendo el tejido y haciendo más fácil la obtención de cortes con el microtomo | 30 minutos a 6 horas, dependiendo del tamaño de la pieza           |
| 5. Confección del bloque: la pieza se coloca en un molde rectangular que contiene parafina fundida | Obtención del bloque de parafina de forma regular, para ser cortado con el microtomo   |  |

Tabla 10. Etapas por las cuales pasan las piezas remitidas al laboratorio de Anatomía-patológica para el estudio histológico hasta la inclusión en parafina.

## **INCLUSIÓN O IMPREGNACIÓN**

A fin de que se puedan obtener cortes suficientemente finos para ser observados al microscopio, los tejidos tienen que ser incluidos y envueltos por una sustancia de consistencia firme. La sustancia que utilizamos para este fin es la parafina

La inclusión se logra al infiltrar la parafina líquida o cualquier medio de inclusión en estado líquido al tejido, que disuelve el medio de aclaramiento y penetra en el tejido. Por lo general se coloca la muestra de tejido en un recipiente y se le agrega la parafina fundida a 60° C, colocando la muestra en una estufa de 30 minutos a 6 horas manteniendo la temperatura a 60° C.

Debido al calor, el xilol o el benzol se evaporan y los espacios anteriormente ocupados por ellos son ahora ocupados por la parafina. Después se coloca la pieza y un poco de parafina fundida en un molde de forma rectangular y se deja solidificar a temperatura ambiente formándose un bloque sólido de parafina con el trozo de tejido incluido.

## **SECCIÓN O CORTE**

El bloque ahora se puede cortar en secciones lo suficientemente delgadas como para permitir el paso de la luz. La mayor parte de los preparados para microscopía óptica tienen un grosor entre 3 a 10 micras y para estos cortes se utiliza un aparato llamado microtomo.

## **MONTAJE Y TINCIÓN**

Los cortes todavía no son aptos para su examen con el microscopio, puesto que los tejidos se hallan infiltrados en parafina y carecen de color. Los cortes se colocan sobre portaobjetos a los que se les ha agregado una pequeña cantidad de albúmina, la cual actúa como adhesivo.

Los cortes se desparafinan en Xilol, y la muestra se rehidrata haciéndola pasar por una serie de graduaciones decrecientes de alcohol etílico hasta llegar a una solución 100% de agua.

Ya rehidratado se tiñe el tejido. Los colorantes que utilizamos son la hematoxilina, la eosina, el PAS y el tricrómico. Una vez teñido, se deshidrata de nuevo, de tal manera que pueda fijarse de modo permanente el cubreobjetos con un medio adecuado para el montaje (por ejemplo una gota de Bálsamo de Canadá o similar). Los medios de montaje pueden ser miscibles o no miscibles en agua, si son miscibles en agua ya no es necesaria la deshidratación después del teñido, se puede montar directamente. El cubreobjetos se requiere para observar el corte con un microscopio.

Los colorantes pueden agruparse en 3 clases:

- Colorantes que diferencian los componentes ácidos y básicos de la célula.
- Colorantes especializados que distinguen los componentes fibrosos de la matriz extracelular.
- Sales metálicas que se precipitan en los tejidos y forman depósitos de metales con ellos.

| REACTIVO                           | RESULTADO  |
|------------------------------------|--|
| HEMATOXILINA                       | Azul: núcleo , regiones ácidas del citoplasma, matriz del cartílago                            |
| EOSINA                             | Rosa: regiones básicas del citoplasma, fibras de colágeno                                      |
| TRICROMICO DE MASSON               | Azul oscuro: núcleo, rojo: músculo, queratina , citoplasma<br>Azul claro: mucinógeno, colágena |
| ACIDO PERYODICO DE SCHIFF<br>P.A.S | Magenta : moléculas ricas en glucógeno y carbohidratos   |

Tabla 11. Colorantes y reacciones histológicas comunes.

Se incluyen las tres piezas por separado en parafina. Se estudian tres o cuatro secciones para cada pieza teñidas con hematoxilina-eosina, P.A.S y tricrómico. Las piezas eran estudiadas conjuntamente por nuestro patólogo especialista en oftalmología (C. M. G) y por el autor.



Fig. 42 Microscopio óptico con cámara fotográfica.



Se obtuvieron fotografías de cada pieza a varios aumentos 100X, 200X y 400X mediante una cámara OLIMPUS. Conectada al microscopio OLIMPUS BX 40.

En cada pieza se localizaban las micropunciones y se anotaban las características del epitelio, la existencia o no de fibrosis subepitelial, el estado de la membrana de Bowman y las características de la punción en el estroma, para posteriormente realizar una correlación clínico-patológica.

Las córneas tratadas con micropunción fueron comparadas con córneas de pacientes con queratopatía bullosa no tratada pero confirmada histológicamente.

## **PROCESAMIENTO PARA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA**

Una vez localizadas las micropunciones en el bloque de parafina en un paciente, realizamos el proceso para microscopía electrónica, partiendo del bloque de parafina. Los pasos que siguen son el protocolo que se realizó en el procesamiento para microscopía electrónica.

1. Cortar el bloque de parafina, un trozo de  $1\text{mm}^3$ .
2. Poner en xilol 24 horas, a temperatura de 37 a 40 grados como máximo en estufa.
3. Ocho cambios de xilol, durante 24 horas.
4. Alcohol absoluto, 2 o 3 cambios de 20 minutos, a temperatura ambiente.
5. Alcohol de 90 , 20 minutos , a temperatura ambiente.
6. Alcohol de 70 , 20 minutos , a temperatura ambiente.
7. Alcohol de 50 , 20 minutos , a temperatura ambiente.
8. Alcohol de 30 , 20 minutos , a temperatura ambiente.
9. Agua destilada, 20 minutos , a temperatura ambiente.
10. Tampón cacodilato 3 veces:
  - 1°. 1 hora .
  - 2°. 30 minutos.
  - 3°. 30 minutos.
11. Fijar en osmio y tampón cacodilato 0.2 M a partes iguales, durante 3 horas en la nevera.
12. Lavar en tampón cacodilato 0.1 M , 3 veces:
  - 1°- 5 minutos.
  - 2°- 5 minutos.
  - 3°- 5 minutos, se deja en este paso hasta el día siguiente.
13. Lavar en agua destilada 2 veces:
  - 1°- 5 minutos.
  - 2°- 5 minutos.
14. Acetato de uranilo acuoso 2% 120 minutos en nevera.
14. Lavar en agua destilada 5 minutos.

15. Acetonas 25%, 50%, 75% 5 minutos cada una.
16. Acetona 90% 30 minutos.
17. Acetona 95% 30 minutos.
18. Acetona 100% 60 minutos.
19. Acetona 100% 30 minutos.
20. Acetona 100% 30 minutos.
21. Acetona 100% 3 partes y Epón 1 parte 60 minutos.
22. Acetona 100% 1 parte y Epón 1 parte hasta el día siguiente.
23. Acetona 100% 1 parte y Epón 3 partes 60 minutos.
24. Epón sólo 60 minutos.
25. Epón sólo 120 minutos.
26. Inclusión de las piezas ( tercer día ) Se realizan los bloques y se introducen en estufa a 60 ° durante 3 días.

#### Cortes semifinos

Permiten seleccionar el área de tejido apropiada antes de realizar la microscopía electrónica. Se realizan con un ultramicrotomo y se tiñen con azul de Toulidina al 1%.

#### Cortes ultrafinos

Se cortan con un ultramicrotomo con cuchilla de diamante. Las secciones se depositan en rejillas de cobre.

**MATERIAL Y METODOS MODELO**  
**EXPERIMENTAL**

Realizamos el estudio experimental en 20 ojos de 20 conejos albinos de laboratorio (Nueva Zelanda). El peso varió entre 2.5 y 3.5 Kg. La edad media al comienzo del estudio fue de  $125 \pm 13$  días.

Los animales fueron sometidos a anestesia general vía intramuscular con mezcla de ketamina, 10 mg. / Kg.( Ketolar ®) y prometazina 10 mg. / Kg. (Frinova®). De los diversos preparados anestésicos descritos que existen en la literatura para ser utilizados en animales, seleccionamos el clorhidrato de ketamina intramuscular en la región glútea, al igual que otros autores <sup>151-152</sup>, por su facilidad de administración y su rápida acción como anestésico general. Tiene la ventaja de conservar el reflejo faríngeo-laríngeo.

#### **Desarrollo de un modelo de descompensación corneal en el conejo.**

El endotelio corneal de los conejos muestra una proliferación activa después de haber sido dañado <sup>153-156</sup>, y esto ha constituido una dificultad para producir una queratopatía bullosa persistente en este animal. Maurice et al <sup>157</sup>, demostraron que se podía conseguir una destrucción permanente del endotelio irrigando la cámara anterior con cloruro de benzalconio, su método ha sido empleado en este estudio.

El endotelio del ojo derecho de cada conejo, se destruyó irrigando la cámara anterior con cloruro de benzalconio siguiendo el método de Maurice *et al*. Utilizábamos 2.5 ml de cloruro de benzalconio al 0.05% diluido en agua destilada para inyectarlo en córnea clara cerca del limbo utilizando una aguja de 27 gauge. Después se lavaba la cámara anterior con suero salino 3 veces en 15-20 segundos. Para finalizar se inyectaba subconjuntivalmente 1 mg de acetónido de triamcinolona ( Trigon ®) y se aplicaba pomada antibiótica. Se aplicaba 2 veces al día durante la primera semana colirio tobradex®. El segmento anterior del ojo era examinado diariamente con una lámpara de hendidura portátil.

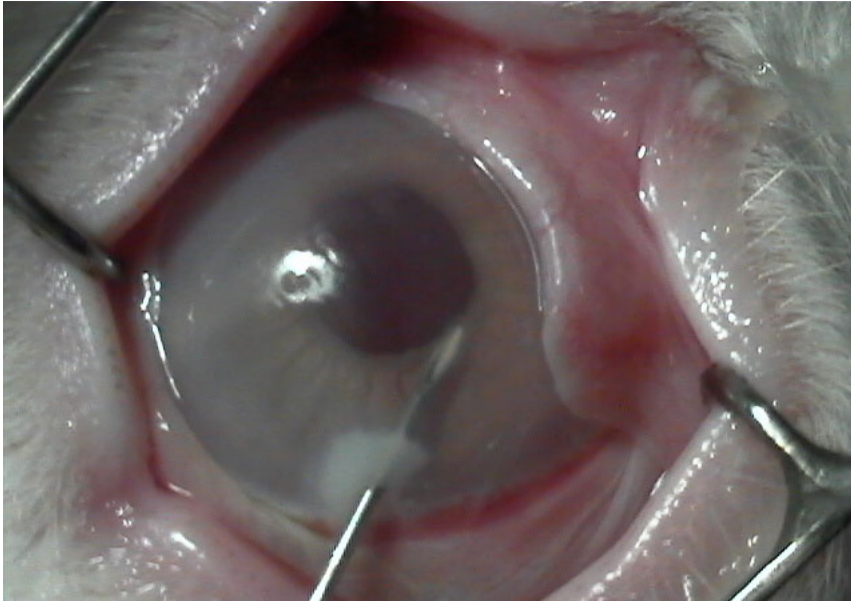


Fig. 43. Método de inyección del cloruro de benzalconio se observa la aguja en la cámara anterior.

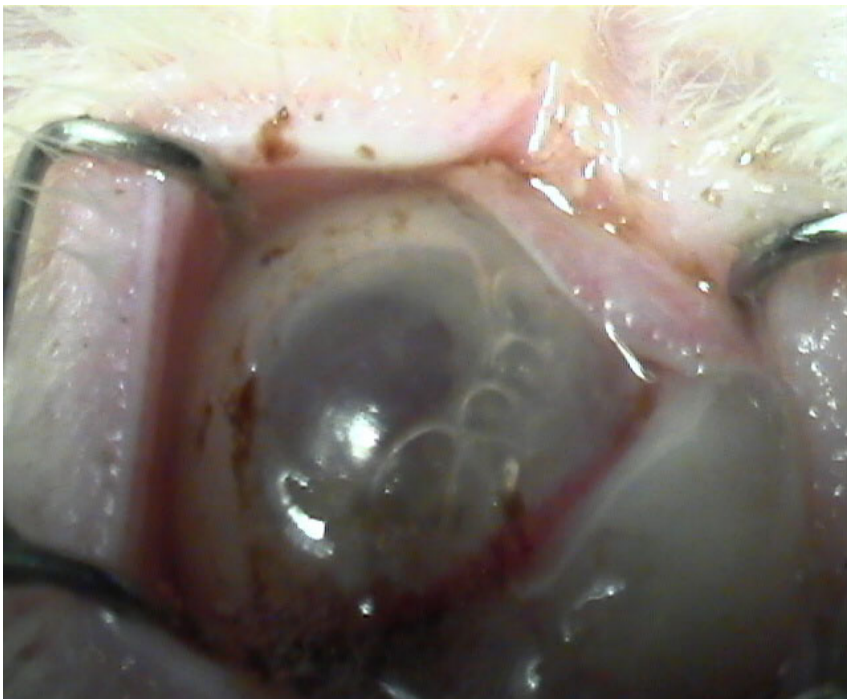


Fig. 44. Se lava la cámara anterior y se reforma con aire. Observamos el aire intracamerular en la imagen.

Al día siguiente se observaba una córnea edematosa en el 100% de los animales. Realizamos la micropunción estromal anterior, a los 7 días en el ojo derecho de todos los animales, según la técnica habitual, manteniendo el ojo adelfo como control. Tras finalizar el tratamiento se pautaba pomada antibiótica una vez al día. Se realizaron controles diarios con lámpara de hendidura portátil.

Los conejos fueron sacrificados con una sobredosis de pentobarbital sódico según el esquema siguiente:

- 2 conejos a los 7 días de la descompensación corneal.
- 3 conejos a los 7 días de la micropunción.
- 3 conejos a los 14 días de la micropunción.
- 3 conejos a los 21 días de la micropunción.
- 3 conejos a los 28 días de la micropunción.
- 3 conejos a los 2 meses de la micropunción.
- 3 conejos a los 3 meses de la micropunción.

Los ojos fueron enucleados y la córnea se diseccionó con un anillo escleral de 1.5 mm utilizando bisturí y tijeras. Las córneas se fijaron con formalina al 10% durante 24 horas y se lavaron después con agua durante 24 horas. El tejido se incluyó en parafina después de cortarlo en tres fragmentos. Una vez incluido se cortaron las secciones con microtomo y se tiñeron con hematoxilina-eosina, P.A.S y tricrómico de Masson.



Fig. 45. Descompensación corneal a los 7 días tras la irrigación con cloruro de benzalconio. La cornea esta edematosa en su totalidad, los detalles del iris se ven con dificultad.



Fig. 46. Imagen captada en el momento de realización de la micropunción estromal anterior. Podemos observar las micropunciones en la zona superior de la córnea.



## **RESULTADOS**



Un total de 45 ojos de 45 pacientes fueron tratados con micropunción estromal anterior.

La presión intraocular previa al procedimiento se encontró elevada en 2 pacientes y se controló con fármacos antiglaucomatosos. En los controles posteriores a la micropunción, no se observó variación significativa de la presión intraocular manteniéndose en todos los pacientes inferior a 21 mm de Hg.

El tiempo medio de evolución de la queratopatía hasta la realización de la micropuntura oscilaba de 6 hasta 60 meses (media 20.2 meses).

El tiempo de seguimiento de los pacientes una vez realizada la micropunción tenía un rango de 3 semanas hasta 47 meses, con un tiempo medio de seguimiento de 24.04 meses.

La duración media de la realización de la micropuntura es de unos 5 minutos. No encontramos complicaciones severas en la realización de la técnica quirúrgica. En un paciente se produjo una perforación de espesor completa, con salida de una gota de humor acuoso al final del procedimiento, que no requirió tratamiento adicional. Otro paciente, en la semana posterior a la micropuntura, presentó una inflamación postoperatoria severa con un pseudohipopion, que se solucionó con tratamiento médico.

En 6 pacientes sintomáticos se repitió el procedimiento (13.3%), debido a la persistencia de bullas y microquistes.

Se realizaron trasplantes en 19 pacientes ( 42.22%). No se encontraron complicaciones durante la trepanación ni durante la sutura del botón del donante.

La agudeza visual mejoró en 11 pacientes ( 24.44%), permaneció igual en 25 pacientes (55%) y empeoró en 9 de ellos (20 %).

|    | PACIENTE | EDAD Y SEXO | DIAGNOSTICO | PAT. OCUL.       | A.V.PRE | A.V. POST |
|----|----------|-------------|-------------|------------------|---------|-----------|
| 1  | J.O.S    | 65a V       | QBP         |                  | CD      | CD        |
| 2  | J.J.S    | 89a V       | QBP         | LIO C. ANT       | MM      | CD        |
| 3  | M.S.V    | 79a V       | QBP         | DMAE             | PL      | PL        |
| 4  | M.D.G    | 51a M       | QBP         | MIOPIA MAG.      | CD      | CD        |
| 5  | E.R.M    | 67a V       | QBP         |                  | MM      | CD        |
| 6  | D.D.M    | 66a M       | D.E.FUCHS   | Pseudofaco       | MM      | PL        |
| 7  | J.A.C    | 77a V       | QBP         |                  | MM      | MM        |
| 8  | E.A.G    | 87a M       | D.E.FUCHS   | Pseudofaco       | 0,15    | 0,2       |
| 9  | D.C.D    | 68a M       | QBP         |                  | 0,1     | 0,05      |
| 10 | E.P.M    | 71a M       | QBP         |                  | PL      | PL        |
| 11 | M.C.B    | 74a V       | QBP         |                  | CD      | CD        |
| 12 | B.Z.G    | 75a V       | QBP         | LIO C. ANT       | MM      | MM        |
| 13 | M.M.V    | 37a V       | QB          | Glaucoma cong.   | 0,1     | 0,15      |
| 14 | F.P.G    | 73a V       | QBP         |                  | MM      | CD        |
| 15 | A.P.G    | 59a M       | QBP         | LIO C. ANT       | MM      | MM        |
| 16 | M.S.V    | 80a V       | QBP         |                  | CD      | MM        |
| 17 | V.G.P    | 68a V       | QBP         |                  | 0,1     | CD        |
| 18 | D.M.M    | 70a M       | D.E.FUCHS   | Fáquico          | MM      | MM        |
| 19 | U.C.C    | 83a M       | QBP         |                  | CD      | MM        |
| 20 | J.G.P    | 54a M       | QBP         | MIOPIA MAG.      | 0,15    | 0,15      |
| 21 | A.G.C    | 75a M       | QBP         |                  | CD      | CD        |
| 22 | A.U.G    | 42a V       | QB FORCEPS  |                  | MM      | CD        |
| 23 | C.L.P    | 74a M       | QBA         | R.Diab.Glauc     | PL      | PL        |
| 24 | AM.P.S   | 73a M       | QBP         |                  | CD      | CD        |
| 25 | J.G.U    | 75a V       | QBP         | LIO C. ANT       | CD      | CD        |
| 26 | R.M.V    | 72a M       | QBP         |                  | MM      | CD        |
| 27 | J.S.B    | 61a V       | QBP         |                  | MM      | MM        |
| 28 | T.F.R    | 76a M       | QBP         |                  | 0,1     | 0,15      |
| 29 | C.B.S    | 74a M       | QBP         |                  | MM      | PL        |
| 30 | E.P.B    | 85a V       | QBP         |                  | MM      | PL        |
| 31 | C.C.M    | 74a M       | QBP         |                  | CD      | MM        |
| 32 | A.A.S    | 54a V       | QBP         | LIO C.ANT        | CD      | CD        |
| 33 | L.P.S    | 69a V       | QBP         |                  | MM      | MM        |
| 34 | A.F.G    | 89a V       | QBP         |                  | CD      | PL        |
| 35 | A.B.L    | 20a M       | QBP         | Cat. Congen.     | MM      | MM        |
| 36 | L.S.M    | 81a M       | QBP         | DMAE             | MM      | MM        |
| 37 | M.I.S    | 76a M       | QBP         |                  | CD      | CD        |
| 38 | I.G.P    | 66a M       | QBP         |                  | MM      | CD        |
| 39 | P.E.P    | 78a V       | QBA         |                  | CD      | CD        |
| 40 | J.P.P    | 72a V       | QBP         |                  | 0,2     | 0,2       |
| 41 | M.F.G    | 67a M       | QBP         |                  | MM      | CD        |
| 42 | C.V.M    | 73a M       | QBP         |                  | CD      | CD        |
| 43 | A.T.V    | 71a M       | QBP         | DMAE             | PL      | PL        |
| 44 | R.M.C    | 65a V       | QBP         | Rech transplante | MM      | CD        |
| 45 | J.L.M    | 72a V       | QBP         |                  | PL      | PL        |

Tabla. 12.- Características de los pacientes, diagnóstico, patología ocular asociada y agudeza visual previa y después del tratamiento.

| PACIENTE | EDAD Y SEXO | DIAGNOSTICO | PAT. OCUL.       | T. QB    | RES. PUNC | RETRATAM. | T. SEGUIMIENTO | TRANSPLANTE |
|----------|-------------|-------------|------------------|----------|-----------|-----------|----------------|-------------|
| J.O.S    | 65a V       | QBP         |                  | 24 MESES | B         | N         | 36 MESES       | NO          |
| J.J.S    | 89a V       | QBP         | LIO C. ANT       | 60 MESES | B         | N         | 38 MESES       | NO          |
| M.S.V    | 79a V       | QBP         | DMAE             | 24 MESES | B         | N         | 39 MESES       | NO          |
| M.D.G    | 51a M       | QBP         | MIOPIA MAG.      | 24 MESES | B         | N         | 20 MESES       | SI          |
| E.R.M    | 67a V       | QBP         |                  | 12 MESES | B         | N         | 15 MESES       | SI          |
| D.D.M    | 66a M       | D.E.FUCHS   | Pseudofaco       | 24 MESES | B         | N         | 11 MESES       | SI          |
| J.A.C    | 77a V       | QBP         |                  | 36 MESES | B         | N         | 10 MESES       | SI          |
| E.A.G    | 87a M       | D.E.FUCHS   | Pseudofaco       | 9 MESES  | B         | N         | 45 MESES       | NO          |
| D.C.D    | 68a M       | QBP         |                  | 18 MESES | B         | S         | 36 MESES       | NO          |
| E.P.M    | 71a M       | QBP         |                  | 12 MESES | B         | N         | 44 MESES       | NO          |
| M.C.B    | 74a V       | QBP         |                  | 6 MESES  | B         | N         | 54 MESES       | NO          |
| B.Z.G    | 75a V       | QBP         | LIO C. ANT       | 24 MESES | B         | S         | 35 MESES       | NO          |
| M.M.V    | 37a V       | QB          | Glaucoma cong.   | 24 MESES | B         | N         | 27 MESES       | NO          |
| F.P.G    | 73a V       | QBP         |                  | 48 MESES | B         | N         | 24 MESES       | SI          |
| A.P.G    | 59a M       | QBP         | LIO C. ANT       | 7 MESES  | B         | N         | 18 MESES       | SI          |
| M.S.V    | 80a V       | QBP         |                  | 11 MESES | B         | N         | 38 MESES       | NO          |
| V.G.P    | 68a V       | QBP         |                  | 24 MESES | B         | N         | 10 MESES       | SI          |
| D.M.M    | 70a M       | D.E.FUCHS   | Fáquico          | 11 MESES | B         | N         | 11 MESES       | SI          |
| U.C.C    | 83a M       | QBP         |                  | 34 MESES | B         | N         | 8 MESES        | SI          |
| J.G.P    | 54a M       | QBP         | MIOPIA MAG.      | 17 MESES | B         | N         | 36 MESES       | NO          |
| A.G.C    | 75a M       | QBP         |                  | 19 MESES | B         | S         | 37 MESES       | NO          |
| A.U.G    | 42a V       | QB FORCEPS  |                  | 48 MESES | B         | N         | 19 MESES       | SI          |
| C.L.P    | 74a M       | QBA         | R.Diab.Glauc     | 11 MESES | B         | N         | 28 MESES       | NO          |
| AM.P.S   | 73a M       | QBP         |                  | 24 MESES | B         | N         | 29 MESES       | NO          |
| J.G.U    | 75a V       | QBP         | LIO C. ANT       | 15 MESES | B         | N         | 32 MESES       | NO          |
| R.M.V    | 72a M       | QBP         |                  | 7 MESES  | B         | S         | 14 MESES       | SI          |
| J.S.B    | 61a V       | QBP         |                  | 35 MESES | B         | S         | 7 MESES        | SI          |
| T.F.R    | 76a M       | QBP         |                  | 25 MESES | B         | N         | 47 MESES       | NO          |
| C.B.S    | 74a M       | QBP         |                  | 19 MESES | B         | N         | 20 MESES       | SI          |
| E.P.B    | 85a V       | QBP         |                  | 17 MESES | B         | N         | 32 MESES       | NO          |
| C.C.M    | 74a M       | QBP         |                  | 14 MESES | B         | N         | 24 MESES       | NO          |
| A.A.S    | 54a V       | QBP         | LIO C.ANT        | 17 MESES | B         | N         | 12 MESES       | SI          |
| L.P.S    | 69a V       | QBP         |                  | 25 MESES | B         | N         | 21 MESES       | SI          |
| A.F.G    | 89a V       | QBP         |                  | 7 MESES  | B         | N         | 33 MESES       | NO          |
| A.B.L    | 20a M       | QBP         | Cat. Congen.     | 18 MESES | B         | N         | 5 MESES        | SI          |
| L.S.M    | 81a M       | QBP         | DMAE             | 14 MESES | B         | S         | 34 MESES       | NO          |
| M.I.S    | 76a M       | QBP         |                  | 24 MESES | B         | N         | 17 MESES       | SI          |
| I.G.P    | 66a M       | QBP         |                  | 13 MESES | B         | N         | 18 MESES       | NO          |
| P.E.P    | 78a V       | QBA         |                  | 30 MESES | B         | N         | 12 MESES       | NO          |
| J.P.P    | 72a V       | QBP         |                  | 10 MESES | B         | N         | 6 MESES        | NO          |
| M.F.G    | 67a M       | QBP         |                  | 12 MESES | B         | N         | 10 MESES       | SI          |
| C.V.M    | 73a M       | QBP         |                  | 8 MESES  | B         | N         | 25 MESES       | NO          |
| A.T.V    | 71a M       | QBP         | DMAE             | 14 MESES | B         | N         | 26 MESES       | NO          |
| R.M.C    | 65a V       | QBP         | Rech transplante | 11 MESES | B         | N         | 9 MESES        | SI          |
| J.L.M    | 72a V       | QBP         |                  | 23 MESES | B         | N         | 16 MESES       | NO          |

La tabla 13. Muestra los datos demográficos (edad y sexo), el diagnóstico, patologías oculares asociadas, el tiempo de evolución de la queratopatía bullosa hasta la micropunción, la respuesta a la micropunción, los re-tratamientos, el tiempo de seguimiento de la micropuntura hasta el transplante (si se realizó) o el tiempo de seguimiento hasta enero del 2004.



El examen con lámpara de hendidura con control fotográfico que realizamos como hemos indicado en el apartado de material y métodos a la semana, al mes, a los seis meses y al año nos muestra los cambios que se producen en la superficie corneal debido a la micropunción estromal anterior. En el ejemplo que sigue podemos apreciar estos cambios:

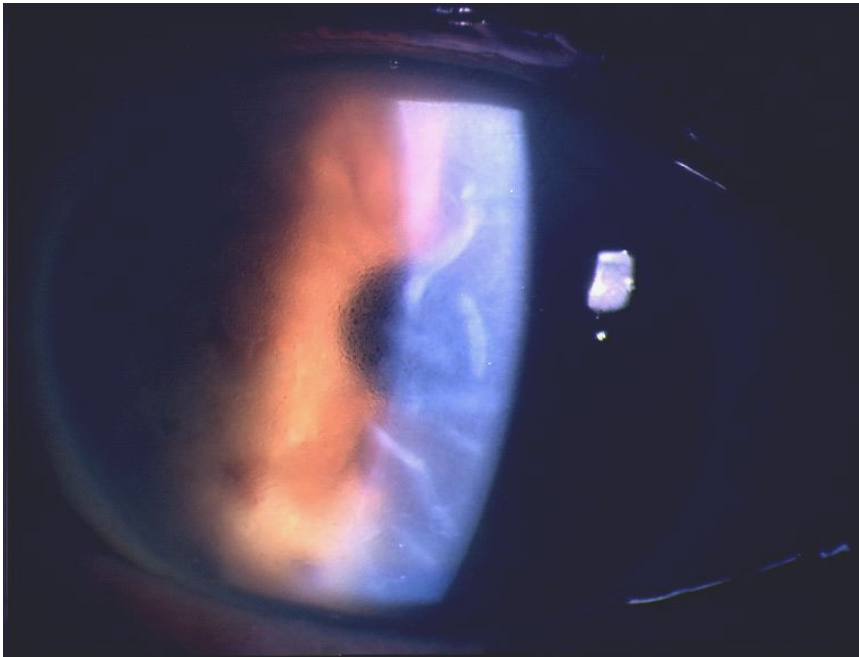


Fig. 47 .

Queratopatía bullosa pseudofáquica previa a la micropunción.

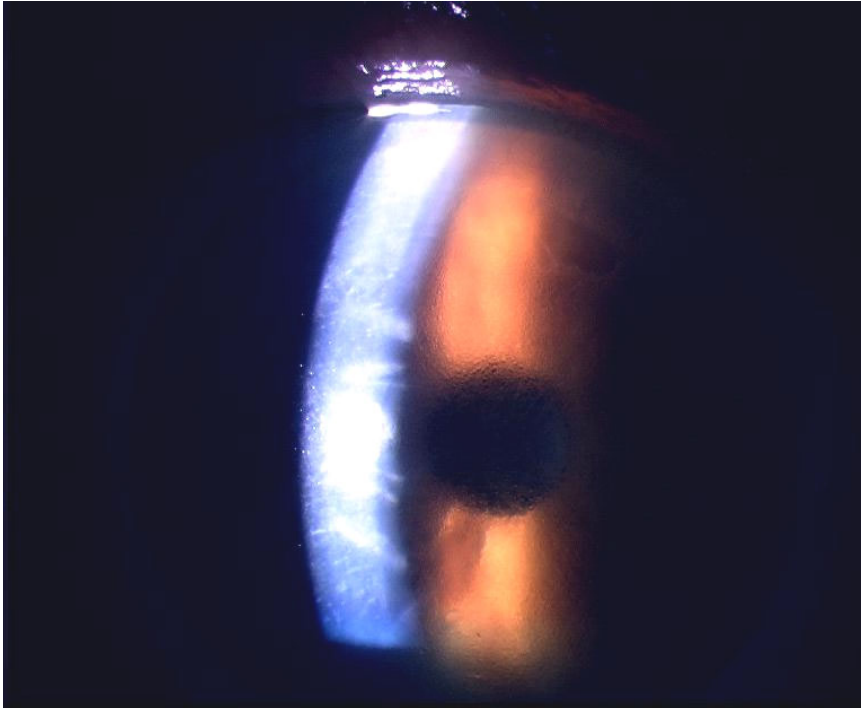


Fig. 48 Queratopatía bullosa pseudofáquica previa a la micropunción.

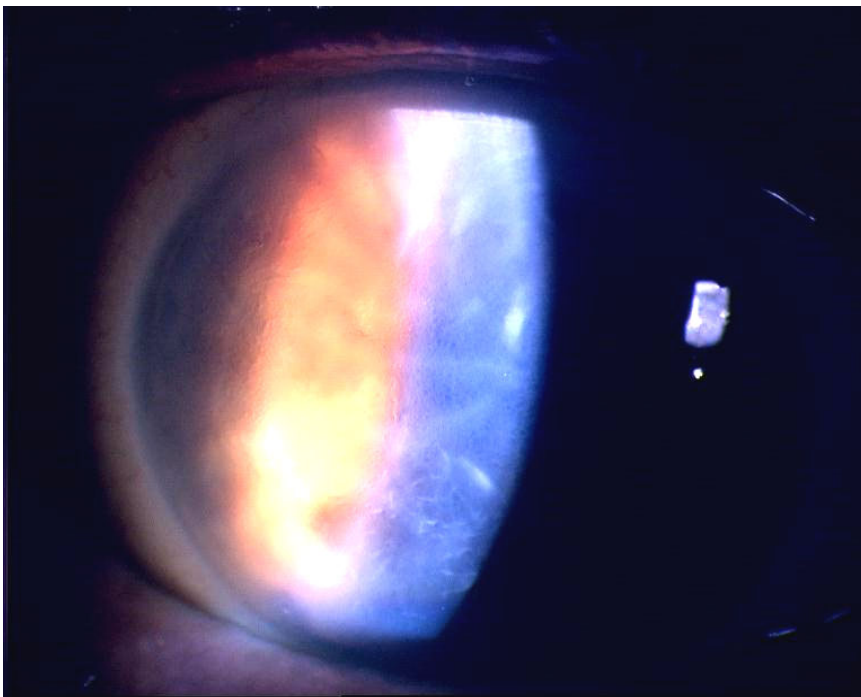


Fig. 49. Micropunción 1 semana tras la micropunción. Se aprecia una disminución de las bullas y de los pliegues. Es posible identificar los lugares de las micropunciones.



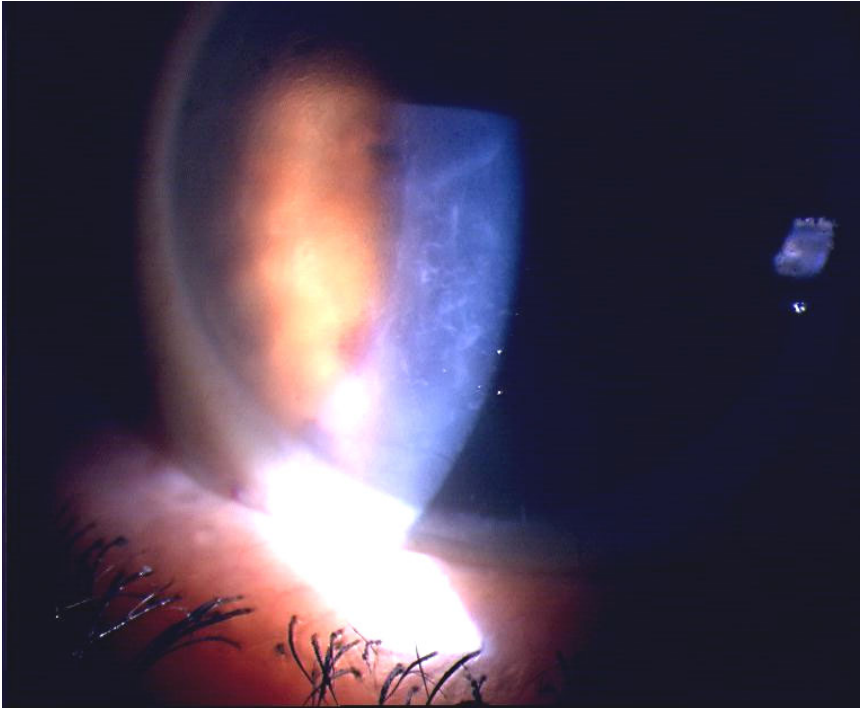


Fig. 50. Queratopatía bullosa 1 mes tras la micropunción. Se aprecia un aumento de la fibrosis subepitelial y una marcada disminución del numero de bullas.

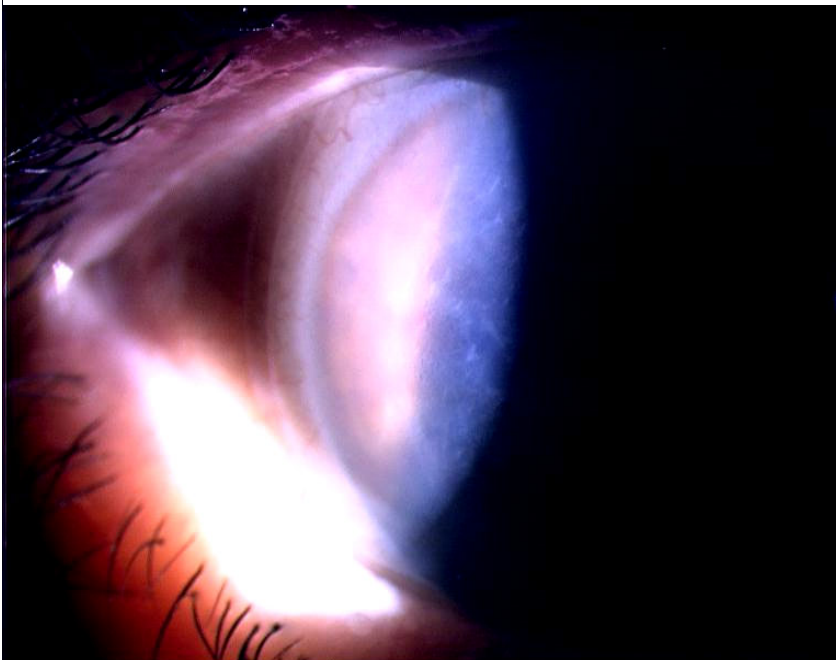


Fig. 51 Micropunción estromal anterior 6 meses posterior a su realización. La fibrosis epitelial ha conseguido hacer desaparecer las bullas y microvesículas estabilizando el epitelio.

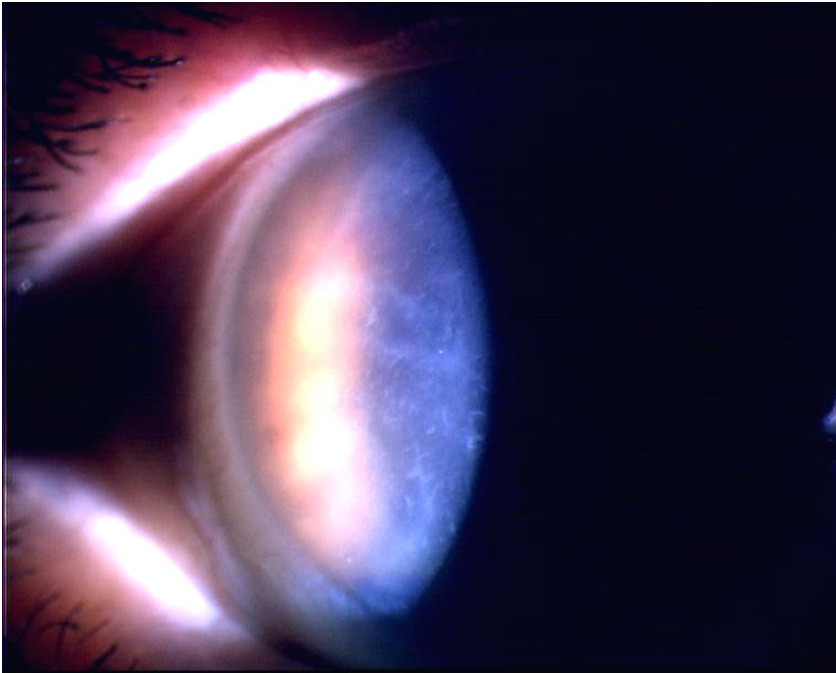


Fig. 52 Micropunción estromal anterior 6 meses posterior a su realización.

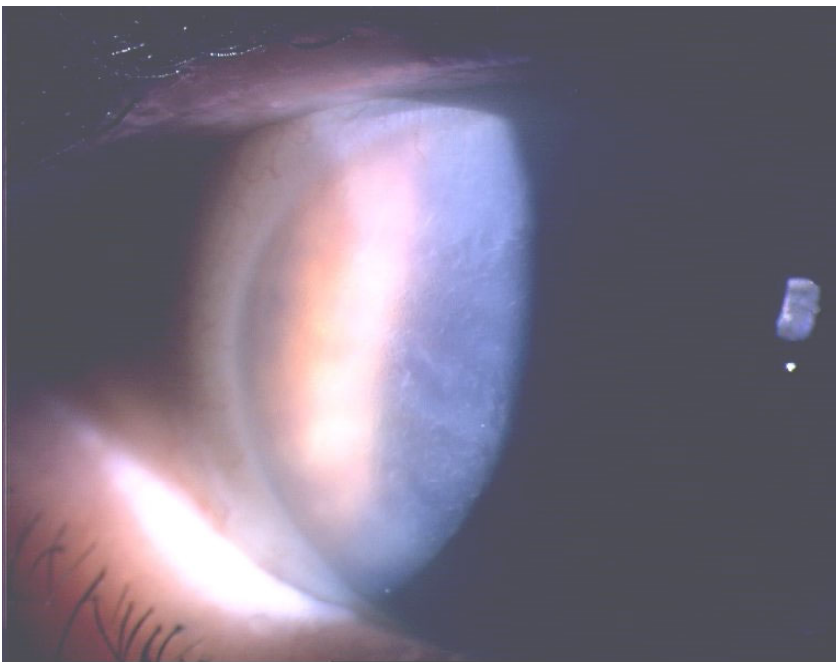


Fig. 53. Después de un año, la queratopatía bullosa se ha estabilizado y no se aprecia aumento de la vascularización o pannus.

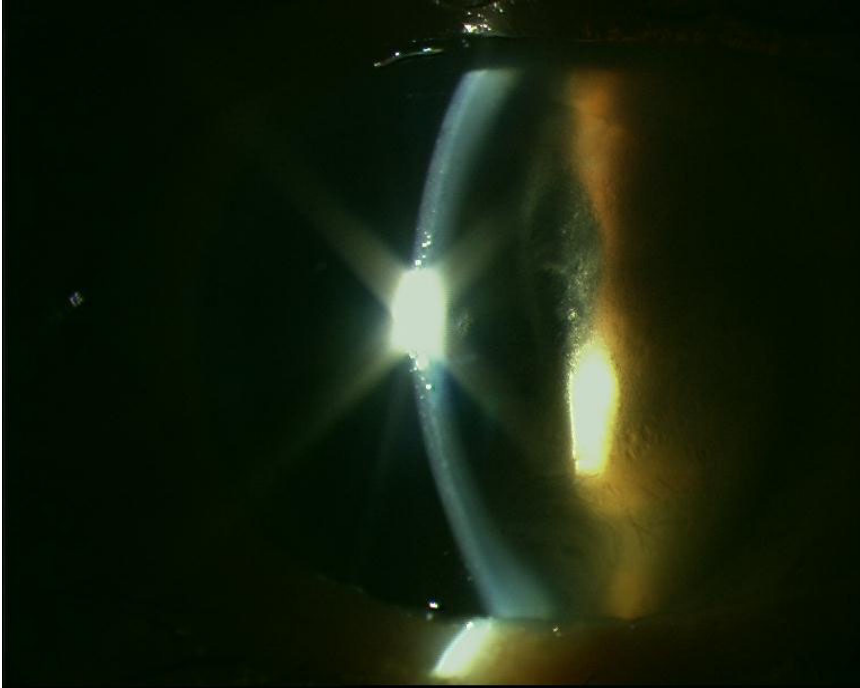


Fig. 54. Queratopatía bullosa pseudofáquica con LIO de cámara anterior previo a la realización de la micropuntura.

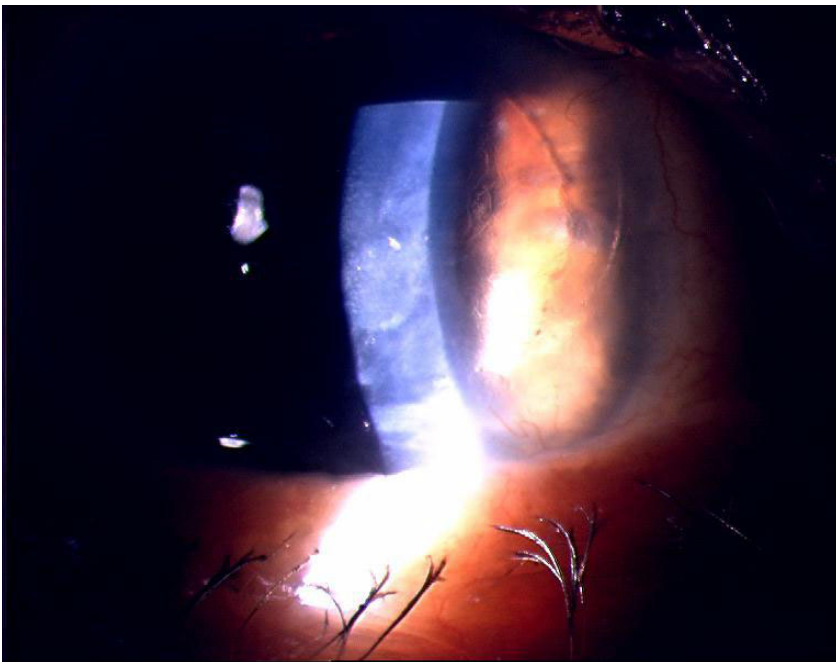


Fig. 55. Tras la realización de la micropuntura se observa una disminución de las bullas y las vesículas que son reemplazadas por una fibrosis subepitelial.

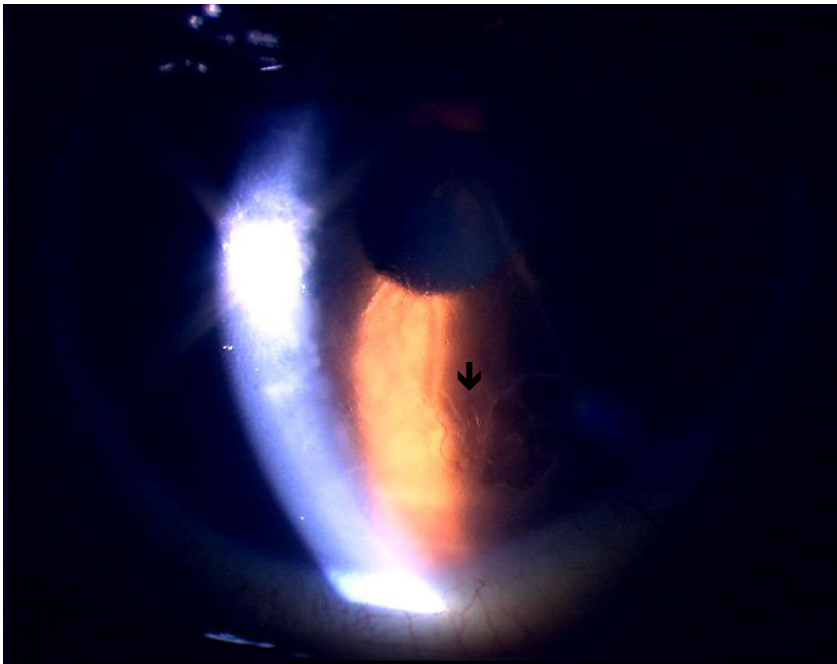


Fig. 56. Queratopatía bullosa debido a traumatismo por fórceps (preoperatorio). La flecha señala una bulla.

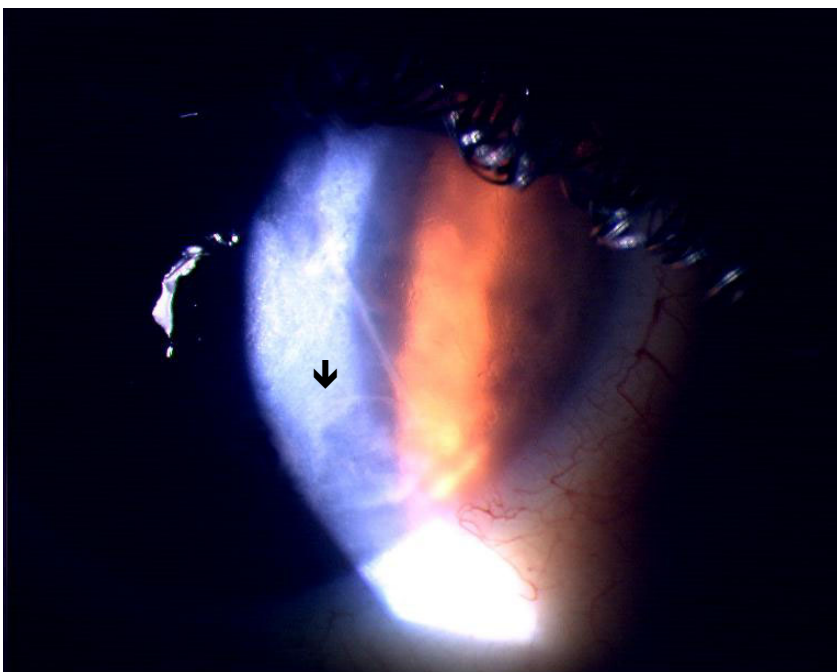


Fig. 57. Imagen de la córnea del mismo paciente 1 mes después de la micropunción. La flecha señala la zona donde se situaba la bulla ahora cicatrizada.

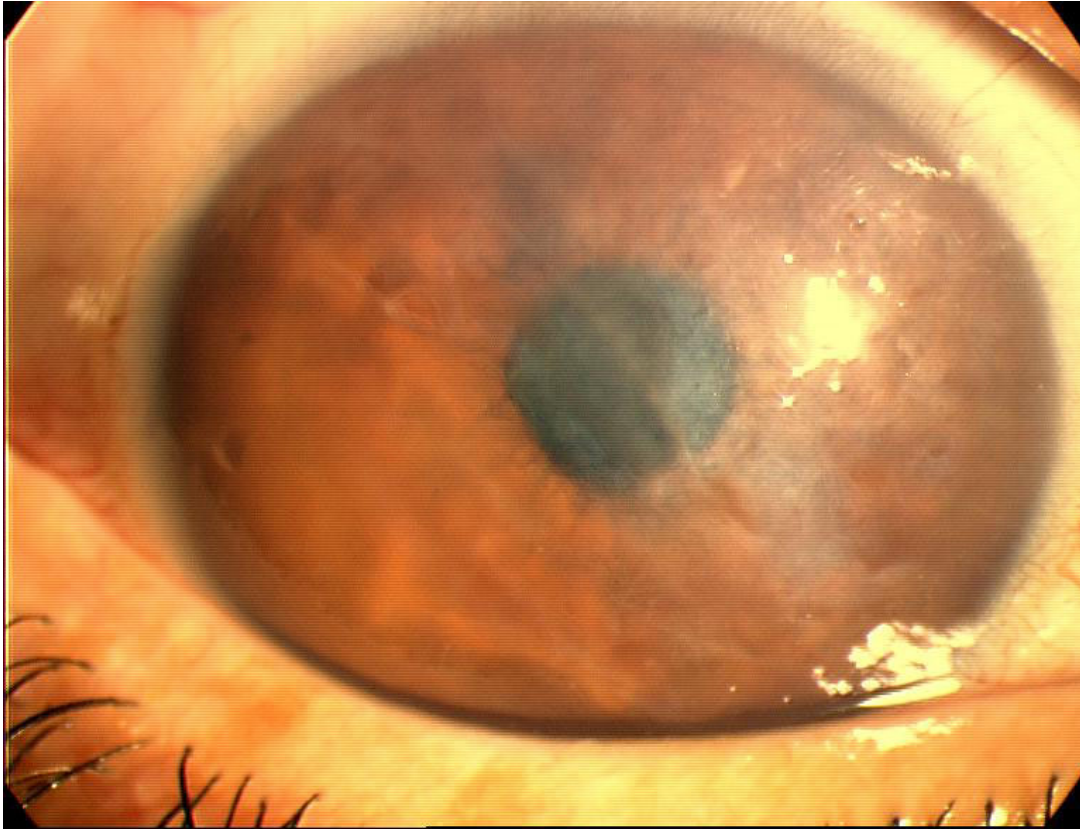


Fig. 58. Imagen de la córnea del mismo paciente 6 meses tras la realización del tratamiento.



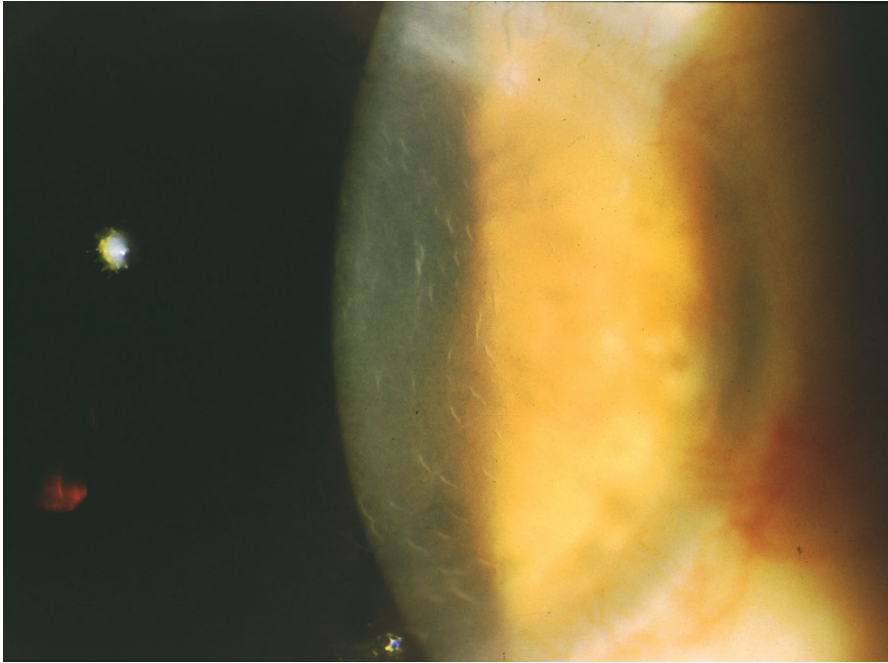


Fig. 59. Imagen de las marcas que dejan las micropunturas en la superficie corneal al mes de su realización.

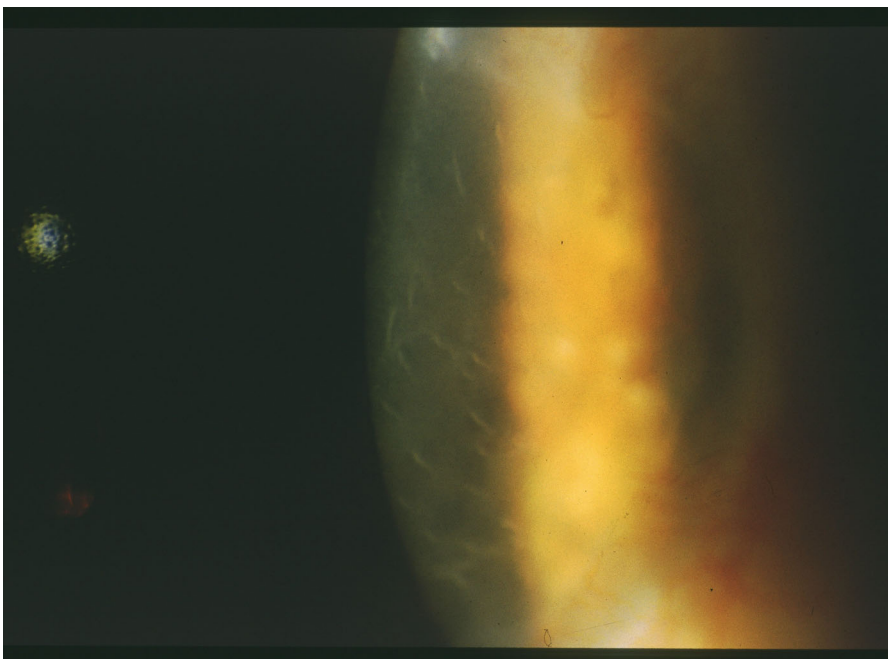


Fig. 60. Esta imagen pertenece al mismo paciente que la FIG. 59 pero 6 meses tras la realización de la micropunción estromal anterior. Vemos como las marcas de las micropunciones van difuminándose con el tiempo y son mucho menos aparentes a los 6 meses.

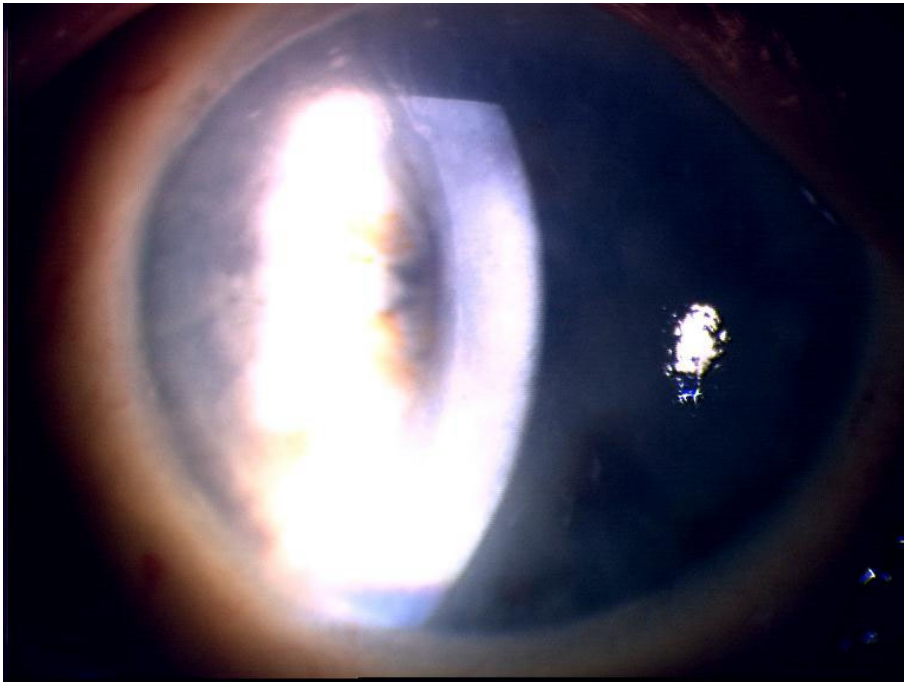


Fig. 61. Queratopatía bullosa pseudofáquica con importante edema corneal.

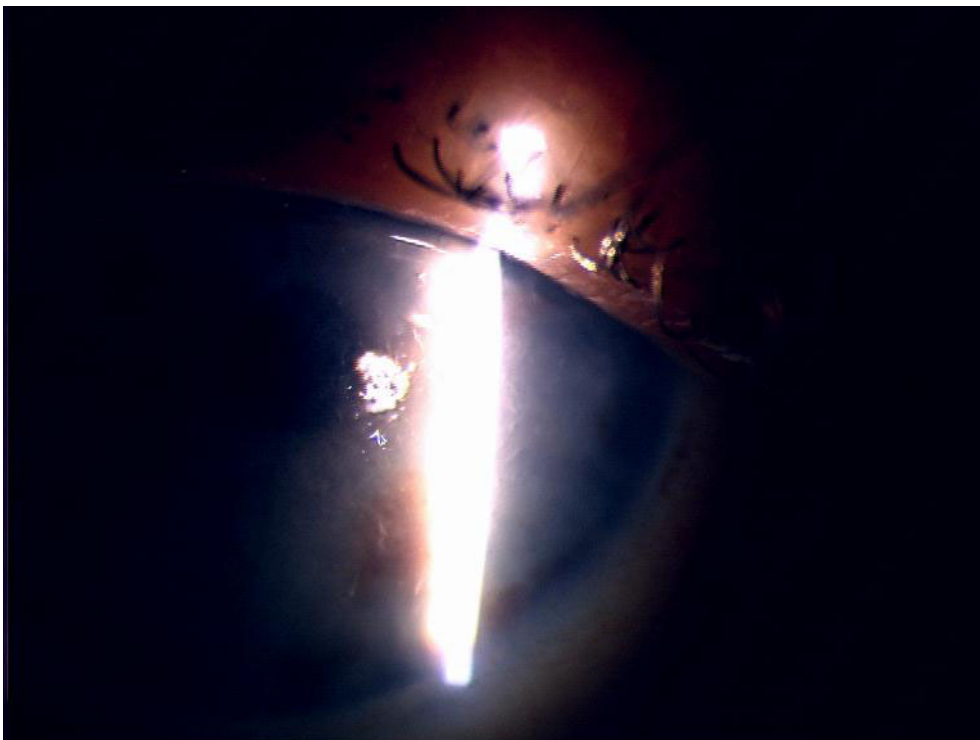


Fig. 62. Micropuntura un mes posterior a su realización.

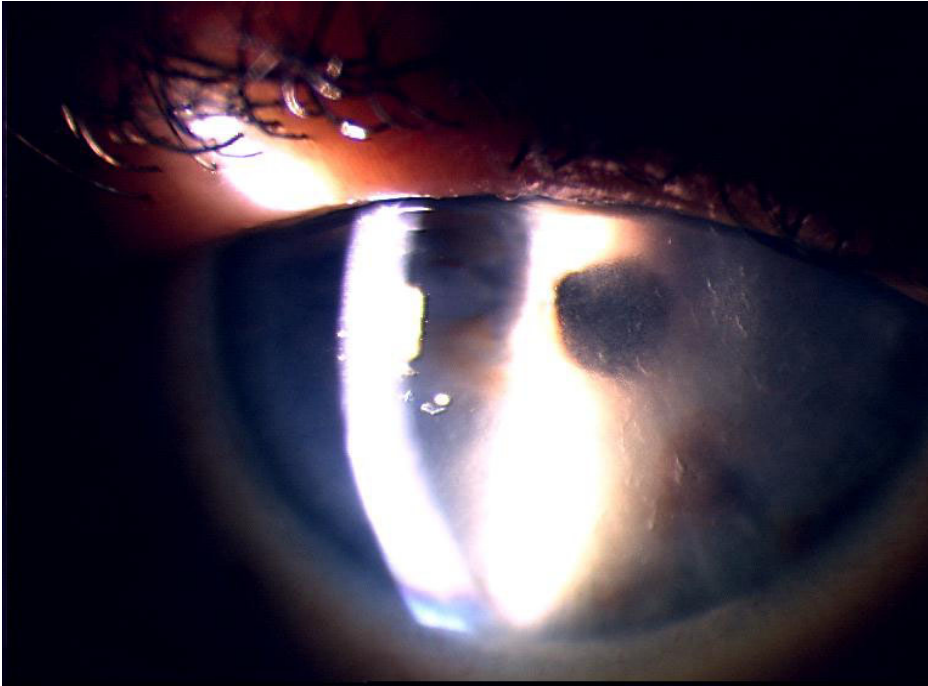


Fig. 63. 6 meses post-tratamiento, se observa disminución del edema . Pueden apreciarse las marcas de las micropunciones. La agudeza visual de este paciente mejoró de 0.1 a 0.15.

El examen biomicroscópico en el último control mostró las marcas de la micropunción estromal en el 100% de los pacientes. Se observó una casi completa regresión de las bullas en el 80% de los pacientes. Apreciamos la presencia de pequeñas bullas en el 20 % de los pacientes. Los siete pacientes que referían dolor moderado a las 24 semanas tras el tratamiento se correspondían con aquellos en los que en la biomicroscopía podíamos observar pequeñas bullas. Ocho pacientes (17.7%) presentaban vascularización superficial antes del procedimiento y ninguno presentaba vascularización profunda. La vascularización superficial ocupaba los cuatro cuadrantes en 3 pacientes y sólo un cuadrante en 5 pacientes. Después del tratamiento no observamos progresión de la vascularización en ninguno de los 8 pacientes, ni aparición de nuevos vasos en el resto de los pacientes.



**CUANTIFICACIÓN DE LA SUPERFICIE  
BULLOSA.**

En la tabla 14.- figura en la columna de la izquierda, el número de paciente estudiado y en la columna de la derecha la superficie total de cada una de las corneas de los 15 pacientes estudiados, la media de la superficie corneal total fue de  $98,28 \pm 1.59 \text{ mm}^2$ , dato importante para tener una idea de la proporción de superficie corneal de cada individuo y en cada momento del tratamiento que esta ocupada por bullas epiteliales.

En las sucesivas tablas (15.- a 59.-) se muestra pormenorizado el número de bullas y su superficie para cada individuo. En la fila superior y en negrita consta el número identificativo del paciente así como el momento en el que se ha realizado la medición, es decir, preoperatoriamente, al mes, o a los doce meses del tratamiento. En las celdas siguientes figura el valor de cada una de la superficie de las bullas epiteliales presentes en ese paciente y en ese momento del estudio, por último y precedido de una celdilla en negrita se muestra en  $\text{mm}^2$  el valor total de la superficie corneal invadida por bullas epiteliales, que equivale al sumatorio de todos los valores precedentes.

La gráfica 1.- representa las medias de las superficies corneales ocupadas por bullas de todos los pacientes en su conjunto y en cada uno de los tres momentos de estudio en que realizamos las mediciones. Así, la media de tejido corneal ocupado por bullas entre 15 pacientes antes de iniciar el tratamiento con micropunciones estromales fue de  $6,71 \pm 1,53 \text{ mm}^2$  ( $m \pm \text{DT}$ ), al mes del tratamiento este valor se redujo drásticamente a  $1,75 \pm 1,73 \text{ mm}^2$  ( $m \pm \text{DT}$ ) y permaneció reducido a los doce meses tras haber realizado las micropunciones a  $1,69 \pm 2,83 \text{ mm}^2$  ( $m \pm \text{DT}$ ).

En el análisis estadístico realizado con el programa SPSS y aplicando el test "T" para datos apareados, comprobamos como existe una diferencia estadísticamente significativa al comparar los resultados obtenidos antes de realizar la micropunción estromal con los presentes al mes ( $P < 0.01$ ) y a los doce meses del tratamiento ( $P < 0.01$ ), sin embargo no se detectó significación estadística al comparar los resultados obtenidos en entre el mes y los doce meses ( $P = 0.86$ ).

| Paciente      | Superficie(mm <sup>2</sup> ) |
|---------------|------------------------------|
| Córnea N-1    | 96,76                        |
| Córnea N-2    | 95,45                        |
| Córnea N-3    | 99,74                        |
| Córnea N-4    | 96,56                        |
| Córnea N-5    | 99,54                        |
| Córnea N-6    | 99,31                        |
| Córnea N-7    | 96,18                        |
| Córnea N-8    | 97,14                        |
| Córnea N-9    | 98,56                        |
| Córnea N-10   | 98,72                        |
| Córnea N-11   | 99,65                        |
| Córnea N-12   | 101,02                       |
| Córnea N-13   | 99,48                        |
| Córnea N-14   | 98,45                        |
| Córnea N-15   | 97,65                        |
| <b>m+/-DT</b> | <b>98,28+/-1,59</b>          |

**Tabla 14.-** Muestra el valor de la superficie corneal total de cada uno de los individuos del estudio, así como su media +/- dt.

| <b>CÓRNEA N-1. PREOPERATORIO</b> |             |      |      |      |
|----------------------------------|-------------|------|------|------|
| 2,57                             | 0,02        | 0,04 | 0,08 | 0,21 |
| 0,12                             | 0,11        | 0,04 | 0,07 | 0,02 |
| 0,06                             | 0,1         | 0,08 | 0,14 | 0,06 |
| 0,03                             | 0,15        | 0,01 | 0,07 | 0,03 |
| 2,33                             | 0,18        | 0,05 | 0,14 | 0,05 |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b>   | <b>6,76</b> |      |      |      |

**Tabla 15.-**

| <b>CÓRNEA N-2. PREOPERATORIO</b> |             |      |      |      |
|----------------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,02                             | 0,53        | 0,36 | 0,01 | 0,41 |
| 0,15                             | 0,47        | 0,25 | 0,14 | 0,12 |
| 0,04                             | 0,08        | 0,21 | 0,07 | 0,16 |
| 0,78                             | 0,07        | 0,12 | 0,17 | 0,1  |
| 0,07                             | 0,08        | 0,04 |      |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b>   | <b>4,45</b> |      |      |      |

**Tabla 16.-**

| <b>CÓRNEA N-3. PREOPERATORIO</b> |             |      |      |      |
|----------------------------------|-------------|------|------|------|
| 1,5                              | 0,08        | 0,04 | 0,21 | 0,08 |
| 1,45                             | 0,07        | 0,12 | 0,07 | 0,09 |
| 0,95                             | 0,05        | 0,21 | 0,09 | 0,08 |
| 0,12                             | 0,07        | 0,12 | 0,08 | 0,09 |
| 0,02                             |             |      |      |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>         | <b>5,59</b> |      |      |      |

Tabla 17. -

| <b>CÓRNEA N-4. PREOPERATORIO</b> |             |      |      |      |
|----------------------------------|-------------|------|------|------|
| 1,16                             | 0,04        | 0,07 | 0,04 | 0,01 |
| 1,01                             | 0,02        | 0,06 | 0,08 | 0,05 |
| 1,11                             | 0,7         | 0,01 | 0,02 | 0,25 |
| 0,05                             | 0,02        | 0,03 | 0,05 | 0,16 |
| 0,14                             | 0,04        |      |      |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>         | <b>5,12</b> |      |      |      |

Tabla 18. -

| <b>CÓRNEA N-5. PREOPERATORIO</b> |             |      |      |      |
|----------------------------------|-------------|------|------|------|
| 2,01                             | 0,23        | 0,12 | 0,16 | 0,2  |
| 1,21                             | 0,14        | 0,11 | 0,14 | 0,19 |
| 0,98                             | 0,15        | 0,08 | 0,21 | 0,08 |
| 0,12                             | 0,07        | 0,07 | 0,12 | 0,07 |
| 0,21                             | 0,12        | 0,09 | 0,06 |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>         | <b>6,94</b> |      |      |      |

Tabla 19. -

| <b>CÓRNEA N-6. PREOPERATORIO</b> |             |      |      |      |
|----------------------------------|-------------|------|------|------|
| 3,65                             | 0,02        | 0,04 | 0,02 | 0,03 |
| 0,62                             | 0,01        | 0,03 | 0,02 | 0,02 |
| 0,09                             | 0,01        | 0,04 | 0,05 | 0,02 |
| 0,04                             | 0,02        | 0,03 | 0,02 | 0,02 |
| 0,03                             | 0,02        | 0,04 | 0,02 | 0,02 |
| 0,04                             | 0,01        | 0,17 | 0,02 | 0,02 |
| 0,03                             | 0,01        | 0,05 | 0,01 | 0,03 |
| 0,02                             | 0,02        | 0,01 | 0,01 | 0,03 |
| 0,02                             | 0,11        | 0,01 | 0,02 | 0,02 |
| 0,02                             | 0,02        | 0,03 | 0,09 | 0,03 |
| 0,03                             | 0,03        | 0,02 | 0,02 | 0,03 |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>         | <b>5,91</b> |      |      |      |

Tabla 20. -

| <b>CÓRNEA N-7. PREOPERATORIO</b> |              |      |      |      |
|----------------------------------|--------------|------|------|------|
| 2,14                             | 0,08         | 0,05 | 0,04 | 0,15 |
| 1,17                             | 0,07         | 0,04 | 0,04 | 0,07 |
| 1,12                             | 0,07         | 0,04 | 0,05 | 0,05 |
| 0,45                             | 0,12         | 0,08 | 0,14 | 0,07 |
| 0,51                             | 0,09         | 0,14 | 0,08 | 0,08 |
| 0,24                             | 0,07         | 0,17 | 0,07 | 0,07 |
| 0,31                             | 0,05         | 0,24 | 0,04 | 0,07 |
| 0,25                             | 0,04         | 0,14 | 0,08 | 0,09 |
| 0,7                              | 0,08         | 0,07 | 0,07 | 0,04 |
| 0,21                             |              |      |      |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b>   | <b>10,04</b> |      |      |      |

Tabla 21. -

| <b>CÓRNEA N-8. PREOPERATORIO</b> |             |      |      |      |
|----------------------------------|-------------|------|------|------|
| 1,02                             | 0,31        | 0,04 | 0,02 | 0,07 |
| 0,84                             | 0,21        | 0,07 | 0,05 | 0,08 |
| 0,48                             | 0,07        | 0,08 | 0,06 | 0,04 |
| 0,24                             | 0,08        | 0,07 | 0,05 | 0,05 |
| 0,28                             | 0,07        | 0,09 | 0,04 | 0,04 |
| 0,35                             | 0,08        | 0,07 | 0,05 | 0,06 |
| 0,24                             | 0,09        | 0,08 | 0,06 | 0,07 |
| 0,45                             | 0,04        | 0,09 | 0,07 | 0,04 |
| 0,24                             | 0,05        | 0,04 | 0,09 | 0,01 |
| 0,35                             | 0,08        | 0,05 | 0,04 |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b>   | <b>7,24</b> |      |      |      |

Tabla 22. -

| <b>CÓRNEA N-9. PREOPERATORIO</b> |             |      |      |      |
|----------------------------------|-------------|------|------|------|
| 1,15                             | 0,07        | 0,04 | 0,07 | 0,04 |
| 1,45                             | 0,06        | 0,04 | 0,08 | 0,06 |
| 1,23                             | 0,04        | 0,09 | 0,09 | 0,07 |
| 0,07                             | 0,08        | 0,91 | 0,04 | 0,04 |
| 0,09                             | 0,07        | 0,02 | 0,06 | 0,04 |
| 0,04                             | 0,06        | 0,03 | 0,05 | 0,06 |
| 0,05                             | 0,05        | 0,04 | 0,04 | 0,04 |
| 0,07                             | 0,07        | 0,06 | 0,09 | 0,06 |
| 0,06                             | 0,09        |      |      |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b>   | <b>6,96</b> |      |      |      |

Tabla 23. -

| <b>CÓRNEA N-10. PREOPERATORIO</b> |             |      |      |      |
|-----------------------------------|-------------|------|------|------|
| 1,01                              | 0,04        | 0,04 | 0,07 | 0,04 |
| 1,02                              | 0,06        | 0,03 | 0,08 | 0,05 |
| 0,91                              | 0,07        | 0,04 | 0,07 | 0,07 |
| 0,07                              | 0,09        | 0,04 | 0,02 | 0,04 |
| 0,06                              | 0,04        | 0,05 | 0,02 | 0,04 |
| 0,04                              | 0,07        | 0,06 | 0,05 | 0,04 |
| 0,06                              | 0,06        | 0,03 | 0,04 | 0,05 |
| 0,08                              | 0,05        | 0,04 | 0,06 | 0,04 |
| 0,08                              | 0,04        | 0,07 | 0,04 | 0,06 |
| 0,04                              | 0,05        | 0,09 | 0,05 |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>          | <b>5,36</b> |      |      |      |

Tabla 24. -

| <b>CÓRNEA N-11. PREOPERATORIO</b> |             |      |      |      |
|-----------------------------------|-------------|------|------|------|
| 1,12                              | 0,08        | 0,07 | 0,08 | 0,06 |
| 0,14                              | 0,07        | 0,07 | 0,09 | 0,04 |
| 0,54                              | 0,05        | 0,05 | 0,04 | 0,08 |
| 0,51                              | 0,06        | 0,04 | 0,07 | 0,06 |
| 0,47                              | 0,06        | 0,02 | 0,08 | 0,05 |
| 0,84                              | 0,05        | 0,05 | 0,05 | 0,04 |
| 0,04                              | 0,04        | 0,04 | 0,04 | 0,04 |
| 0,07                              | 0,04        | 0,08 | 0,02 | 0,05 |
| 0,09                              | 0,07        | 0,04 | 0,03 | 0,07 |
| 0,08                              |             |      |      |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>          | <b>5,87</b> |      |      |      |

Tabla 25. -

| <b>CÓRNEA N-12. PREOPERATORIO</b> |             |      |      |      |
|-----------------------------------|-------------|------|------|------|
| 2,12                              | 0,04        | 0,07 | 0,04 | 0,07 |
| 1,45                              | 0,06        | 0,08 | 0,08 | 0,09 |
| 1,26                              | 0,04        | 0,09 | 0,07 | 0,04 |
| 0,05                              | 0,07        | 0,04 | 0,09 | 0,04 |
| 0,05                              | 0,09        | 0,04 | 0,02 | 0,09 |
| 0,04                              | 0,08        | 0,06 | 0,05 | 0,07 |
| 0,07                              | 0,04        | 1,01 | 0,04 | 0,07 |
| 0,09                              | 0,06        | 0,04 | 0,06 | 0,04 |
| 0,07                              | 0,07        |      |      |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>          | <b>8,14</b> |      |      |      |

Tabla 26. -

| <b>CÓRNEA N-13. PREOPERATORIO</b> |             |      |      |      |
|-----------------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,84                              | 0,07        | 0,04 | 0,04 | 0,05 |
| 0,74                              | 0,9         | 0,05 | 0,03 | 0,02 |
| 0,98                              | 0,08        | 0,06 | 0,05 | 0,06 |
| 0,78                              | 0,07        | 0,07 | 0,04 | 0,03 |
| 0,56                              | 0,05        | 0,08 | 0,05 | 0,04 |
| 0,42                              | 0,44        | 0,04 | 0,07 | 0,06 |
| 0,24                              | 0,06        | 0,04 | 0,08 | 0,05 |
| 0,65                              | 0,05        | 0,04 | 0,04 | 0,04 |
| 0,58                              | 0,04        | 0,04 | 0,07 | 0,05 |
| 0,01                              | 0,05        |      |      |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>          | <b>8,94</b> |      |      |      |

Tabla 27. -

| <b>CÓRNEA N-14. PREOPERATORIO</b> |             |      |      |      |
|-----------------------------------|-------------|------|------|------|
| 3,05                              | 0,04        | 0,06 | 0,04 | 0,06 |
| 0,04                              | 0,07        | 0,07 | 0,02 | 0,04 |
| 0,25                              | 0,06        | 0,08 | 0,03 | 0,04 |
| 0,45                              | 0,05        | 0,04 | 0,05 | 0,06 |
| 0,06                              | 0,04        | 0,04 | 0,04 | 0,07 |
| 0,04                              | 0,04        | 0,06 | 0,07 | 0,04 |
| 0,07                              | 0,05        | 0,06 | 0,06 | 0,07 |
| 0,08                              | 0,07        | 0,05 |      |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b>    | <b>5,61</b> |      |      |      |

Tabla 28. -

| <b>CÓRNEA N-15. PREOPERATORIO</b> |             |      |      |      |
|-----------------------------------|-------------|------|------|------|
| 2,01                              | 0,06        | 0,04 | 0,05 | 0,04 |
| 1,04                              | 0,07        | 0,05 | 0,04 | 0,06 |
| 1,65                              | 0,09        | 0,04 | 0,06 | 0,07 |
| 0,04                              | 0,07        | 0,04 | 0,03 | 0,06 |
| 0,05                              | 0,02        | 0,05 | 0,05 | 0,03 |
| 0,06                              | 0,08        | 0,06 | 0,06 | 0,04 |
| 0,04                              | 0,06        | 0,07 | 0,05 | 0,06 |
| 0,18                              | 0,05        | 0,06 | 0,06 | 0,05 |
| 0,61                              | 0,07        | 0,02 | 0,07 | 0,04 |
| 0,04                              | 0,05        | 0,03 | 0,05 |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b>    | <b>7,77</b> |      |      |      |

Tabla 29. -

| <b>CÓRNEA N-1. 1 mes post.</b> |             |      |      |      |
|--------------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,02                           | 0,5         | 0,01 | 0,02 | 0,04 |
| 0,03                           | 0,03        | 0,01 | 0,3  | 0,02 |
| 0,04                           | 0,04        | 0,06 | 0,02 | 0,05 |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b> | <b>1,19</b> |      |      |      |

Tabla 30. -

| <b>CÓRNEA N-2. 1 mes post.</b> |            |      |      |      |
|--------------------------------|------------|------|------|------|
| 0,08                           | 0,08       | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| 0,09                           | 0,07       | 0,04 | 0,01 | 0,01 |
| 0,07                           | 0,04       | 0,03 | 0,02 | 0,03 |
| 0,05                           | 0,06       | 0,04 | 0,02 |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b> | <b>0,8</b> |      |      |      |

Tabla 31. -

| <b>CÓRNEA N-3. 1 mes post.</b> |            |      |      |      |
|--------------------------------|------------|------|------|------|
| 0,11                           | 0,04       | 0,02 | 0,06 | 0,07 |
| 0,05                           | 0,06       | 0,03 | 0,04 | 0,04 |
| 0,03                           | 0,07       | 0,04 | 0,06 | 0,06 |
| 0,06                           | 0,06       | 0,02 | 0,04 | 0,05 |
| 0,04                           | 0,04       | 0,06 | 0,02 | 0,03 |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b> | <b>1,2</b> |      |      |      |

Tabla 32. -

| <b>CÓRNEA N-4. 1 mes post.</b> |             |      |      |      |
|--------------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,04                           | 0,07        | 0,05 | 0,08 | 0,04 |
| 0,08                           | 0,05        | 0,06 | 0,04 | 0,04 |
| 0,09                           | 0,04        | 0,04 | 0,05 | 0,07 |
| 0,06                           | 0,02        | 0,04 | 0,05 |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b> | <b>1,01</b> |      |      |      |

Tabla 33.-

| <b>CÓRNEA N-5. 1 mes post.</b> |             |      |      |      |
|--------------------------------|-------------|------|------|------|
| 1,11                           | 0,04        | 0,04 | 0,09 | 0,07 |
| 0,09                           | 0,06        | 0,05 | 0,02 | 0,05 |
| 0,05                           | 0,04        | 0,04 | 0,05 | 0,06 |
| 0,04                           | 0,08        | 0,06 | 0,04 | 0,04 |
| 0,04                           | 0,07        |      |      |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b> | <b>2,23</b> |      |      |      |

Tabla 34.-

| <b>CÓRNEA N-6. 1 mes post.</b> |             |      |      |      |
|--------------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,09                           | 0,02        | 0,01 | 0,02 | 0,03 |
| 0,1                            | 0,02        | 0,01 | 0,01 | 0,02 |
| 0,08                           | 0,02        | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| 0,07                           | 0,01        | 0,02 | 0,02 |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b> | <b>0,61</b> |      |      |      |

Tabla 35.-

| <b>CÓRNEA N-7. 1 mes post.</b> |             |      |      |      |
|--------------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,04                           | 0,06        | 0,04 | 0,02 | 0,01 |
| 0,04                           | 0,04        | 0,04 | 0,06 | 0,02 |
| 0,03                           | 0,01        | 0,06 | 0,07 |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b> | <b>0,54</b> |      |      |      |

Tabla 36.-

| <b>CÓRNEA N-8. 1 mes post.</b> |            |      |      |      |
|--------------------------------|------------|------|------|------|
| 0,04                           | 0,03       | 0,04 | 0,03 | 0,02 |
| 0,06                           | 0,02       | 0,05 | 0,04 | 0,04 |
| 0,04                           | 0,05       | 0,06 | 0,06 | 0,05 |
| 0,02                           | 0,04       | 0,05 | 0,05 | 0,02 |
| 0,01                           | 0,02       | 0,02 | 0,04 |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b> | <b>0,9</b> |      |      |      |

Tabla 37.-

| <b>CÓRNEA N-9. 1 mes post.</b> |            |      |      |      |
|--------------------------------|------------|------|------|------|
| 0,09                           | 0,06       | 0,04 | 0,06 | 0,04 |
| 0,12                           | 0,04       | 0,07 | 0,04 | 0,06 |
| 0,12                           | 0,05       | 0,08 | 0,07 | 0,07 |
| 0,08                           | 0,14       | 0,09 | 0,05 | 0,08 |
| 0,09                           | 0,08       | 0,08 |      |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b> | <b>1,7</b> |      |      |      |

Tabla 38.-



| <b>CÓRNEA N-10. 1 mes post.</b> |             |      |      |      |
|---------------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,14                            | 0,04        | 0,02 | 0,03 | 0,04 |
| 0,17                            | 0,03        | 0,02 | 0,05 | 0,05 |
| 0,21                            | 0,02        | 0,04 | 0,03 | 0,06 |
| 0,14                            | 0,05        | 0,02 | 0,02 | 0,04 |
| 0,15                            | 0,05        |      |      |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b>  | <b>1,42</b> |      |      |      |

Tabla 39. -

| <b>CÓRNEA N-11. 1 mes post.</b> |             |      |      |      |
|---------------------------------|-------------|------|------|------|
| 1,4                             | 0,05        | 0,05 | 0,04 | 0,05 |
| 1,6                             | 0,06        | 0,06 | 0,05 | 0,04 |
| 0,35                            | 0,02        | 0,04 | 0,06 | 0,02 |
| 0,36                            | 0,05        | 0,07 | 0,08 | 0,06 |
| 0,45                            | 0,04        | 0,08 | 0,04 | 0,04 |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b>  | <b>5,16</b> |      |      |      |

Tabla 40. -

| <b>CÓRNEA N-12. 1 mes post.</b> |             |      |      |      |
|---------------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,05                            | 0,02        | 0,02 | 0,04 | 0,03 |
| 0,04                            | 0,06        | 0,04 | 0,05 | 0,04 |
| 0,06                            | 0,01        | 0,04 | 0,06 | 0,05 |
| 0,02                            |             |      |      |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b>  | <b>0,63</b> |      |      |      |

Tabla 41. -

| <b>CÓRNEA N-13. 1 mes post.</b> |             |      |      |      |
|---------------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,14                            | 0,04        | 0,05 | 0,05 | 0,02 |
| 0,15                            | 0,02        | 0,04 | 0,08 | 0,04 |
| 0,11                            | 0,06        | 0,06 | 0,07 | 0,06 |
| 0,02                            | 0,05        | 0,07 | 0,06 | 0,06 |
| 0,04                            | 0,04        | 0,08 | 0,05 |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b>  | <b>1,46</b> |      |      |      |

Tabla 42. -

| <b>CÓRNEA N-14. 1 mes post.</b> |             |      |      |      |
|---------------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,07                            | 0,05        | 0,07 | 0,04 | 0,03 |
| 0,08                            | 0,04        | 0,04 | 0,06 | 0,01 |
| 0,09                            | 0,05        | 0,06 | 0,04 | 0,06 |
| 0,04                            | 0,05        | 0,05 | 0,05 |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b>  | <b>0,98</b> |      |      |      |

Tabla 43. -

| <b>CÓRNEA N-15. 1 mes post.</b> |            |      |      |      |
|---------------------------------|------------|------|------|------|
| 1,14                            | 0,06       | 0,06 | 0,03 | 0,04 |
| 2,25                            | 0,04       | 0,07 | 0,05 | 0,02 |
| 1,15                            | 0,06       | 0,04 | 0,03 | 0,02 |
| 0,92                            | 0,02       | 0,06 | 0,04 | 0,03 |
| 0,04                            | 0,07       | 0,05 | 0,02 | 0,04 |
| 0,05                            | 0,06       | 0,04 |      |      |
| <b>TOTAL EN mm<sup>2</sup></b>  | <b>6,5</b> |      |      |      |

Tabla 44. -

| CÓRNEA N-1. 12 meses post. |             |      |      |      |
|----------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,02                       | 0,01        | 0,02 | 0,03 | 0,01 |
| 0,03                       | 0,02        | 0,04 |      |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>   | <b>0,18</b> |      |      |      |

Tabla 45.-

| CÓRNEA N-2. 12 meses post. |             |      |      |      |
|----------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,04                       | 0,05        | 0,04 | 0,03 | 0,01 |
| 0,03                       | 0,02        | 0,02 | 0,01 |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>   | <b>0,25</b> |      |      |      |

Tabla 46.-

| CÓRNEA N-3. 12 meses post. |             |      |      |      |
|----------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,02                       | 0,05        | 0,02 | 0,03 | 0,02 |
| 0,01                       | 0,04        | 0,03 | 0,04 | 0,03 |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>   | <b>0,29</b> |      |      |      |

Tabla 47.-

| CÓRNEA N-4. 12 meses post. |             |      |      |      |
|----------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,05                       | 0,07        | 0,02 | 0,04 | 0,02 |
| 0,04                       | 0,04        | 0,02 | 0,03 | 0,05 |
| 0,02                       | 0,05        |      |      |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>   | <b>0,45</b> |      |      |      |

Tabla 48.-

| CÓRNEA N-5. 12 meses post.    |             |      |      |      |
|-------------------------------|-------------|------|------|------|
| 1,15                          | 0,08        | 0,04 | 0,09 | 0,04 |
| 1,15                          | 0,04        | 0,04 | 0,08 | 0,06 |
| 0,54                          | 0,09        | 0,05 | 0,07 | 0,04 |
| 1,65                          | 0,08        | 0,07 | 0,05 | 0,06 |
| 0,95                          | 0,07        |      |      |      |
| TOTAL EN $\mu$ M <sup>2</sup> | <b>6,49</b> |      |      |      |

Tabla 49.-

| CÓRNEA N-6. 12 meses post. |             |      |      |      |
|----------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,03                       | 0,03        | 0,01 | 0,02 | 0,01 |
| 0,04                       | 0,02        | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| 0,04                       |             |      |      |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>   | <b>0,23</b> |      |      |      |

Tabla 50.-

| CÓRNEA N-7. 12 meses post. |             |      |      |      |
|----------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,05                       | 0,02        | 0,03 | 0,04 | 0,02 |
| 0,04                       | 0,02        |      |      |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>   | <b>0,22</b> |      |      |      |

Tabla 51.-

| CÓRNEA N-8. 12 meses post. |             |      |      |      |
|----------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,05                       | 0,02        | 0,04 | 0,04 | 0,01 |
| 0,06                       | 0,01        | 0,01 | 0,05 | 0,02 |
| 0,04                       | 0,05        | 0,03 |      |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>   | <b>0,43</b> |      |      |      |

Tabla 52. -

| CÓRNEA N-9. 12 meses post. |             |      |      |      |
|----------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,05                       | 0,04        | 0,04 | 0,02 | 0,03 |
| 0,04                       | 0,07        | 0,04 | 0,04 | 0,04 |
| 0,02                       | 0,04        | 0,02 | 0,03 | 0,04 |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>   | <b>0,56</b> |      |      |      |

Tabla 53. -

| CÓRNEA N-10. 12 meses post. |             |      |      |      |
|-----------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,02                        | 0,05        | 0,04 | 0,06 | 0,02 |
| 0,04                        | 0,06        | 0,04 | 0,06 |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>    | <b>0,39</b> |      |      |      |

Tabla 54. -

| CÓRNEA N-11. 12 meses post. |             |      |      |      |
|-----------------------------|-------------|------|------|------|
| 1,05                        | 0,06        | 0,04 | 0,04 | 0,09 |
| 2,01                        | 0,08        | 0,07 | 0,05 | 0,04 |
| 0,65                        | 0,05        | 0,06 | 0,06 | 0,07 |
| 0,76                        | 0,04        | 0,08 | 0,07 | 0,06 |
| 0,85                        | 0,75        |      |      |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>    | <b>7,03</b> |      |      |      |

Tabla 55. -

| CÓRNEA N-12. 12 meses post. |             |      |      |      |
|-----------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,02                        | 0,05        | 0,01 | 0,02 | 0,05 |
| 0,04                        | 0,04        | 0,02 | 0,03 | 0,04 |
| 0,03                        | 0,01        | 0,05 | 0,04 |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>    | <b>0,45</b> |      |      |      |

Tabla 56. -

| CÓRNEA N-13. 12 meses post. |             |      |      |      |
|-----------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,02                        | 0,03        | 0,04 | 0,03 | 0,02 |
| 0,02                        | 0,02        | 0,02 | 0,02 | 0,03 |
| 0,01                        | 0,02        |      |      |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>    | <b>0,28</b> |      |      |      |

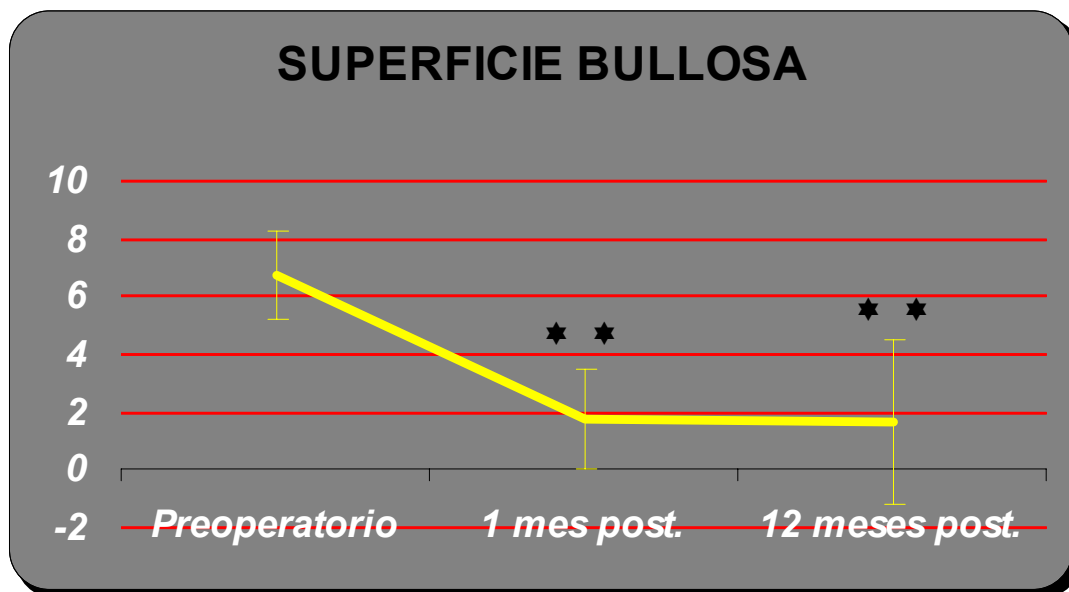
Tabla 57. -

| CÓRNEA N-14. 12 meses post. |             |      |      |      |
|-----------------------------|-------------|------|------|------|
| 0,01                        | 0,05        | 0,03 | 0,02 | 0,04 |
| 0,02                        | 0,04        | 0,02 |      |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>    | <b>0,23</b> |      |      |      |

Tabla 58. -

| CÓRNEA N-15. 12 meses post. |             |      |      |      |
|-----------------------------|-------------|------|------|------|
| 1,05                        | 0,09        | 0,54 | 0,07 | 0,08 |
| 1,23                        | 0,45        | 0,09 | 0,25 | 0,09 |
| 0,98                        | 0,08        | 0,75 | 0,14 | 0,09 |
| 0,78                        | 0,05        | 0,05 | 0,07 | 0,07 |
| 0,45                        | 0,42        | 0,02 |      |      |
| TOTAL EN mm <sup>2</sup>    | <b>7,89</b> |      |      |      |

Tabla 59. -



**Gráfica 1.-** Representa la media de la superficie corneal ocupada por bullas epiteliales expresada en mm<sup>2</sup> y para cada uno de los tres tiempos del estudio en que se realizaron las mediciones. Existe una disminución estadísticamente significativa en cuanto a la superficie corneal ocupada por bullas entre el preoperatorio y al mes y doce meses tras realizadas las micropunciones estromales ( $P < 0.001$ ;  $P < 0.001$ ). No existen diferencias en el estudio corneal al comparar los resultados al mes y doce meses tras el tratamiento ( $p = 0.86$ ).

**CUESTIONARIO DEL DOLOR**

A cada uno de los pacientes incluidos en este estudio se les realizó un cuestionario al objeto de cuantificar determinadas sensaciones subjetivas producidas por su patología bullosa y evaluar su evolución en el tiempo tras el tratamiento con las micropunciones estromales. Los cuestionarios y las contestaciones de cada paciente aparecen en las tablas 60.-, a 104.-, en ellos se recogen datos relativos al dolor percibido por el paciente, tanto en cuanto a su intensidad, como a la duración a lo largo de la semana, así mismo se evaluaron percepciones como la sensación de cuerpo extraño y la fotofobia inducida por las bullas. También se valoró el requerimiento de tratamiento analgésico por parte del paciente y la presencia de episodios de insomnio inducidos por la aparición de dolor nocturno secundario a la queratopatía.

Los resultados del cuestionario a los pacientes se muestran desglosados en las 45 tablas pertenecientes a los 45 pacientes de nuestro estudio.

| PACIENTE-1            |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          |           | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         |          | +         |            |            |
|                       | Intenso          | +       | +        |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          |           | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         | +        | +         |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana | +       |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | +         | -          | -          |
| <b>FOTOFobia</b>      |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | +       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 60.-

| PACIENTE-2            |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         |          |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFobia</b>      |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 61.-

| PACIENTE-3            |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         |          |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
|                       | > 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFobia</b>      |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 62.-

| PACIENTE-4            |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFobia</b>      |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 63.-

| PACIENTE-.5           |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         |          |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFobia</b>      |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 64.-

| PACIENTE-.6           |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFobia</b>      |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 65.-

| PACIENTE-.7           |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          |           | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         | +        | +         |            |            |
|                       | Intenso          | +       |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          |           | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         | +        | +         |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana | +       |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | +         | -          | -          |
| <b>FOTOFobia</b>      |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | +       | +        | -         | -          | -          |

Tabla 66.-

| PACIENTE-.8           |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFobia</b>      |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 67.-



| PACIENTE-.9           |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          |           |            |            |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       |                  |         |          |           |            |            |
| <b>DURACION</b>       | No               |         |          |           |            |            |
|                       | < 3 horas/semana |         |          | +         | +          | +          |
|                       | ≥ 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       |                  |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> | +                | +       | +        | +         | +          |            |
| <b>FOTOFOBIA</b>      | +                | +       | +        | +         | +          |            |
| <b>ANALGESICOS</b>    | +                | +       | -        | -         | -          |            |
| <b>INSOMNIO</b>       | +                | +       | -        | -         | -          |            |

Tabla 68.-

| PACIENTE-.10          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          |           | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         | +        | +         |            |            |
|                       | Intenso          | +       |          |           |            |            |
|                       |                  |         |          |           |            |            |
| <b>DURACION</b>       | No               |         |          |           | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         |          | +         |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       |                  |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> | +                | +       | +        | -         | -          |            |
| <b>FOTOFOBIA</b>      | +                | +       | +        | -         | -          |            |
| <b>ANALGESICOS</b>    | +                | +       | -        | -         | -          |            |
| <b>INSOMNIO</b>       | +                | +       | -        | -         | -          |            |

Tabla 69.-

| PACIENTE-.11          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       |                  |         |          |           |            |            |
| <b>DURACION</b>       | No               |         |          | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
|                       |                  |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> | +                | +       | -        | -         | -          |            |
| <b>FOTOFOBIA</b>      | +                | +       | -        | -         | -          |            |
| <b>ANALGESICOS</b>    | -                | -       | -        | -         | -          |            |
| <b>INSOMNIO</b>       | -                | -       | -        | -         | -          |            |

Tabla 70.-

| PACIENTE-.12          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          |           | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         |          | +         |            |            |
|                       | Intenso          | +       | +        |           |            |            |
|                       |                  |         |          |           |            |            |
| <b>DURACION</b>       | No               |         |          |           | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         |          | +         |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       |                  |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> | +                | +       | +        | -         | -          |            |
| <b>FOTOFOBIA</b>      | +                | +       | -        | -         | -          |            |
| <b>ANALGESICOS</b>    | +                | +       | -        | -         | -          |            |
| <b>INSOMNIO</b>       | +                | +       | -        | -         | -          |            |

Tabla 71.-

| PACIENTE-.13          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          |           |            |            |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          |           |            |            |
|                       | < 3 horas/semana | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | +         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 72.-

| PACIENTE-.14          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 73.-

| PACIENTE-.15          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          |           |            |            |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          |           |            |            |
|                       | < 3 horas/semana |         | +        | +         | +          | +          |
|                       | ≥ 3 horas/semana | +       |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | +         | +          | +          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 74.-

| PACIENTE-.16          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         |          |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 75.-

| PACIENTE-.17          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
|                       |                  |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFobia</b>      |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 76.-

| PACIENTE-.18          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         |          |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
|                       |                  |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFobia</b>      |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 77.-

| PACIENTE-.19          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         |          |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
|                       |                  |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFobia</b>      |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 78.-

| PACIENTE-.20          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
|                       |                  |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFobia</b>      |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 79.-

| PACIENTE-.21 |                       | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|--------------|-----------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b> |                       |         |          |           |            |            |
|              | <b>SEVERIDAD</b>      |         |          |           |            |            |
|              | Sin dolor             |         |          | +         | +          | +          |
|              | Medio-moderado        | +       | +        |           |            |            |
|              | Intenso               |         |          |           |            |            |
|              | <b>DURACION</b>       |         |          |           |            |            |
|              | No                    |         |          | +         | +          | +          |
|              | < 3 horas/semana      | +       | +        |           |            |            |
|              | ≥ 3 horas/semana      |         |          |           |            |            |
|              |                       |         |          |           |            |            |
|              | <b>SENSACION C.E.</b> | +       | -        | -         | -          | -          |
|              | <b>FOTOFobia</b>      | +       | -        | -         | -          | -          |
|              | <b>ANALGESICOS</b>    | -       | -        | -         | -          | -          |
|              | <b>INSOMNIO</b>       | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 80.-

| PACIENTE-.22 |                       | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|--------------|-----------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b> |                       |         |          |           |            |            |
|              | <b>SEVERIDAD</b>      |         |          |           |            |            |
|              | Sin dolor             |         |          | +         | +          | +          |
|              | Medio-moderado        | +       | +        |           |            |            |
|              | Intenso               |         |          |           |            |            |
|              | <b>DURACION</b>       |         |          |           |            |            |
|              | No                    |         |          | +         | +          | +          |
|              | < 3 horas/semana      | +       | +        |           |            |            |
|              | ≥ 3 horas/semana      |         |          |           |            |            |
|              |                       |         |          |           |            |            |
|              | <b>SENSACION C.E.</b> | +       | +        | -         | -          | -          |
|              | <b>FOTOFobia</b>      | +       | +        | -         | -          | -          |
|              | <b>ANALGESICOS</b>    | -       | -        | -         | -          | -          |
|              | <b>INSOMNIO</b>       | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 81.-

| PACIENTE-.23 |                       | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|--------------|-----------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b> |                       |         |          |           |            |            |
|              | <b>SEVERIDAD</b>      |         |          |           |            |            |
|              | Sin dolor             |         |          | +         | +          | +          |
|              | Medio-moderado        | +       | +        |           |            |            |
|              | Intenso               |         |          |           |            |            |
|              | <b>DURACION</b>       |         |          |           |            |            |
|              | No                    |         |          | +         | +          | +          |
|              | < 3 horas/semana      | +       | +        |           |            |            |
|              | ≥ 3 horas/semana      |         |          |           |            |            |
|              |                       |         |          |           |            |            |
|              | <b>SENSACION C.E.</b> | +       | -        | -         | -          | -          |
|              | <b>FOTOFobia</b>      | +       | -        | -         | -          | -          |
|              | <b>ANALGESICOS</b>    | -       | -        | -         | -          | -          |
|              | <b>INSOMNIO</b>       | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 82.-

| PACIENTE-.24 |                       | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|--------------|-----------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b> |                       |         |          |           |            |            |
|              | <b>SEVERIDAD</b>      |         |          |           |            |            |
|              | Sin dolor             |         |          | +         | +          | +          |
|              | Medio-moderado        | +       | +        |           |            |            |
|              | Intenso               |         |          |           |            |            |
|              | <b>DURACION</b>       |         |          |           |            |            |
|              | No                    |         |          | +         | +          | +          |
|              | < 3 horas/semana      | +       | +        |           |            |            |
|              | ≥ 3 horas/semana      |         |          |           |            |            |
|              |                       |         |          |           |            |            |
|              | <b>SENSACION C.E.</b> | +       | +        | -         | -          | -          |
|              | <b>FOTOFobia</b>      | +       | +        | -         | -          | -          |
|              | <b>ANALGESICOS</b>    | -       | -        | -         | -          | -          |
|              | <b>INSOMNIO</b>       | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 83.-

| PACIENTE-.25          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 84.-

| PACIENTE-.26          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          |           | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         | +        | +         |            |            |
|                       | Intenso          | +       |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          |           | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         |          | +         |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | +         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | +       | +        | -         | -          | -          |

Tabla 85.-

| PACIENTE-.27          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 86.-

| PACIENTE-.28          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         |          |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 87.-

| PACIENTE-.29          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 88.-

| PACIENTE-.30          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         |          |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 89.-

| PACIENTE-.31          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 90.-

| PACIENTE-.32          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          |           |            |            |
|                       | Medio-moderado   |         |          |           | +          | +          |
|                       | Intenso          | +       | +        | +         |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          |           |            |            |
|                       | < 3 horas/semana |         |          |           | +          | +          |
|                       | ≥ 3 horas/semana | +       | +        | +         |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | +         | +          | +          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | +        | +         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | +       | +        | +         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | +       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 91.-

| PACIENTE-.33          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          |           | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         | +        | +         |            |            |
|                       | Intenso          | +       |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          |           | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         |          | +         |            |            |
| ≥ 3 horas/semana      | +                | +       |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | +         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | +       | +        | -         | -          | -          |

Tabla 92.-

| PACIENTE-.34          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          | +       |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| ≥ 3 horas/semana      | +                | +       |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | +         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | +       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 93.-

| PACIENTE-.35          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          | +       |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| ≥ 3 horas/semana      | +                | +       |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | +       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 94.-

| PACIENTE-.36          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         | +        | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       |          |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         | +        | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| ≥ 3 horas/semana      | +                |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 95.-

| PACIENTE-.37          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         |          |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               | +       | +        | +         | +          | +          |
| < 3 horas/semana      |                  |         |          |           |            |            |
| ≥ 3 horas/semana      |                  |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 96.-

| PACIENTE-.38          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
| < 3 horas/semana      | +                | +       |          |           |            |            |
| ≥ 3 horas/semana      |                  |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 97.-

| PACIENTE-.39          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
| < 3 horas/semana      | +                | +       |          |           |            |            |
| ≥ 3 horas/semana      |                  |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 98.-

| PACIENTE-.40          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         | +        | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       |          |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         | +        | +         | +          | +          |
| < 3 horas/semana      | +                |         |          |           |            |            |
| ≥ 3 horas/semana      |                  |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 99.-



| PACIENTE-.41          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 100.-

| PACIENTE-.42          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 101.-

| PACIENTE-.43          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |         |          |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               | +       | +        | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | -        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 102.-

| PACIENTE-.44          |                  | PRE-TTO | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|---------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |         |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |         |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        |         |          | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   | +       | +        |           |            |            |
|                       | Intenso          |         |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |         |          |           |            |            |
|                       | No               |         |          | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana | +       | +        |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |         |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> |                  | +       | +        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    |                  | -       | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       |                  | -       | -        | -         | -          | -          |

Tabla 103.-

| PACIENTE-.45          | PRE-TTO          | 1 SEMANA | 4 SEMANAS | 12 SEMANAS | 24 SEMANAS |
|-----------------------|------------------|----------|-----------|------------|------------|
| <b>DOLOR</b>          |                  |          |           |            |            |
|                       | <b>SEVERIDAD</b> |          |           |            |            |
|                       | Sin dolor        | +        | +         | +          | +          |
|                       | Medio-moderado   |          |           |            |            |
|                       | Intenso          |          |           |            |            |
|                       | <b>DURACION</b>  |          |           |            |            |
|                       | No               | +        | +         | +          | +          |
|                       | < 3 horas/semana |          |           |            |            |
|                       | ≥ 3 horas/semana |          |           |            |            |
|                       |                  |          |           |            |            |
| <b>SENSACION C.E.</b> | +                | -        | -         | -          | -          |
| <b>FOTOFOBIA</b>      | -                | -        | -         | -          | -          |
| <b>ANALGESICOS</b>    | -                | -        | -         | -          | -          |
| <b>INSOMNIO</b>       | -                | -        | -         | -          | -          |

Tabla 104.-

En lo referente a la **severidad del dolor** los pacientes calificaron su dolor previo al tratamiento:

- Sin dolor: 12 pacientes.
- Dolor moderado: 24 pacientes.
- Dolor intenso: 9 pacientes.

Una semana posterior al tratamiento:

- Sin dolor: 14 pacientes.
- Dolor moderado: 28 pacientes.
- Dolor intenso: 3 pacientes.

Cuatro semanas tras la micropunción estromal anterior:

- Sin dolor: 36 pacientes.
- Dolor moderado: 8 pacientes.
- Dolor intenso: 1 paciente.

Doce semanas tras el tratamiento:

- Sin dolor: 38 pacientes.
- Dolor moderado: 7 pacientes.
- Dolor intenso: 0 pacientes.

Veinticuatro semanas tras el tratamiento:

- Sin dolor: 38 pacientes.
- Dolor moderado: 7 pacientes.
- Dolor intenso: 0 pacientes.

En el apartado de la **duración del dolor**, los pacientes antes del tratamiento consideraban :

- Sin dolor: 12 pacientes.
- Duración del dolor < 3 horas a la semana: 21 pacientes.
- Duración del dolor  $\geq$  3 horas a la semana: 12 pacientes.

Una semana posterior al tratamiento:

- Sin dolor: 14 pacientes.
- Duración del dolor < 3 horas a la semana: 25 pacientes.
- Duración del dolor  $\geq$  3 horas a la semana: 6 pacientes.

Cuatro semanas tras la micropunción estromal anterior:

- Sin dolor: 36 pacientes.
- Duración del dolor < 3 horas a la semana: 8 pacientes.
- Duración del dolor  $\geq$  3 horas a la semana: 1 pacientes.

Doce semanas después del tratamiento:

- Sin dolor: 38 pacientes.
- Duración del dolor < 3 horas a la semana: 7 pacientes.
- Duración del dolor  $\geq$  3 horas a la semana: 0 pacientes.

Veinticuatro semanas tras la micropunción estromal anterior:

- Sin dolor: 38 pacientes.
- Duración del dolor < 3 horas a la semana: 7 pacientes.
- Duración del dolor  $\geq$  3 horas a la semana: 0 pacientes.

En cuanto a la **sensación de cuerpo extraño** los pacientes referían previo al tratamiento:

- Sensación de cuerpo extraño: 45 pacientes
- No sensación de cuerpo extraño: 0 pacientes.

Una semana posterior al tratamiento:

- Sensación de cuerpo extraño: 30 pacientes.
- No sensación de cuerpo extraño: 15 pacientes.

Cuatro semanas después del tratamiento:

- Sensación de cuerpo extraño: 11 pacientes.
- No sensación de cuerpo extraño: 34 pacientes.

Doce semanas después de la micropuntura:

- Sensación de cuerpo extraño: 3 pacientes.
- No sensación de cuerpo extraño: 42 pacientes.

Veinticuatro semanas después del tratamiento:

- Sensación de cuerpo extraño: 3 pacientes.
- No sensación de cuerpo extraño: 42 pacientes.

La **fotofobia** o malestar ocasionado por la luz era previo al tratamiento según los pacientes:

- Con fotofobia: 33 pacientes.
- Sin fotofobia: 12 pacientes.

Una semana después del tratamiento:

- Con fotofobia: 21 pacientes.
- Sin fotofobia: 24 pacientes.

Cuatro semanas después del tratamiento:

- Con fotofobia: 3 pacientes.
- Sin fotofobia: 42 pacientes.

Doce semanas tras la micropuntura:

- Con fotofobia: 1 paciente.
- Sin fotofobia: 44 pacientes.

Veinticuatro semanas después de la micropuntura:

- Con fotofobia: 1 paciente.
- Sin fotofobia: 44 pacientes.

En cuanto a la necesidad de **analgésicos** previa al tratamiento:

- Toman analgésicos: 14 pacientes.
- No toman analgésicos: 31 pacientes.

Una semana tras el tratamiento:

- Toman analgésicos: 10 pacientes.
- No toman analgésicos: 35 pacientes.

Cuatro semanas después de la micropuntura:

- Toman analgésicos: 1 pacientes.
- No toman analgésicos: 44 pacientes.

Doce semanas tras el tratamiento:

- Toman analgésicos: 0 pacientes.
- No toman analgésicos: 45 pacientes.

Veinticuatro semanas tras el tratamiento:

- Toman analgésicos: 0 pacientes.
- No toman analgésicos: 45 pacientes.

Se les preguntó a los pacientes acerca de si la queratopatía bullosa les producía **insomnio** o frecuentes despertares durante la noche debido al dolor. Previo al tratamiento los pacientes:

- Tenían insomnio: 10 pacientes.
- No tenían insomnio: 35 pacientes.

Una semana tras el tratamiento los pacientes:

- Tenían insomnio: 6 pacientes.
- No tenían insomnio: 39 pacientes.

Cuatro semanas después de la micropuntura los pacientes:

- Tenían insomnio: 0 pacientes.
- No tenían insomnio: 45 pacientes.

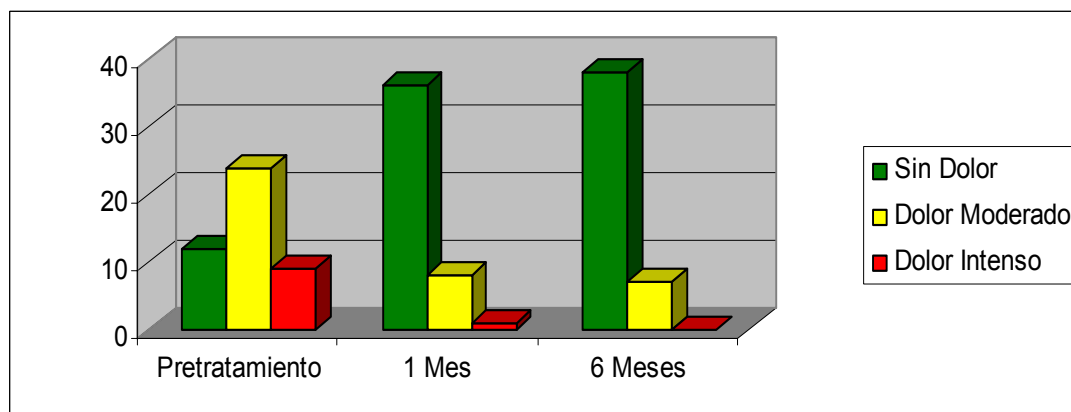
Doce semanas después del tratamiento los pacientes:

- Tenían insomnio: 0 pacientes.
- No tenían insomnio: 45 pacientes.

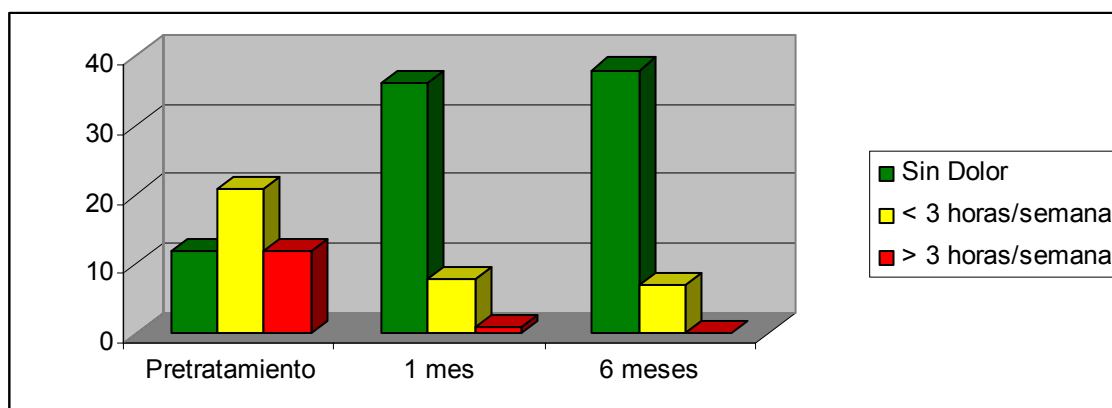
Veinticuatro semanas tras la micropuntura los pacientes:

- Tenían insomnio: 0 pacientes.
- No tenían insomnio: 45 pacientes.

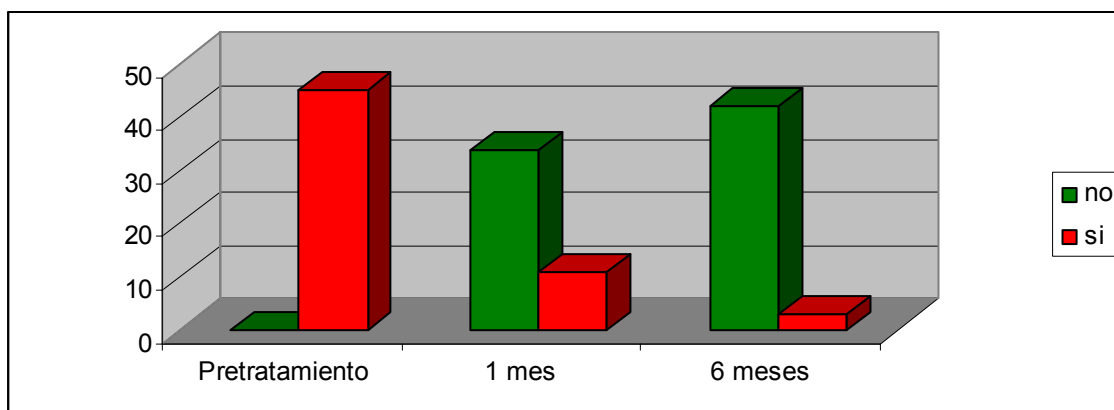
Para una mejor comprensión de los datos obtenidos, se muestran en las gráficas 2.- a 7.-, los resultados por grupos de cada una de las cuestiones analizadas. Globalmente podemos concluir que tras la realización de la micropunción, mejoraron todos los parámetros estudiados de una manera estadísticamente significativa.



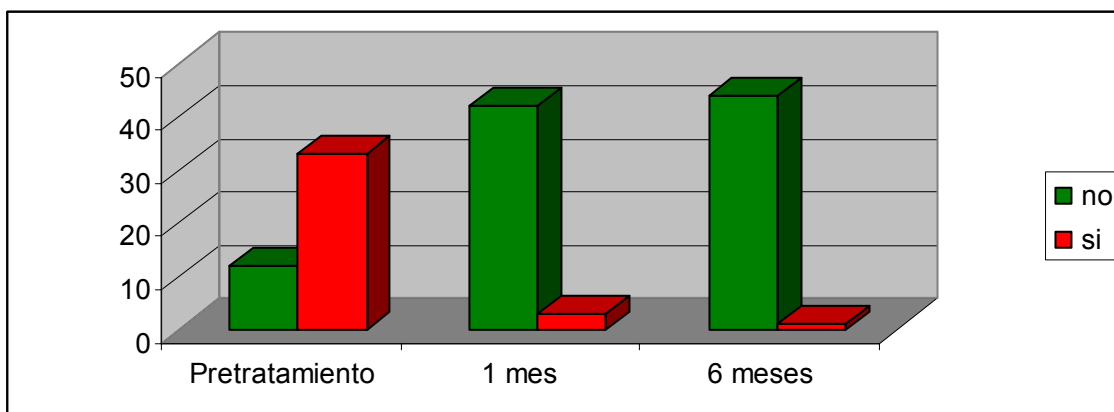
**Gráfica 2.-** Representa la distribución del número de pacientes por grupo, según su **percepción del dolor** y a lo largo del estudio. En el gráfico se aprecia una clara tendencia a la agrupación de los pacientes en el grupo de los que no perciben dolor, tanto al mes como a los 6 meses de realizarse las micropunciones. Existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la distribución de los pacientes antes del tratamiento al compararlo con los resultados obtenidos posteriormente (Wilcoxon test  $P < 0.001$ ).



**Gráfica 3.-** Representa la distribución del número de pacientes por grupo, en cuanto a la **duración de la percepción del dolor**. En el gráfico se aprecia una clara tendencia a la agrupación de los pacientes en el grupo de los que no perciben dolor, al compararlo con los que lo perciben más o menos de tres horas semanales. Existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la distribución de los pacientes antes del tratamiento al compararlo con los resultados obtenidos posteriormente (Wilcoxon test  $P < 0.001$ ).

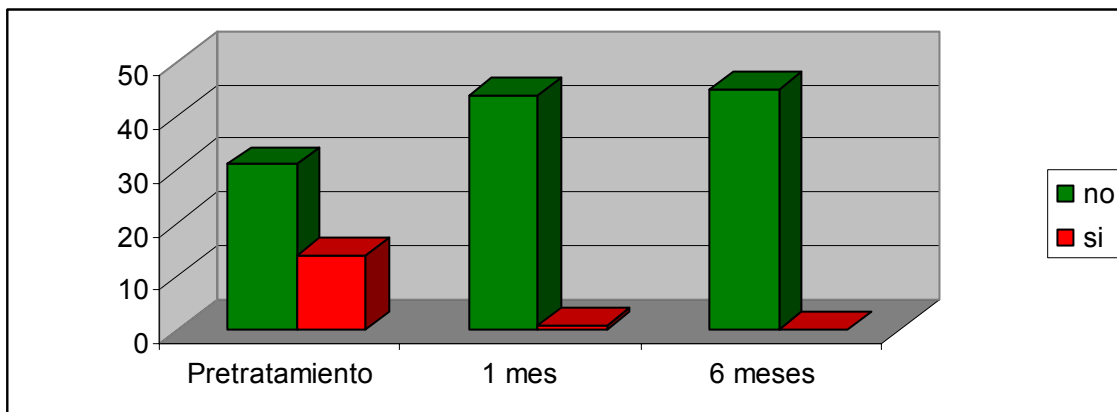


**Gráfica 4.** - Representa la distribución del número de pacientes por grupo, según su percepción en cuanto a la **sensación de cuerpo extraño** inducida por su queratopatía bullosa. En el gráfico se aprecia una clara tendencia a la agrupación de los pacientes en el grupo de los que no perciben sensación de cuerpo extraño, al compararlo con los que si la perciben. Existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la distribución de los pacientes antes del tratamiento al compararlo con los resultados obtenidos posteriormente (McNemar test  $P < 0.001$ ).

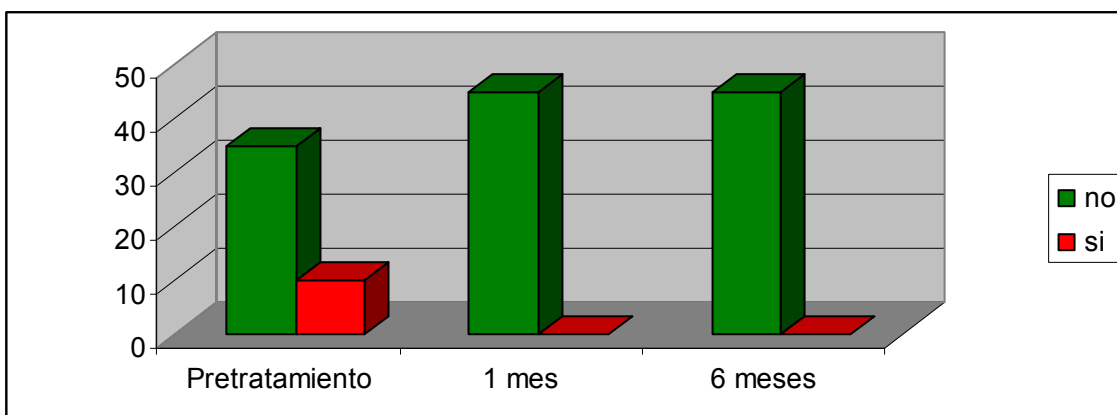


**Gráfica 5.** - Representa la distribución del número de pacientes por grupo, según su percepción en cuanto a la **fotofobia**, secundaria a la alteración epitelial corneal. En el gráfico se aprecia una clara tendencia a la agrupación de los pacientes en el grupo de los que no perciben fotofobia, al compararlo con los que si la perciben. Existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la distribución de los pacientes antes del tratamiento al compararlo con los resultados obtenidos posteriormente (McNemar test  $P < 0.001$ ).





**Gráfica 6.-** Representa la distribución del número de pacientes por grupo, según su **requerimiento o no de analgésicos** para tratar el dolor producido por las bullas. En el gráfico se aprecia una clara tendencia a la agrupación de los pacientes en el grupo de los que no precisan consumir analgésicos, al compararlo con los que sí. Existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la distribución de los pacientes antes del tratamiento al compararlo con los resultados obtenidos posteriormente (McNemar test  $P < 0.001$ ).



**Gráfica 7.-** Representa la distribución del número de pacientes por grupos, según si referían episodios de **insomnio** producido por dolor corneal. En el gráfico se aprecia una clara tendencia a la agrupación de los pacientes en el grupo de los que no padecen insomnio, al compararlo con los que sí. Existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la distribución de los pacientes antes del tratamiento al compararlo con los resultados obtenidos posteriormente (McNemar test  $P < 0.001$ ).

**PAQUIMETRIA**

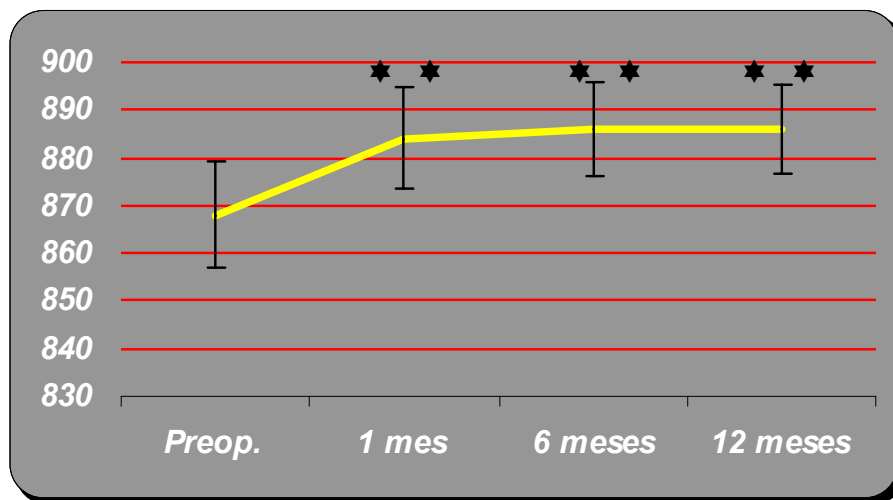
En el estudio de la paquimetría corneal comprobamos un engrosamiento estadísticamente significativo entre la paquimetría inicial y la que presentaban las córneas tras el tratamiento.

La paquimetría previa media preoperatoria era de 868.65 +/- 11.07 µm, un mes tras la realización de la micropuntura se incremento hasta un valor de 884.55 +/- 10.6 µm (T student para datos apareados, p<0.001). El aumento en la medida realizada a los seis meses, aunque menor, se sigue mostrando estadísticamente significativo, 885.5 +/- 9.7 µm (T student para datos apareados, p<0.001). El resultado de la paquimetría media al año es de 886.425 +/- 9.5 µm (T student para datos apareados, p<0.001).

A continuación, en la tabla 105.- se muestran los resultados de las paquimetrías de los pacientes antes del tratamiento, así como al mes, a los seis meses y al año de realizada la micropunción. Posteriormente, en la gráfica 8.- representamos gráficamente las medias de los grosores corneales a lo largo del estudio.

| Paciente | Paq. Preop    | Paq. 1 mes   | Paq. 6 meses | Paq. 12 meses |
|----------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| 1        | 560           | 566          | 570          | 569           |
| 2        | 558           | 569          | 568          | 570           |
| 3        | 562           | 572          | 574          | 570           |
| 4        | 567           | 575          | 575          | 578           |
| 5        | 573           | 589          | 586          | 585           |
| 6        | 870           | 890          | 895          | 893           |
| 7        | 871           | 888          | 891          | 890           |
| 8        | 865           | 866          | 876          | 878           |
| 9        | 875           | 887          | 894          | 893           |
| 10       | 862           | 873          | 875          | 875           |
| 11       | 848           | 875          | 880          | 878           |
| 12       | 882           | 911          | 898          | 904           |
| 13       | 870           | 896          | 897          | 899           |
| 14       | 855           | 871          | 875          | 879           |
| 15       | 866           | 883          | 885          | 887           |
| 16       | 875           | 884          | 878          | 881           |
| 17       | 864           | 881          | 885          | 881           |
| 18       | 857           | 887          | 890          | 889           |
| 19       | 863           | 876          | 880          | 886           |
| 20       | 864           | 883          | 885          | 885           |
| 21       | 889           | 896          | 898          | 903           |
| 22       | 887           | 902          | 905          | 903           |
| 23       | 858           | 875          | 882          | 883           |
| 24       | 868           | 879          | 882          | 879           |
| 25       | 862           | 874          | 878          | 878           |
| 26       | 885           | 894          | 891          | 895           |
| 27       | 878           | 889          | 885          | 883           |
| 28       | 867           | 875          | 877          | 878           |
| 29       | 851           | 874          | 873          | 879           |
| 30       | 882           | 898          | 897          | 903           |
| 31       | 856           | 879          | 871          | 880           |
| 32       | 874           | 885          | 889          | 891           |
| 33       | 866           | 881          | 880          | 885           |
| 34       | 877           | 894          | 896          | 899           |
| 35       | 881           | 893          | 894          | 897           |
| 36       | 875           | 886          | 879          | 877           |
| 37       | 853           | 871          | 865          | 867           |
| 38       | 891           | 913          | 905          | 903           |
| 39       | 866           | 876          | 872          | 876           |
| 40       | 865           | 881          | 884          | 882           |
| 41       | 874           | 889          | 891          | 890           |
| 42       | 882           | 891          | 895          | 890           |
| 43       | 854           | 872          | 889          | 882           |
| 44       | 867           | 879          | 875          | 876           |
| 45       | 851           | 885          | 883          | 880           |
| M+/-dt.  | 868,6+/-11,17 | 884,5+/-10,6 | 885,5+/-9,7  | 886,4+/-9,5   |

**Tabla 105.-**



**Gráfica 8.-** Representa la media de las paquimetrías antes del tratamiento, al mes, a los 6 meses y al año de realizadas las micropunciones, apreciándose un engrosamiento corneal secundario al tratamiento quirúrgico. En todos los casos existe una diferencia estadísticamente significativa entre el resultado mostrado preoperatoriamente y en cada momento del estudio (T de student para datos apareados,  $p < 0.001$ ).

**ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO**

**ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO DE  
LOS BOTONES CORNEALES CON  
MICROPUNCIÓN ESTROMAL ANTERIOR**

Se realizaron un total de 19 trasplantes corneales en 19 ojos de 19 pacientes tras la micropunción estromal anterior. Los datos de los pacientes se muestran en la tabla 106.

En la totalidad de las muestras obtenidas tras su procesamiento (mediante inclusión en parafina, corte y posterior tinción), fue posible identificar las cinco capas de la córnea. El epitelio no se desprendió durante la queratoplastia penetrante, ni en el procesamiento del botón corneal.

El epitelio se apreciaba en todas las preparaciones aunque el grado de adhesión del epitelio al estroma era variable. En 13 botones corneales ( 68%) encontramos una adhesión muy firme del epitelio al estroma, mientras que en 6 ( 31.5%) encontramos adherido el epitelio al estroma únicamente en las zonas de la micropunción ( adhesión parcheada). En 5 botones corneales ( 26%) encontramos tejido fibroso subepitelial extenso formado por fibroblastos y tejido fibroso amplio, no se observaron vasos. En 14 preparaciones (73.6%) encontramos fibrosis subepitelial localizada únicamente en la zona de la micropunción.

No observamos vascularización en ningún botón corneal.

| PACIENTE | EDAD Y SEXO | DIAGNOSTICO | PAT. OCUL.      | T. QB    | TRANSPLANTE | A.P fibrosis subepitelial | A.P adhesión |
|----------|-------------|-------------|-----------------|----------|-------------|---------------------------|--------------|
| 4        | M.D.G 51a M | QBP         | MIOPIA MAG.     | 24 MESES | SI          | Extensa                   | Firme        |
| 5        | E.R.M 67a V | QBP         |                 | 12 MESES | SI          | Localizada                | Parcheada    |
| 6        | D.D.M 66a M | D.E.FUCHS   | Pseudofaco      | 24 MESES | SI          | Extensa                   | Firme        |
| 7        | J.A.C 77a V | QBP         |                 | 36 MESES | SI          | Localizada                | Parcheada    |
| 14       | F.P.G 73a V | QBP         |                 | 48 MESES | SI          | Localizada                | Firme        |
| 15       | A.P.G 59a M | QBP         | LIO C. ANT      | 7 MESES  | SI          | Localizada                | Firme        |
| 17       | V.G.P 68a V | QBP         |                 | 24 MESES | SI          | Extensa                   | Parcheada    |
| 18       | D.M.M 70a M | D.E.FUCHS   | Fáquico         | 11 MESES | SI          | Localizada                | Firme        |
| 19       | U.C.C 83a M | QBP         |                 | 34 MESES | SI          | Localizada                | Firme        |
| 22       | A.U.G 42a V | QB FORCEPS  |                 | 48 MESES | SI          | Localizada                | Firme        |
| 26       | R.M.V 72a M | QBP         |                 | 7 MESES  | SI          | Localizada                | Firme        |
| 27       | J.S.B 61a V | QBP         |                 | 35 MESES | SI          | Extensa                   | Parcheada    |
| 29       | C.B.S 74a M | QBP         |                 | 19 MESES | SI          | Localizada                | Firme        |
| 32       | A.A.S 54a V | QBP         | LIO C.ANT       | 17 MESES | SI          | Localizada                | Firme        |
| 33       | L.P.S 69a V | QBP         |                 | 25 MESES | SI          | Extensa                   | Firme        |
| 35       | A.B.L 20a M | QBP         | Cat. Congen.    | 18 MESES | SI          | Localizada                | Firme        |
| 37       | M.I.S 76a M | QBP         |                 | 24 MESES | SI          | Localizada                | Parcheada    |
| 41       | M.F.G 67a M | QBP         |                 | 12 MESES | SI          | Localizada                | Firme        |
| 44       | R.M.C 65a V | QBP         | Rech trasplante | 11 MESES | SI          | Localizada                | Parcheada    |

Tabla. 106 Resumen de los hallazgos.

DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS EN LAS DIFERENTES CAPAS DE LA CORNEA Y EN LA MICROPUNCIÓN.

1. EPITELIO

El epitelio está adelgazado, el número de capas celulares que hallamos en las preparaciones es de 3 ó 4. Es posible identificar vacuolas intracelulares como manifestación del edema epitelial.

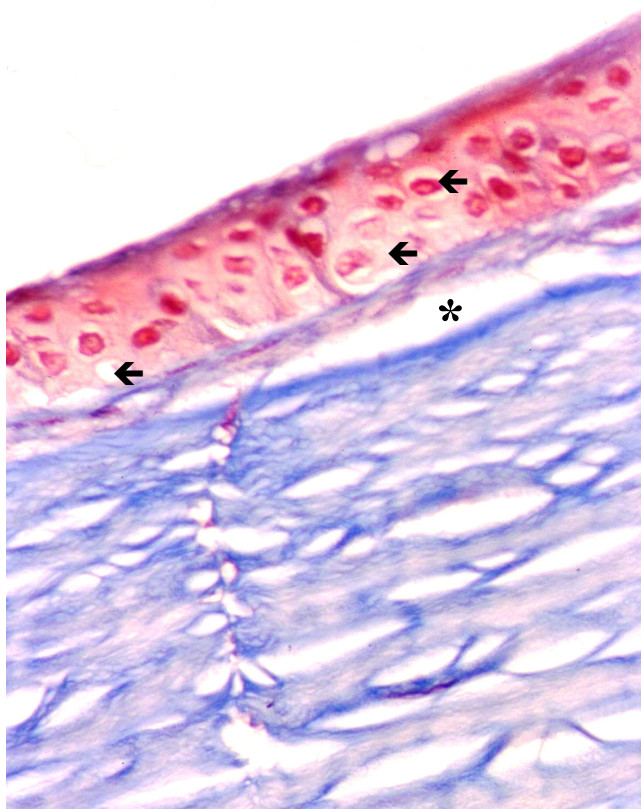


Fig. 64 Las flechas señalan las vacuolas características del edema epitelial. El asterisco señala la bulla. (Tricrómico 400X).

En esta figura observamos una bulla subepitelial limitada en su parte superior por el epitelio, la membrana basal y la fibrosis subepitelial y en la parte inferior se halla la membrana de Bowman, el estroma y una micropunción.



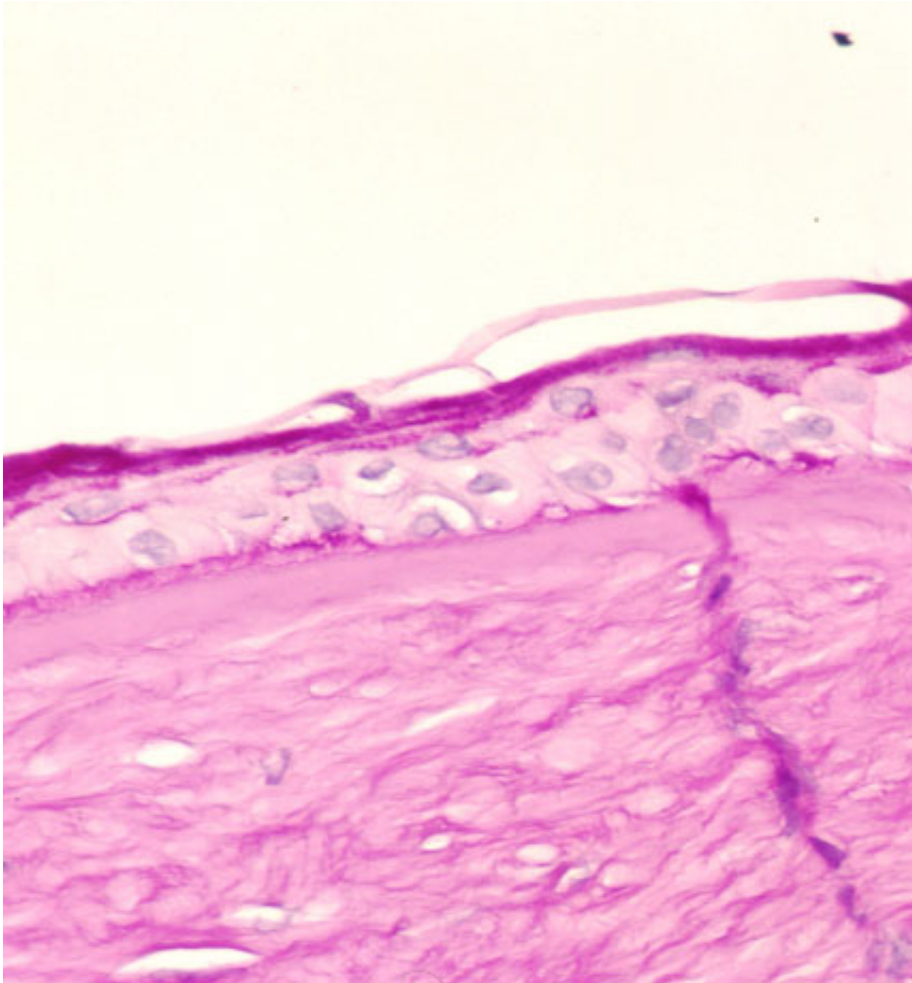


Fig. 65. Atrofia epitelial. El número de hileras de células epiteliales se encuentra por debajo de tres. PAS 400 X.

## **2. ESTROMA**

El estroma aparece más compacto con una disminución de los espacios habituales entre las lamelas de colágeno ( artefactos) que se producen al incluir la pieza en parafina. Este hallazgo no es relevante para el diagnóstico anatomopatológico del edema corneal. La presencia de estos espacios puede variar en número de unas preparaciones a otras según el grado de edema corneal.( Fig. 66 y 67).

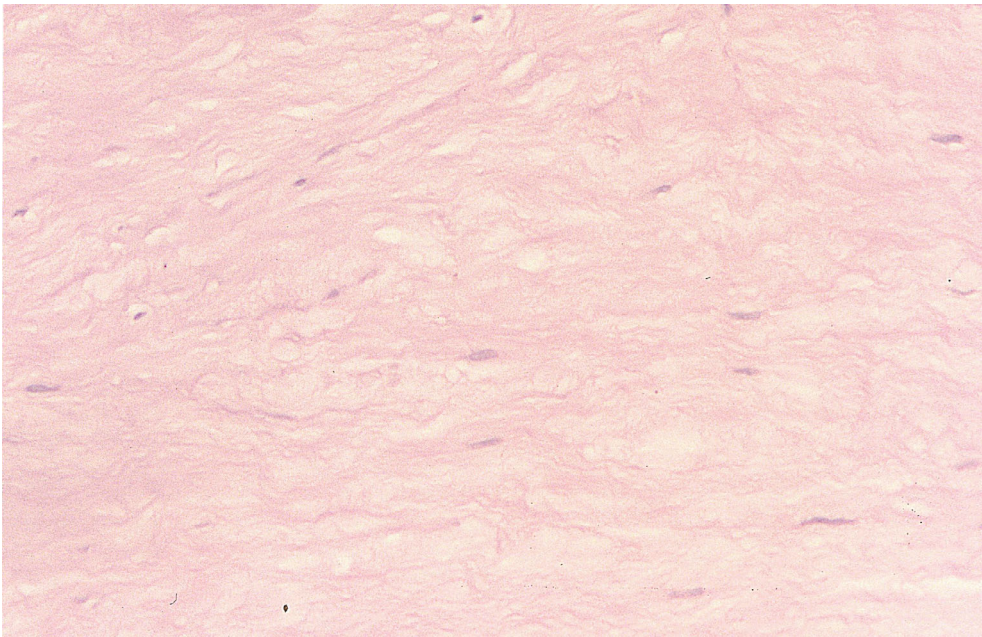


Fig. 66 Estroma compacto , no se aprecian espacios entre las lamelas de colágeno. (PAS 400X).

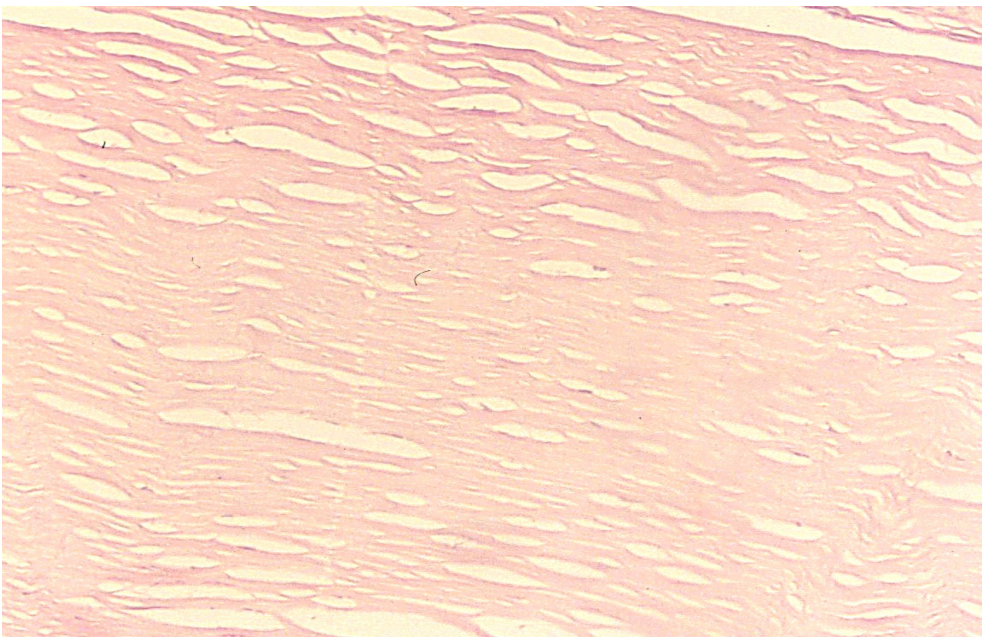


Fig. 67. Estroma con los habituales artefactos. (PAS 400 X).

### 3. ENDOTELIO

El endotelio aparece atenuado o incluso en muchas de las preparaciones no se identifica ninguna célula endotelial.

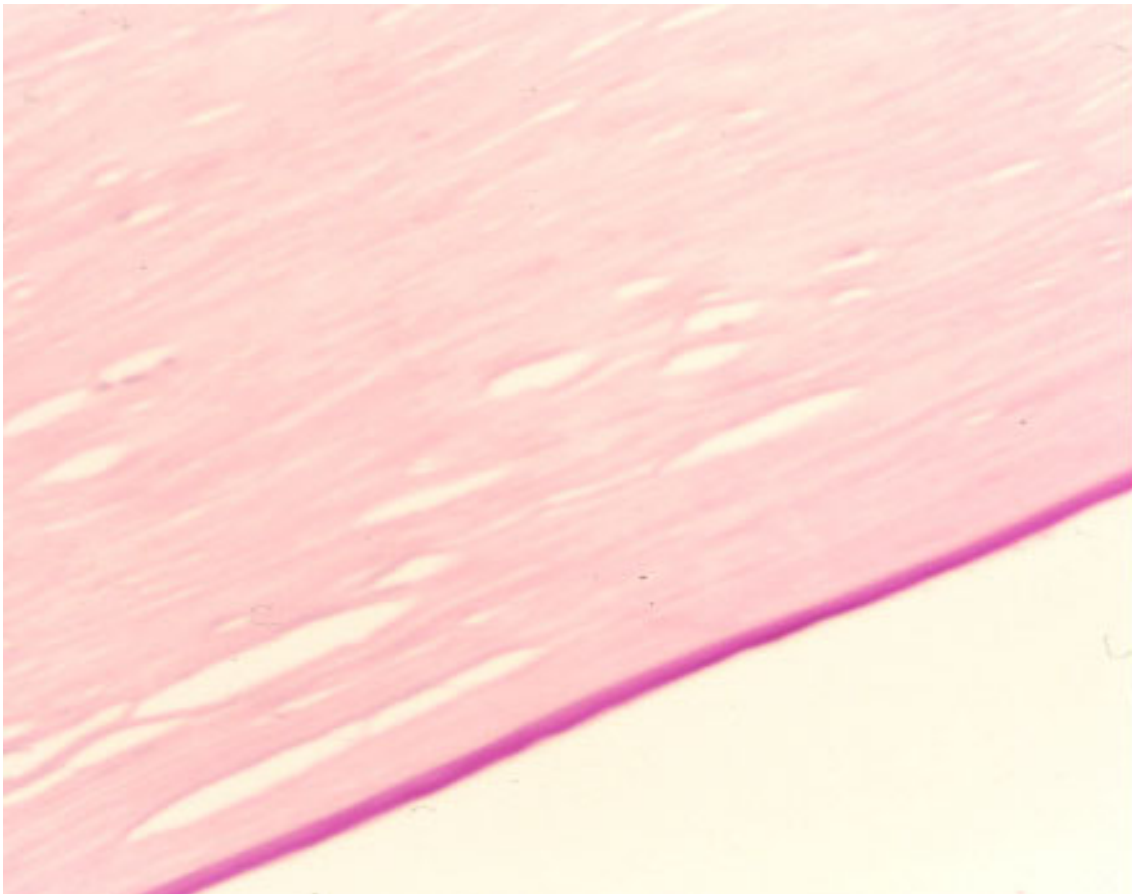


Fig. 68. El estroma aparece compacto, la membrana de Descemet no muestra alteraciones y no se hallan células endoteliales .( PAS 200 X).



#### **4. MEMBRANA DE DESCOMET**

La membrana de Descemet es normal en la mayoría de los casos, a excepción de los 3 pacientes con distrofia endotelial de Fuchs, en los cuales es posible identificar las guttas que son excrecencias de la membrana de Descemet compuestas por colágeno y son productos anormales de las células endoteliales. Las guttas son positivas con la técnica de P.A.S y tricrómico.

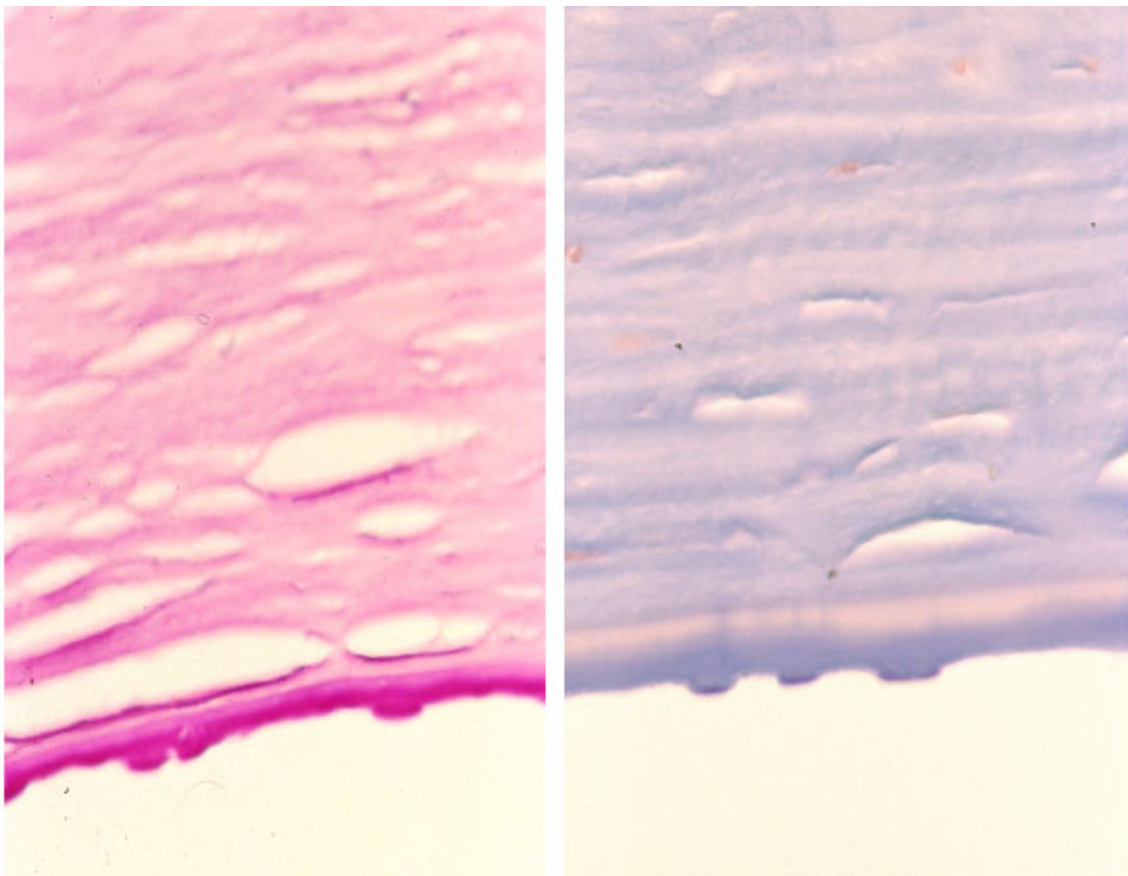


Fig. 69 y 70. Guttas endoteliales PAS y Tricrómico.( 400X)

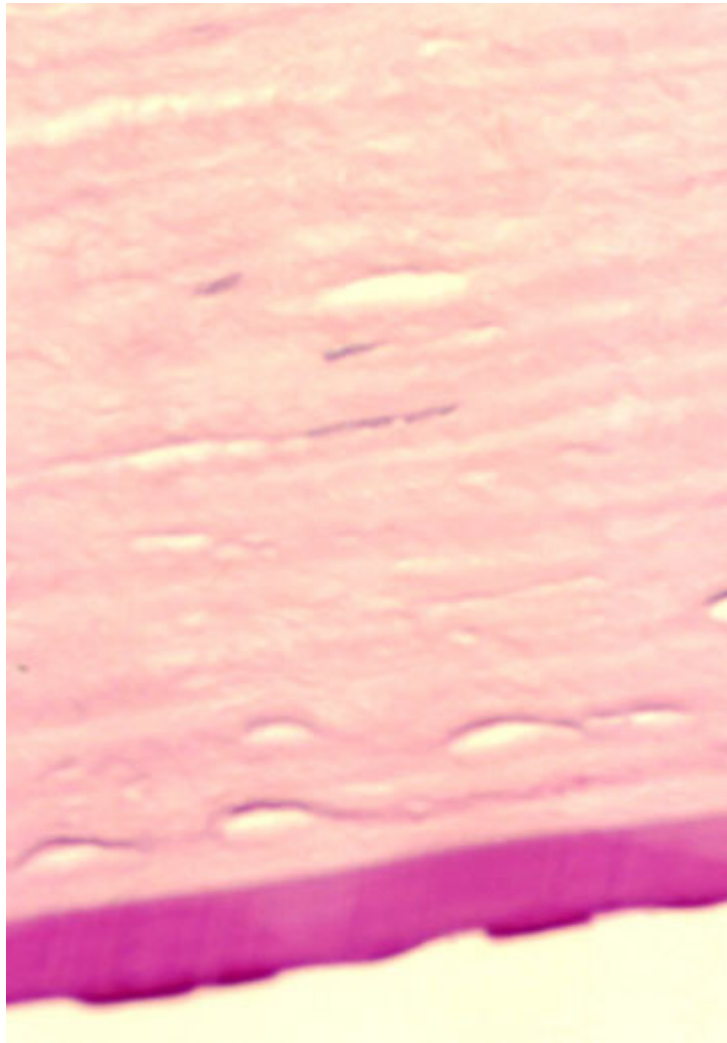


Fig. 71 Observamos las guttas embebidas en la membrana basal que muestra un aumento del espesor ( PAS 400 X).

En un caso se observó la existencia de una membrana fibrosa difusa retrocorneal característica del rechazo al trasplante corneal y que corresponde a un paciente que desarrolló una queratopatía bullosa en el postoperatorio de una queratoplastia penetrante.

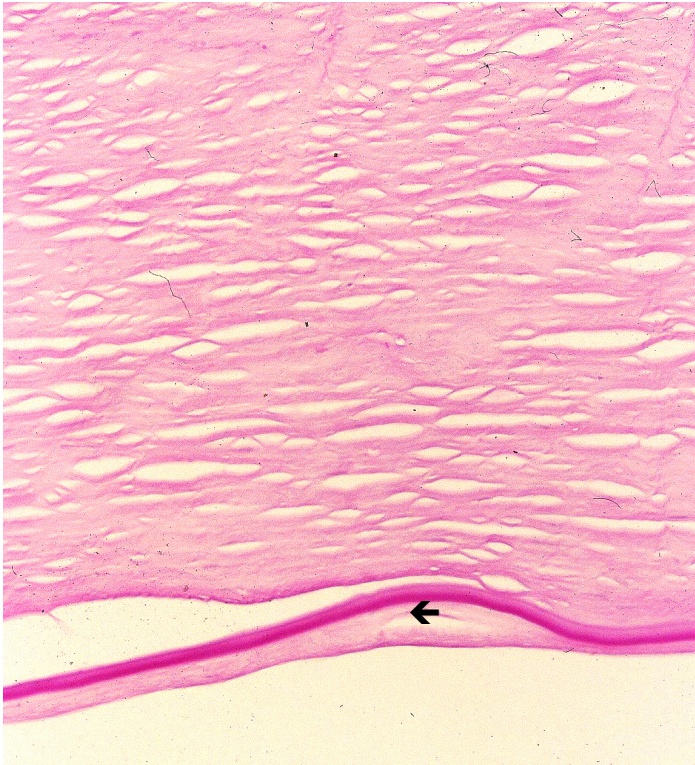


Fig. 72 . La flecha señala una membrana difusa retrocorneal cubriendo la membrana de Descemet ( PAS 200 X).

## 5. MICROPUNCIÓN

Las micropunciones se identifican en la totalidad de las preparaciones como una cicatriz lineal en el estroma con los fibroblastos orientados en la dirección de la cicatriz. En un caso en el que no fue posible localizar los lugares de las punciones se realizaron cortes seriados de H-E hasta que fue posible su identificación. En las zonas donde hallamos la micropunción aparece el epitelio adherido al estroma. En el trayecto de la aguja intra-estromal se identifican fibroblastos. En la membrana de Bowman aparecen discontinuidades en los lugares de la micropunción que se rellenan con tejido fibroso.

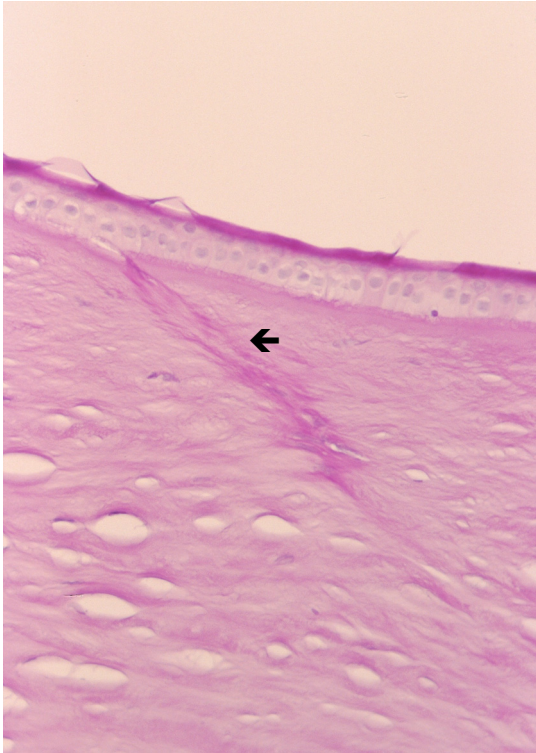


Fig. 73 La flecha indica el lugar de la micropunción.  
(PAS 200 X).

#### DENSIDAD DE LAS MICROPUNCIONES

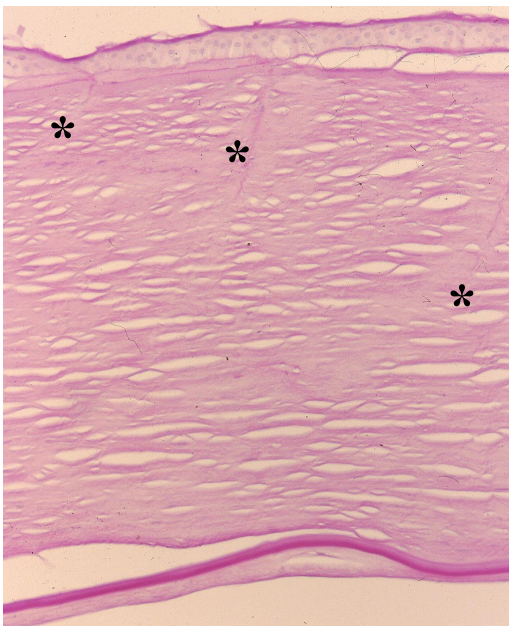


Fig. 74 En muchos cortes histológicos se aprecian dos o más micropunciones (asteriscos), lo que indica que el tratamiento que se realiza es denso.(P.A.S 100 X).



ESPESOR DE LAS MICROPUNCIÓNES

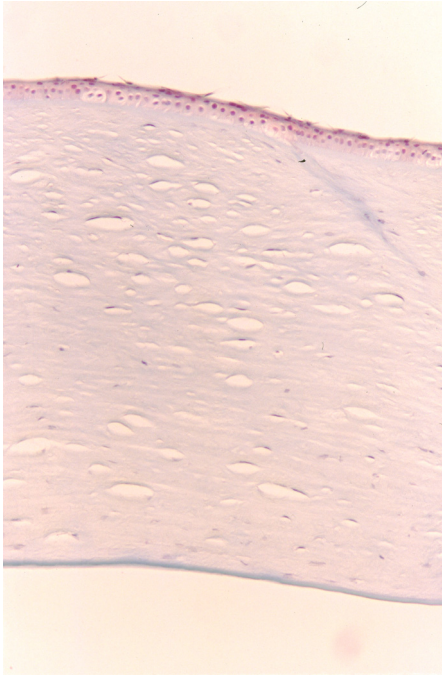


Fig.75. En la mayoría de las preparaciones el espesor de la micropunción es de un 25-33 % del espesor corneal. ( Tricrómico 110X).

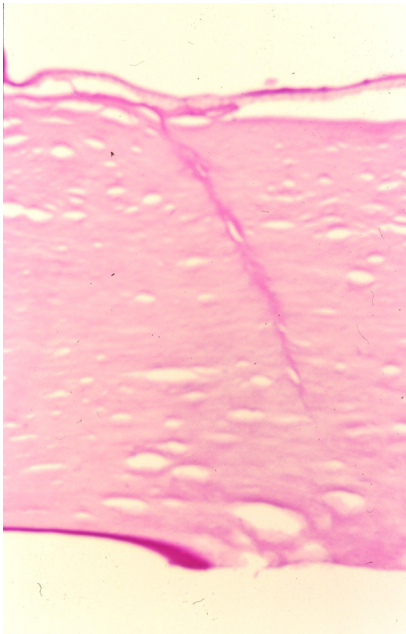


Fig. 76. En esta imagen observamos como el espesor de la micropunción es superior a un 60 %. (PAS 100X).



INTERACCION CON EL EPITELIO

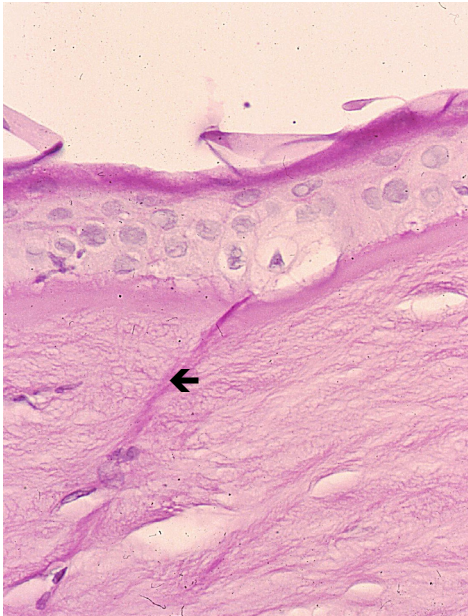


Fig. 77. Se identifica la cicatriz lineal en el estroma que produce una adhesión del epitelio. (PAS 400 X).

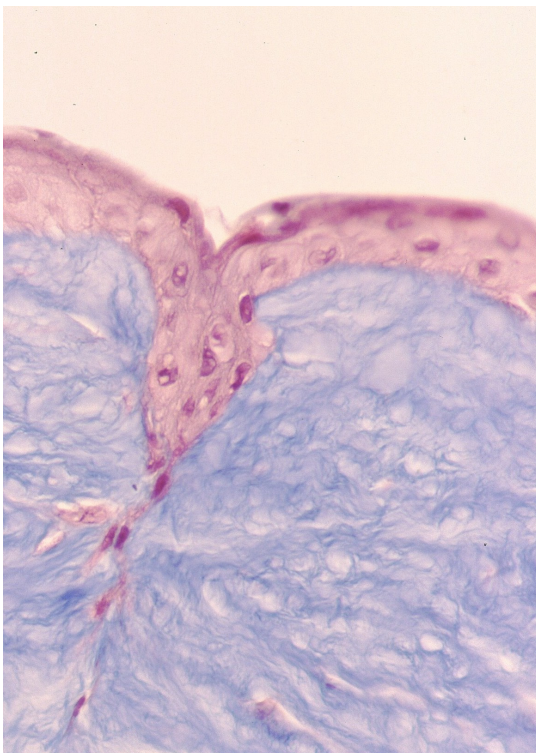


Fig. 78 Micropunción con una invaginación epitelial en la incisión estromal de la micropuntura. El epitelio actúa como un anclaje temporal mientras que se produce la cicatrización que da lugar la adhesión del epitelio al estroma .(Tricrómico 400X).

En un paciente fue posible identificar entre los bordes de la herida estromal, células epiteliales atrapadas, formando una invaginación epitelial que es posible apreciar en las figuras 78-81.

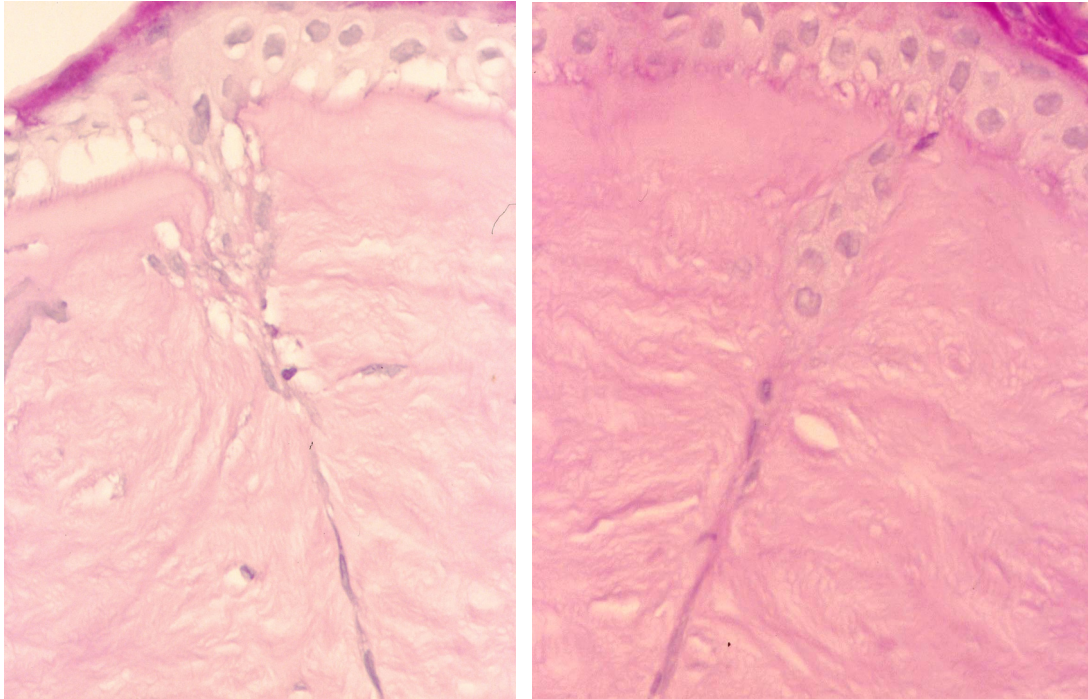


Fig. 79 y 80. Con la Tinción de PAS se evidencia la proliferación del epitelio dentro de la herida estromal y la discontinuidad de la membrana de Bowman. (400 X).

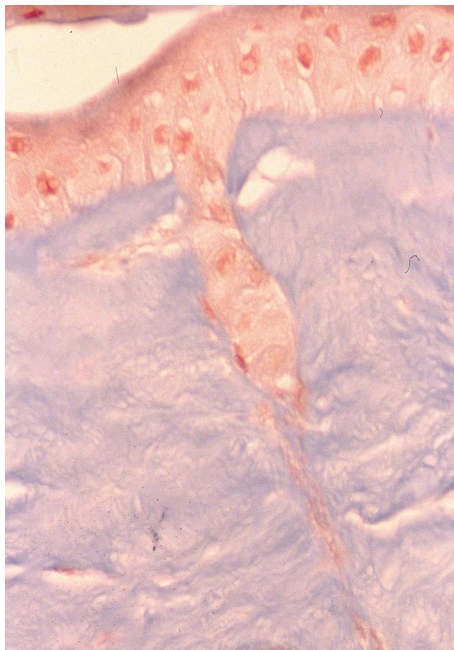


Fig 81. La tinción con tricrómico tiñe el estroma corneal azul por lo que resulta muy fácil diferenciar el epitelio teñido en rojo formando una proyección epitelial dentro del estroma.( 400X )

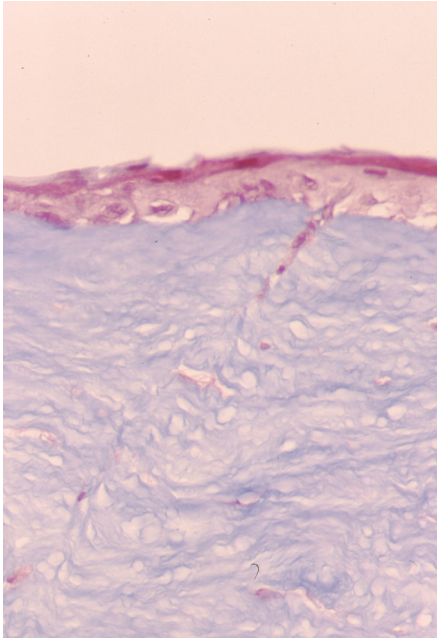


Fig. 82. Micropuntura con pocos fibroblastos. 11 meses tras la micropuntura el estroma corneal está casi restituido. Los fibroblastos han ido desapareciendo de la zona de la micropunción. (PAS 200X).

#### GRADO DE ADHESIÓN DEL EPITELIO AL ESTROMA

En las zonas adyacentes a las micropunciones es posible ver el epitelio no adherido y la formación de una bulla.

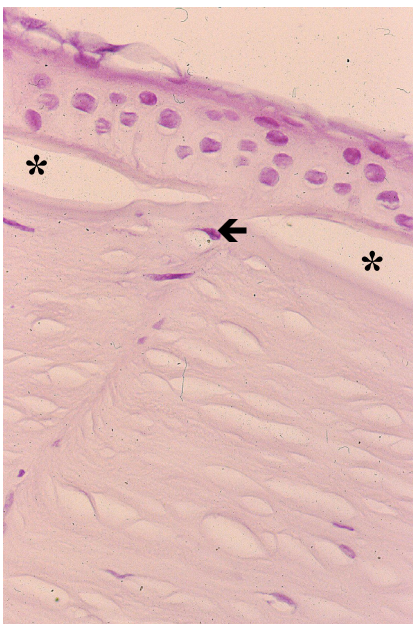


Fig. 83 . Los asteriscos se encuentran localizados en las bullas y la flecha indica el lugar de la micropunción. ( H-E 400 X).



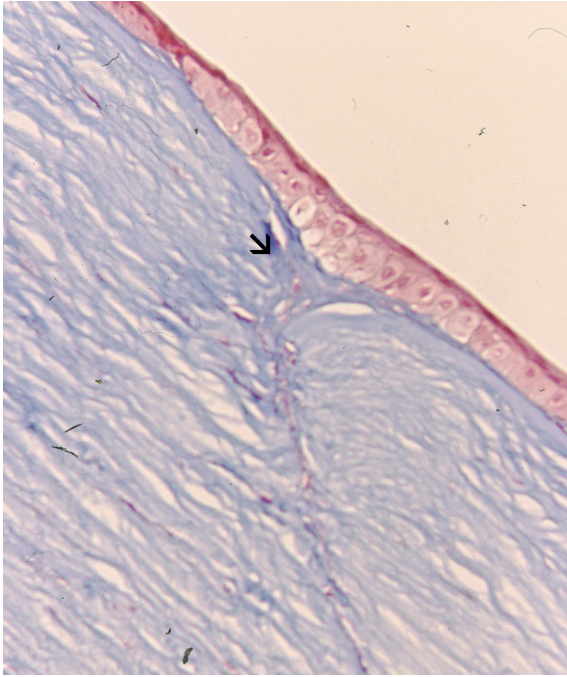


Fig. 84. Firme adhesión del epitelio al estroma. Los fibroblastos se orientan perpendicularmente a la superficie de la córnea. La membrana de Bowman muestra una invaginación y la micropuntura está ocupada por un tejido fibroso con abundantes fibroblastos(↘). (Tricrómico 400 X).

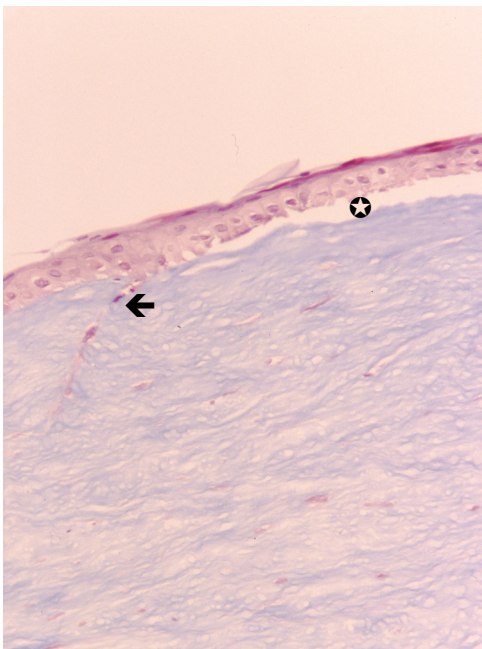


Fig. 85. La adhesión del epitelio al estroma en el lugar de la micropunción es fuerte. Se observa la cicatriz estromal lineal perpendicular a la superficie de la córnea con los fibroblastos orientados en la dirección de la micropuntura(←). Adyacente a la micropuntura se observa el epitelio desprendido y la formación de una bulla (☆). ( Tricrómico 200 X).

## 7. TEJIDO FIBROSO SUBEPITELIAL

En algunas córneas entre la capa de células basales y la membrana basal se aprecia la existencia de tejido fibroso subepitelial que coincide con los lugares en los que la micropunción atraviesa la membrana de Bowman.

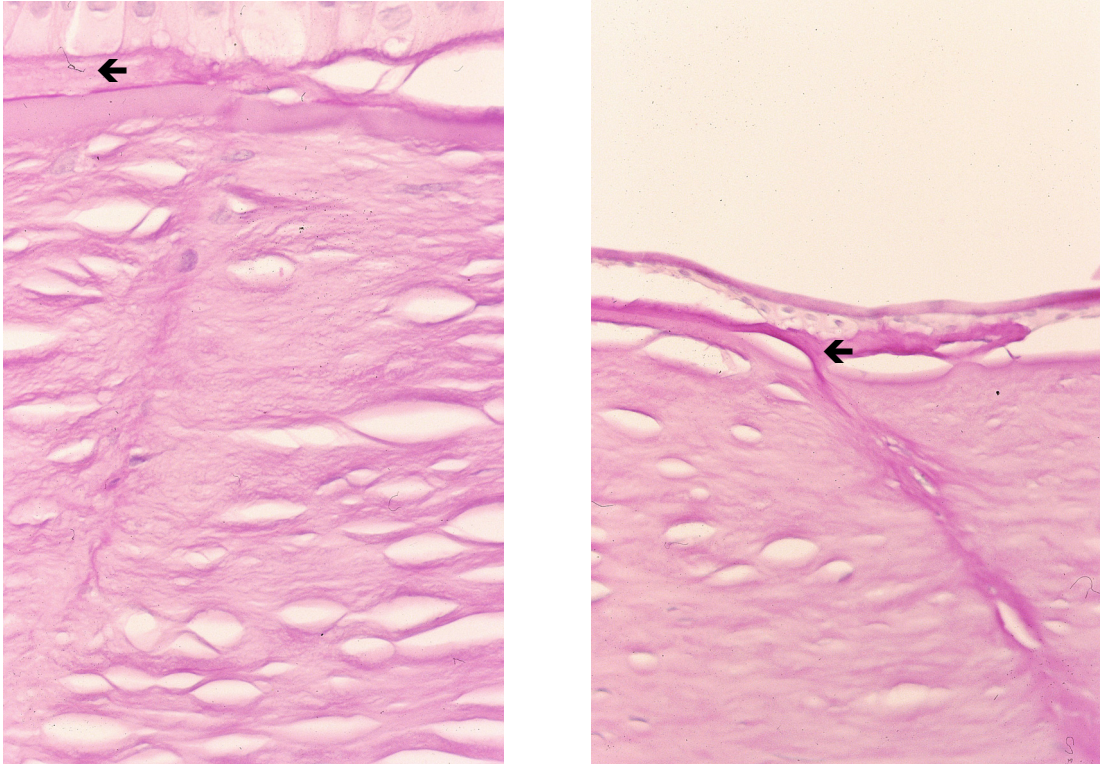


Fig. 86 y 87. Las flechas marcan la fibrosis subepitelial. ( PAS 200 y 100 X). El tejido fibroso avascular entre el epitelio y la membrana de Bowman se denomina pannus degenerativo , y es una respuesta inespecífica al edema corneal crónico y a la inflamación.

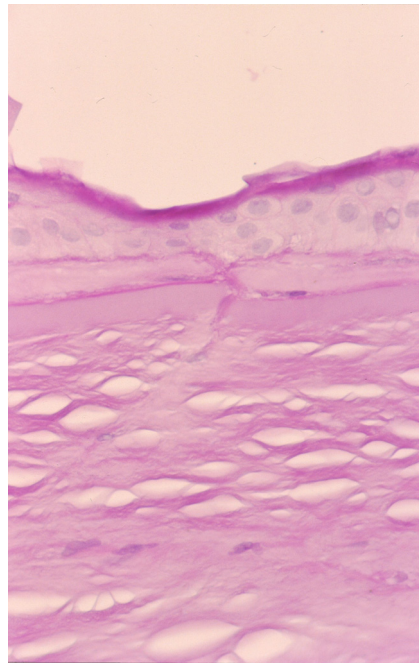
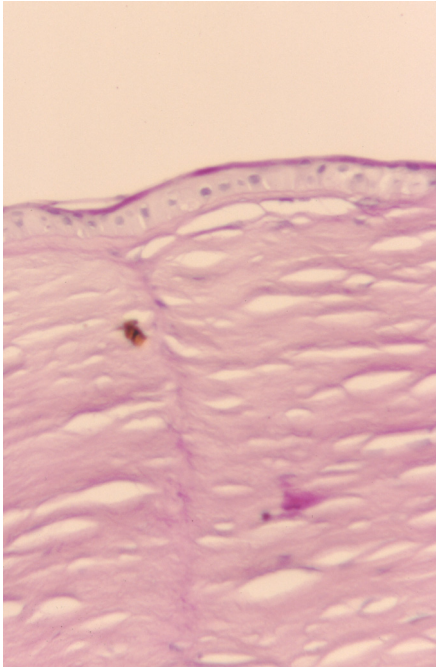


Fig 88 y 89. En el lugar de la micropunción se aprecia la existencia de pannus degenerativo. ( PAS 400 X)

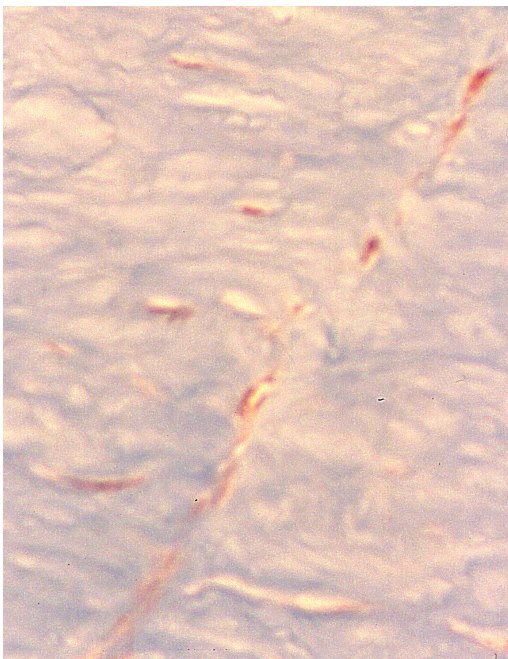


Fig. 90. Cicatriz lineal en el estroma con los fibroblastos siguiendo la dirección de la micropunción .(Tricrómico 400X).



## 8. CARACTERÍSTICAS DE LA MEMBRANA DE BOWMAN



Fig. 91. La flecha indica la membrana de Bowman con discontinuidad y aposición de sus bordes. Así mismo se aprecia la discontinuidad de la membrana basal epitelial y fibroblastos en el trayecto estromal de la micropunción . ( PAS 400 X ).

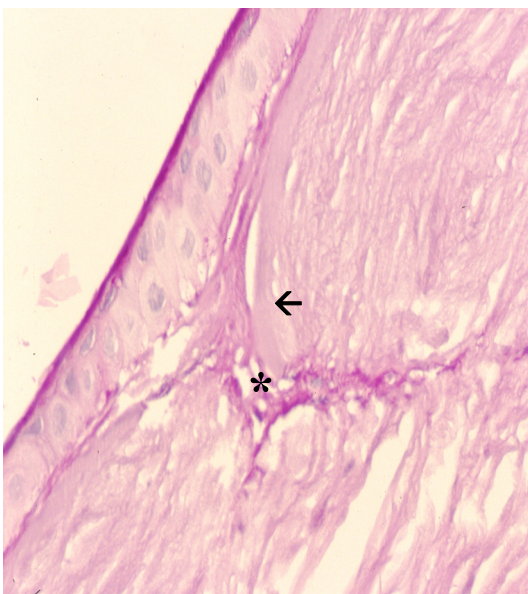


Fig. 92. Membrana de Bowman con invaginación de uno de sus bordes ( flecha). Existe un tejido fibroso denso en el lugar de la micropunción (asterisco). (PAS 400 X).

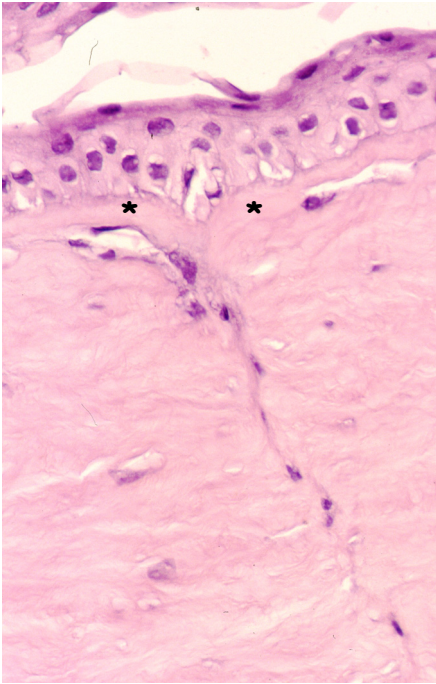


Fig. 93. Membrana de Bowman con invaginación de sus dos extremos(\*). El epitelio ha desaparecido del lugar de la micropunción que ahora esta ocupada por fibroblastos. ( PAS 400 X).

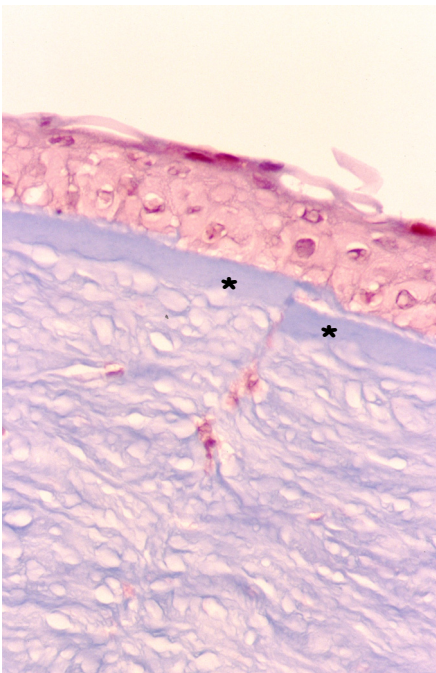


Fig. 94. Membrana de Bowman con decalaje de sus extremos(\*). Durante el proceso de cicatrización de la membrana de Bowman, que no se regenera , se ha producido una alteración en la aposición de sus extremos pero igualmente se produce una cicatriz firme. ( Tricrómico 400 X).



ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO DE  
LOS BOTONES CORNEALES CON  
QUERATOPATIA BULLOSA SIN  
MICROPUNCIÓN

Las siguientes preparaciones histológicas pertenecen a pacientes con queratopatía bullosa pseudofáquica en los cuales no se realizó el tratamiento con micropunción estromal anterior. Los utilizamos como grupo control, para estudiar los hallazgos histológicos de la queratopatía bullosa y observar las diferencias con respecto al grupo de pacientes tratados.

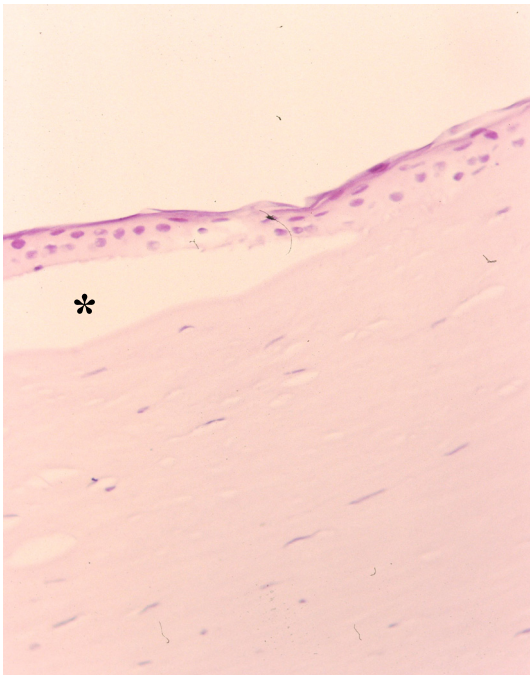


Fig. 95. El asterisco se encuentra localizado en la bulla subepitelial. (H-E 200 X).El estroma aparece compacto con disminución del número de espacios vacíos ( artefactos) debido al edema corneal.



Fig. 96. Encontramos el epitelio separado del estroma con la formación de una bulla subepitelial (b). La membrana de Bowman (MB) está intacta, no presenta discontinuidades ni focos de cicatrización. ( Tricrómico 200 X).

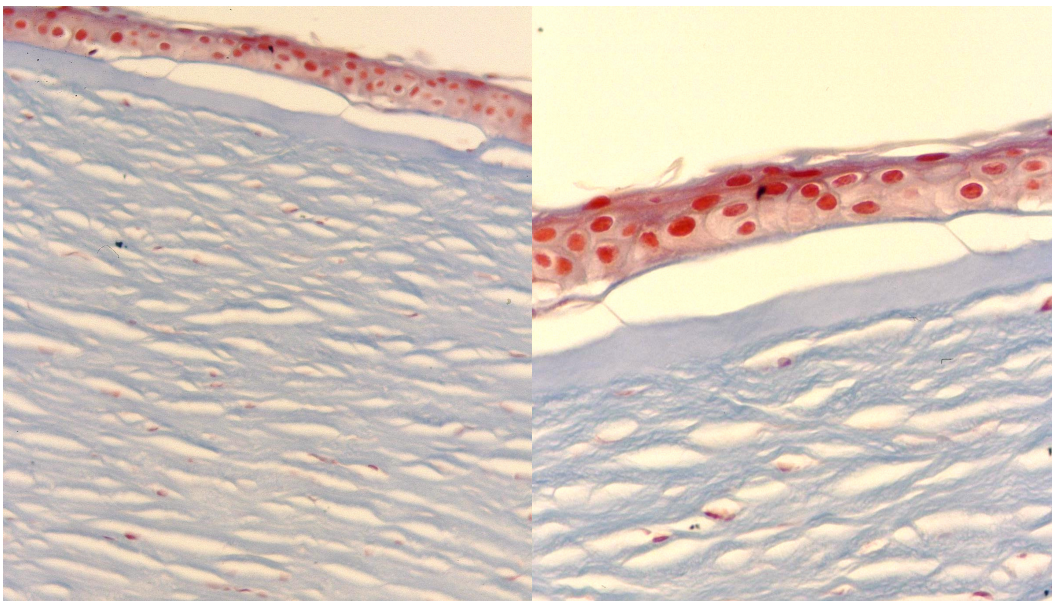


Fig. 97 y 98. Imagen de córnea con queratopatía bullosa en dos aumentos 200 X y 400X teñida con tricrómico.

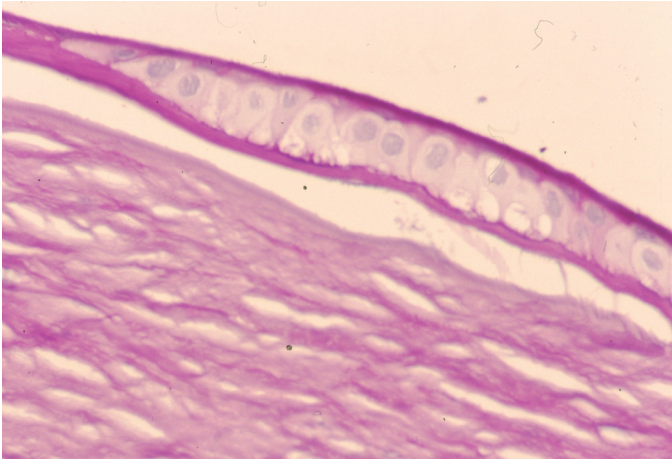


Fig. 99. Atrofia del epitelio. En esta preparación se observan una fila de células o máximo dos , lo que indica una atrofia intensa epitelial. ( PAS 400 X).

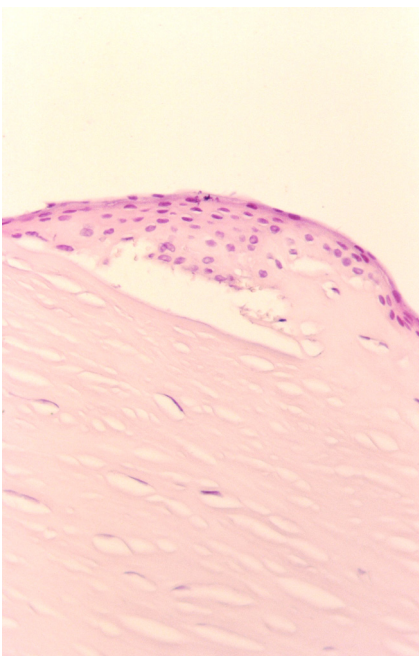


Fig. 100. Hiperplasia epitelial con la formación de una bulla. Debido a la formación de bullas repetidamente que posteriormente se rompen y el epitelio vuelve a cicatrizar se forman focos de hiperplasia epitelial. ( H-E 400 X).



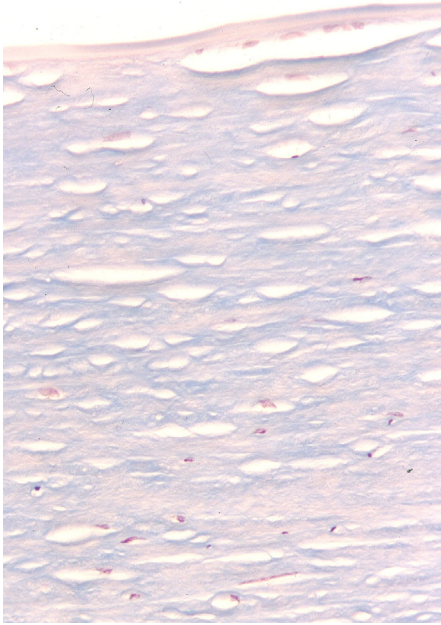


Fig. 101. Queratopatía bullosa sin epitelio. Debido al proceso de preparación, inclusión... y a la fragilidad de la pieza por la queratopatía bullosa el epitelio se desprende con facilidad. ( Tricrómico 200 X ).



Fig. 102. La membrana basal (mb) se realza con la tinción de PAS y aparece ondulada como resultado de la ruptura de las bullas y la posterior cicatrización aberrante del epitelio. Así mismo se identifica un pannus (p) no vascularizado.(PAS 400 X)

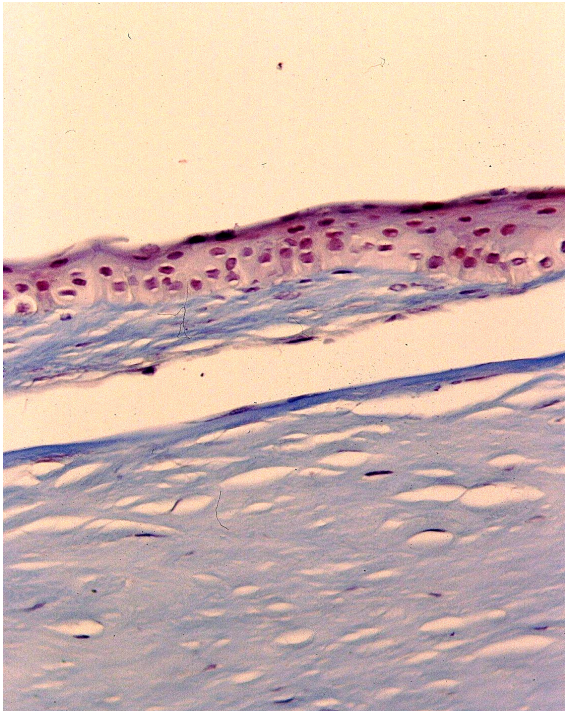


Fig. 103. Pannus fibroso subepitelial desprendido del estroma. El pannus no está vascularizado. (Tricrómico 400 X )

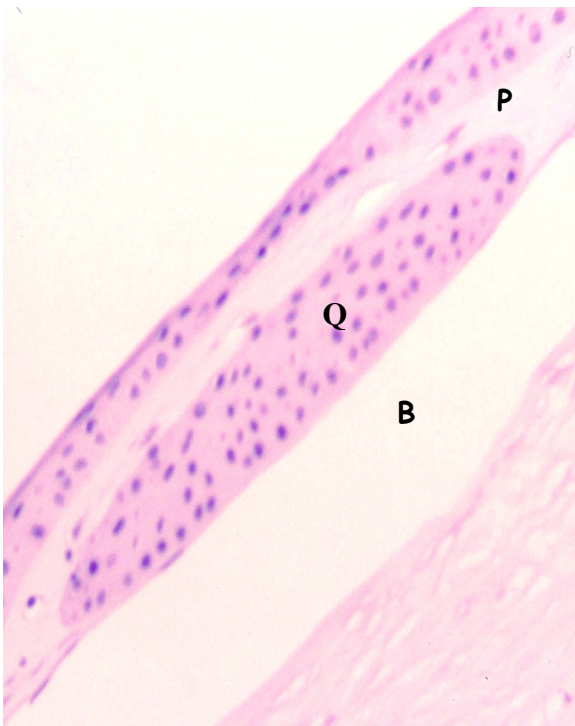


Fig. 104. Quiste intraepitelial ( Q )debido a la formación de ampollas que se rompen repetidamente, el epitelio al regenerarse queda incluido en el pannus fibroso (P). Este último no consigue adherir el epitelio al estroma formándose una bulla ( B) ( H-E 400 X )



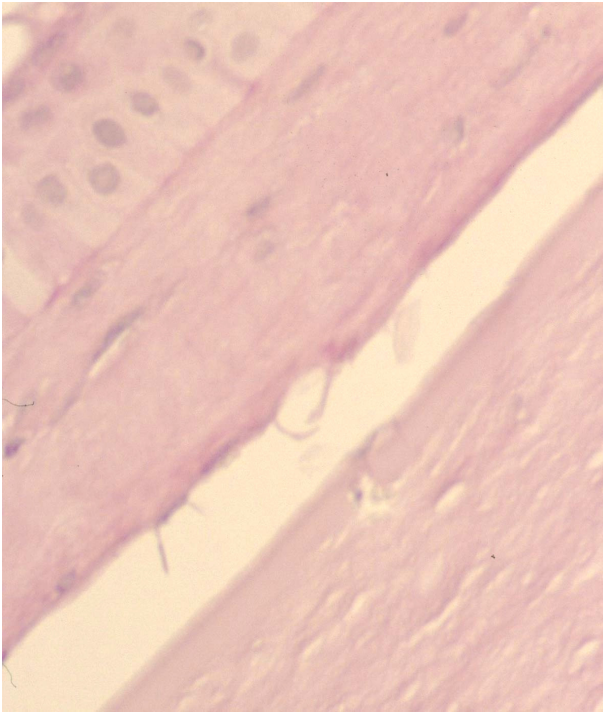


Fig. 105. Pannus vascularizado ( H-E 400 X). El tejido conectivo fibroso vascularizado con células inflamatorias que se encuentra entre el epitelio y la capa de Bowman se denomina pannus inflamatorio o pannus fibrovascular.

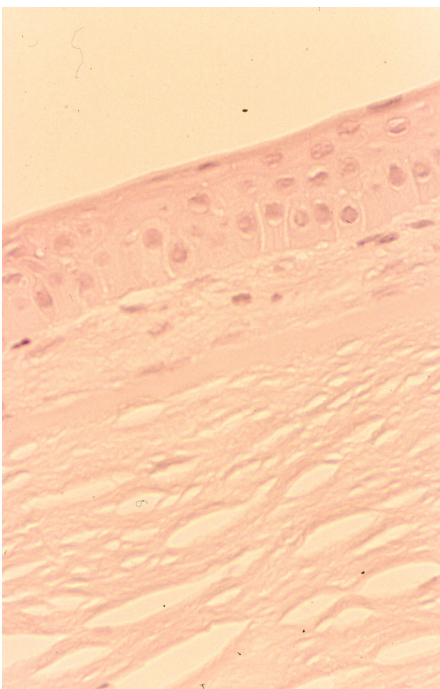


Fig. 106 Pannus fibroso subepitelial. Entre el epitelio y la membrana de Bowman aparece un tejido fibroso no vascularizado : pannus degenerativo. ( H-E 400 X).

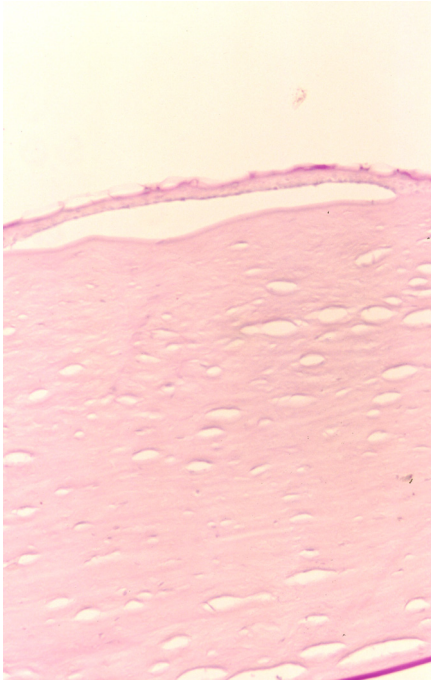


Fig. 107. Bulla epitelial, estroma compacto, Descemet y ausencia de células endoteliales.( PAS 100X)

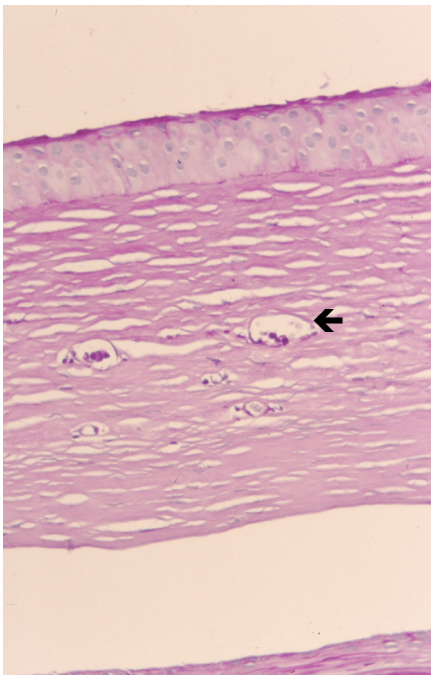


Fig. 108. Queratopatía bullosa con edema epitelial y vascularización estromal debido a un rechazo de trasplante. La flecha indica los vasos. (PAS 100X).



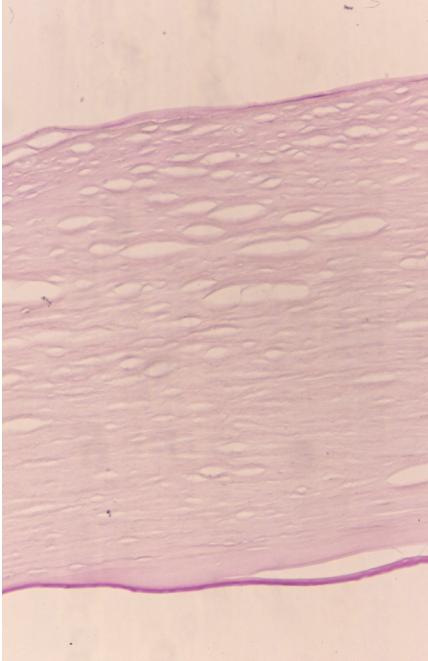


Fig. 109. Preparación histológica que carece de epitelio y de endotelio. Posteriormente a la membrana de Descemet no se observan células endoteliales. (H-E 100X).

**CORTES SEMIFINOS**

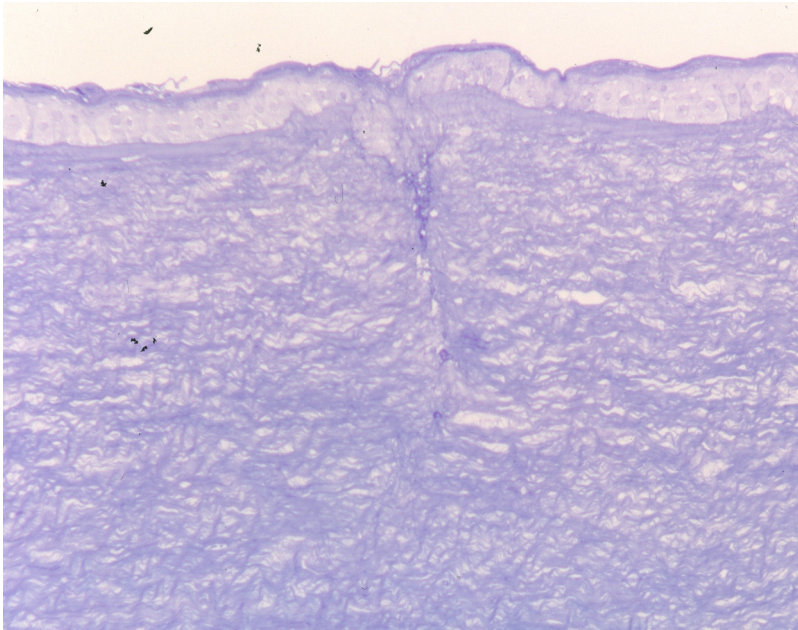


Fig. 110. Micropunción estromal con el epitelio invadiendo la incisión de la micropuntura. Azul de toulidina. 400X. corte semifino.

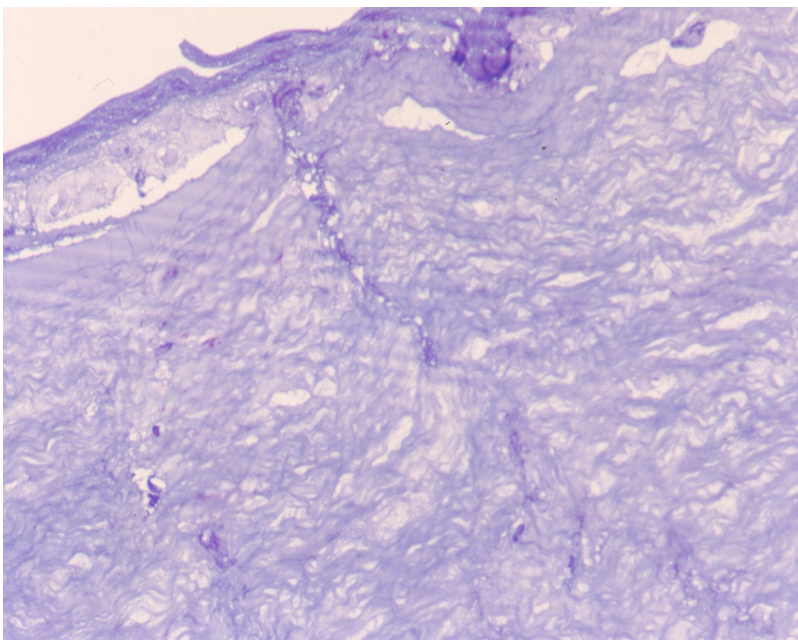


Fig. 111. Micropunción estromal anterior, el epitelio invade la incisión. Se observa la discontinuidad de la membrana de Bowman. Corte semifino. Azul de toulidina 400X.

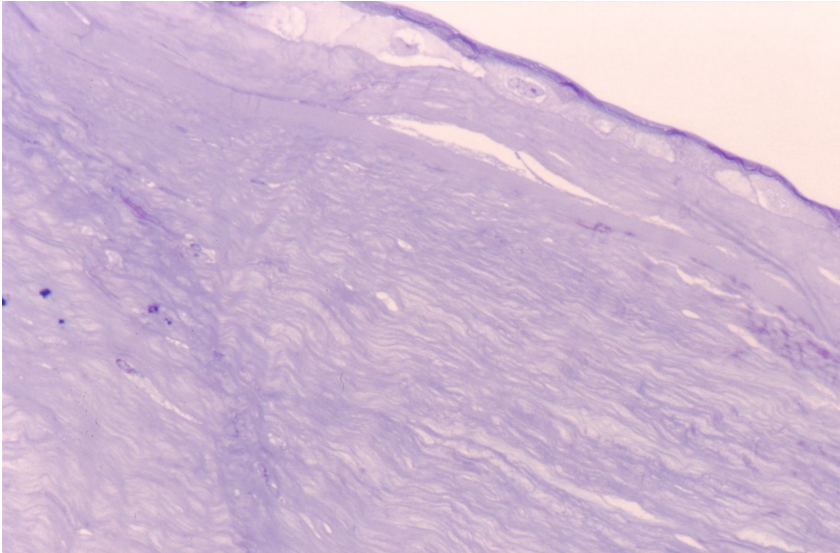


Fig. 112. Queratopatía bullosa. Se identifican vacuolas epiteliales como manifestación del edema epitelial y un pannus fibroso subepitelial como resultado de la inflamación que produce el edema crónico. Corte semifino. Azul de toulidina. 400X.

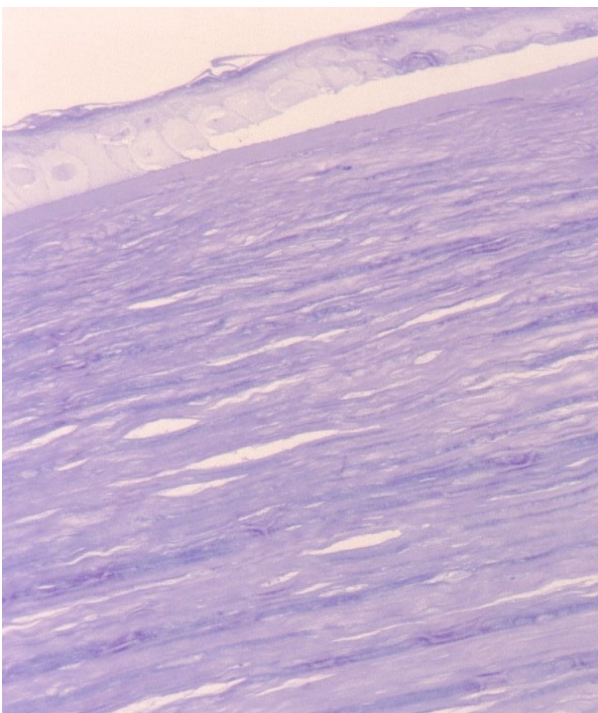


Fig. 113. Queratopatía bullosa. Es posible identificar una bulla, el epitelio aparece desprendido de la membrana de Bowman. Corte semifino. Azul de Toulidina. 400X.







Fig. 114 Microscopía electrónica del epitelio X 1520

Epitelio de la córnea con membrana basal, células basales, células poligonales. El epitelio aparece atrófico, con escaso número de células y con muchas vacuolas debido al edema epitelial.

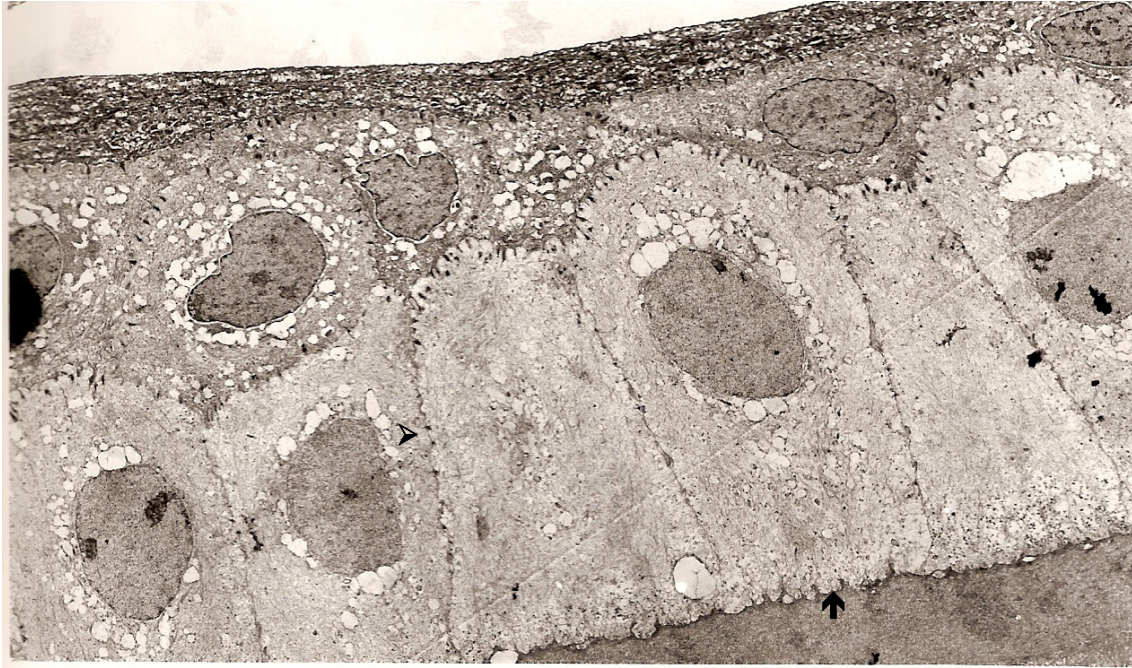


Fig.115 Microscopía electrónica del epitelio X 1520.

Las células epiteliales están unidas entre sí por numerosos desmosomas (➤) y la unión de las células basales a la membrana basal se realiza a través de hemidesmosomas (⬆).



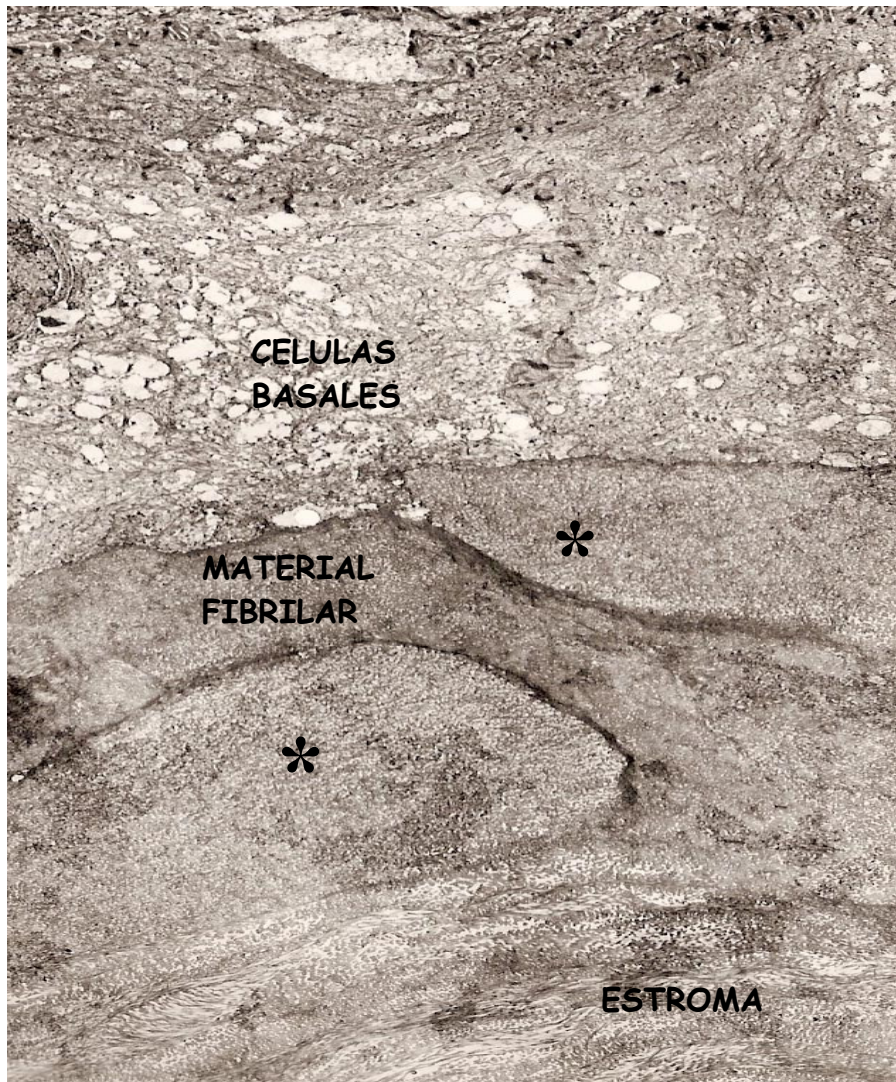


Fig. 116 Microscopia electrónica de la micropunción X 2500

Los asteriscos indican los dos extremos de la membrana de Bowman fragmentada debido a la micropunción y con un material fibrilar entre ambos extremos que se prolonga hasta el estroma corneal anterior.



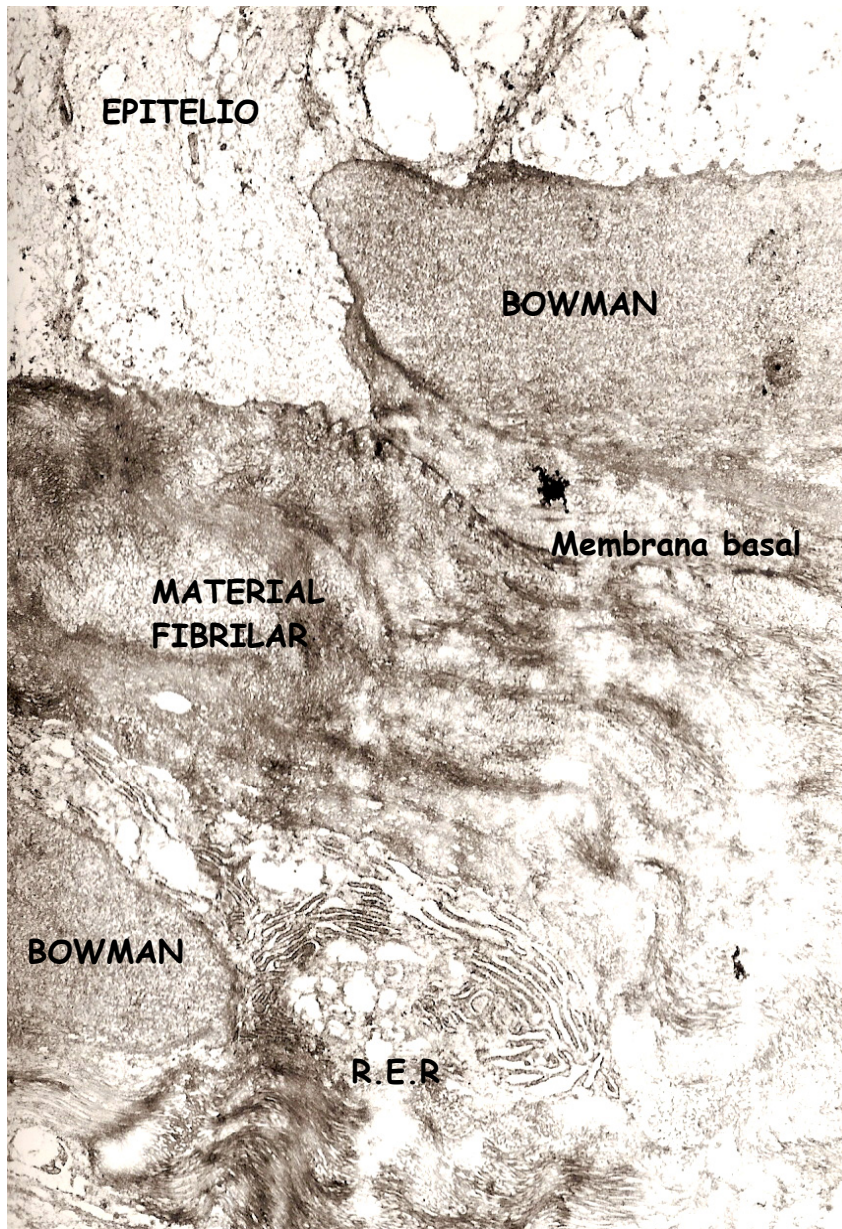


Fig. 117 Microscopia electrónica de la zona de la micropunción X 3300

En la zona donde la micropunción atraviesa la membrana de Bowman se aprecia una invaginación de la membrana basal, identificándose hemidesmosomas. En la zona inferior se identifica un estroma fibrilar de tipo colágeno con queratinocitos con abundante R.E.R ( Cuando hay lesión del estroma corneal estas células emigran a la zona de la herida y se transforman en fibroblastos. Estas células presentan sobre todo aumento del R.E.R y de los complejos de Golgi con disminución de las prolongaciones citoplasmáticas).El R.E.R es de localización intracitoplásmico son mallas de cisternas delimitadas por membrana basal y ribosomas.



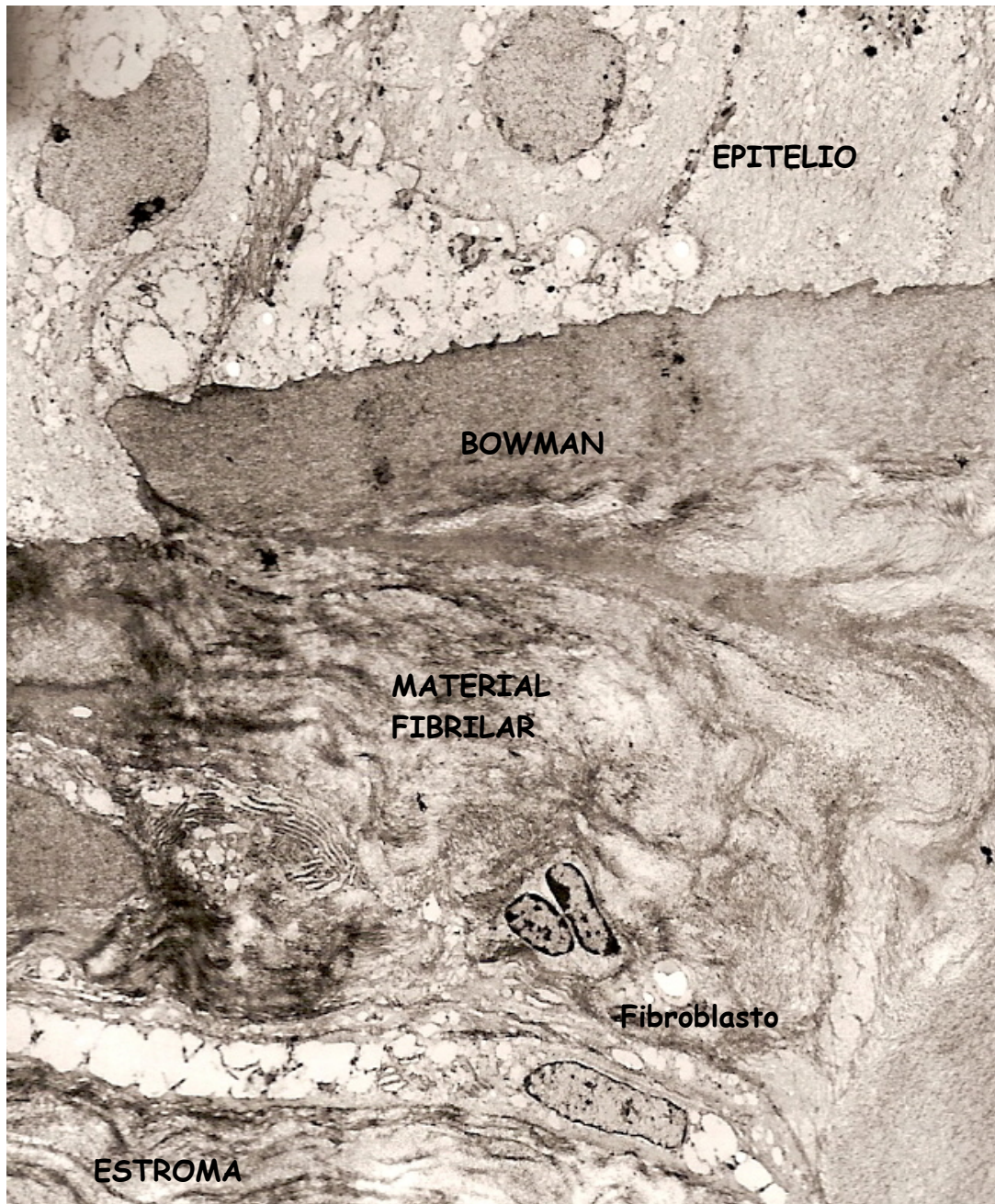


Fig.118 Microscopia electrónica de la zona de la micropunción X 1170.

Las lamelas de colágeno muestran discontinuidad como resultado de la micropunción. Adyacente a la zona de la micropunción observamos fibroblastos con abundantes cisternas ramificadas de R.E.R y núcleos fusiformes. Los queratinocitos se transforman ante una lesión en fibroblastos y contribuyen a la formación de la cicatriz por formación de colágeno.



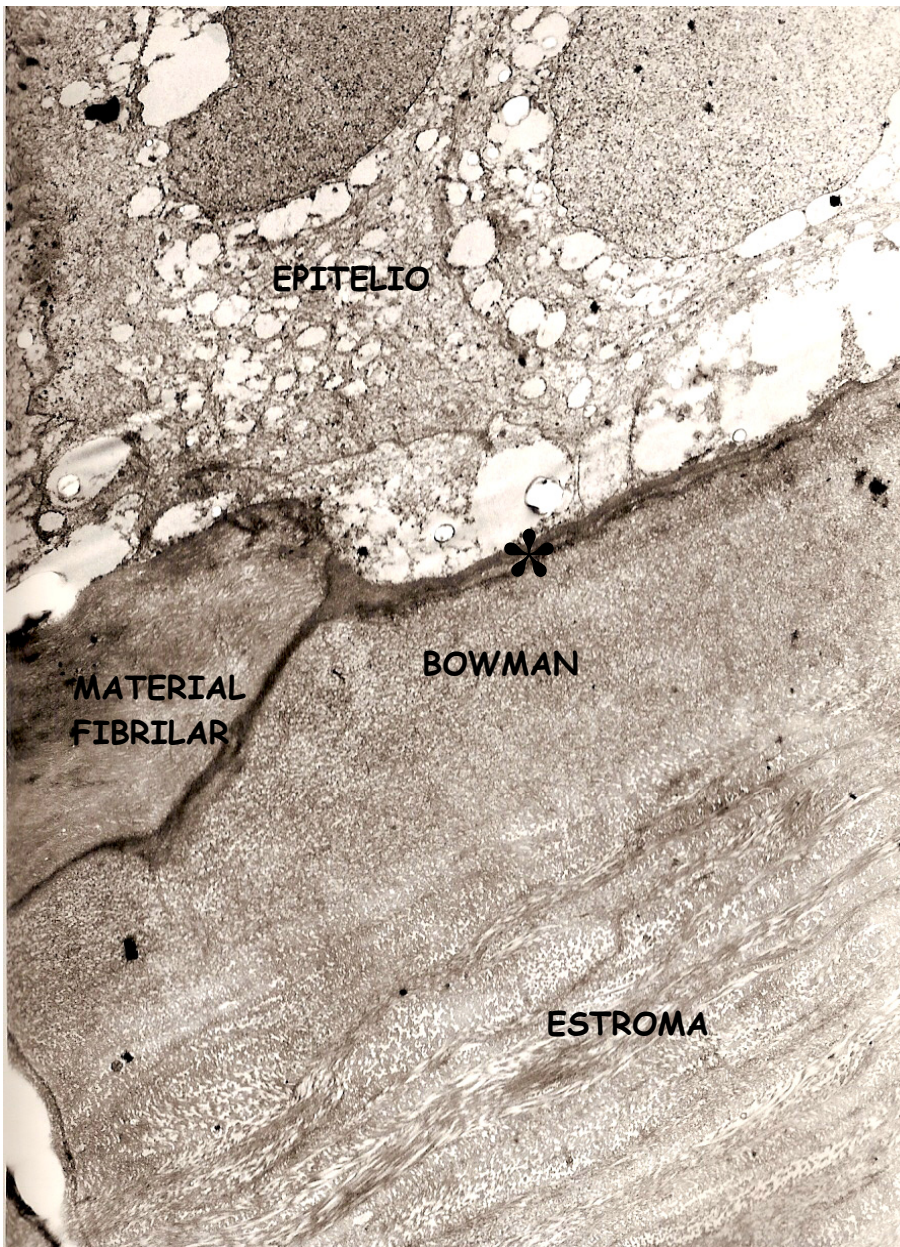


Fig. 119 Microscopia electrónica de la micropunción y la Bowman X 3300

El asterisco señala la membrana basal epitelial.

**RESULTADOS MODELO EXPERIMENTAL**

**1. Queratopatía bullosa a los 7 días tras la descompensación.**

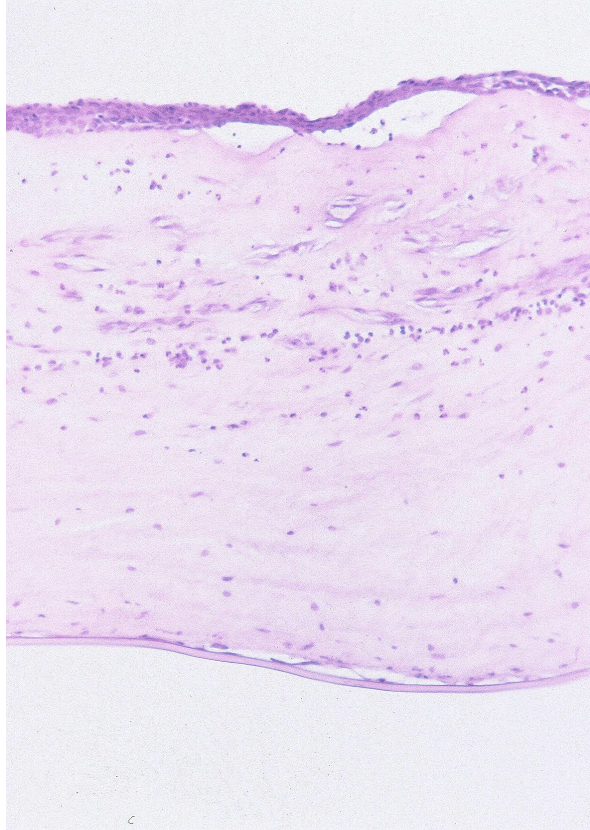


Fig.120. Se aprecian bullas epiteliales, el estroma compacto y ausencia de células endoteliales. (P.A.S 100 X).



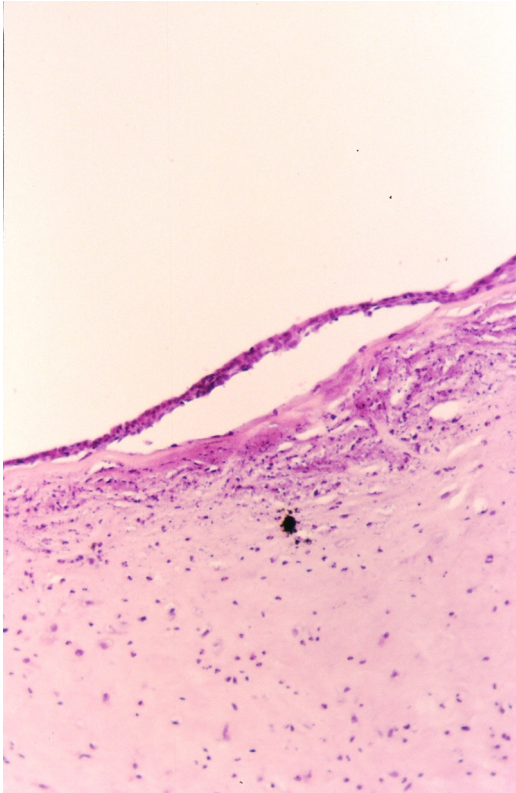


Fig. 121. Detalle a más aumento de la bulla epitelial . (P.A.S 400 X)

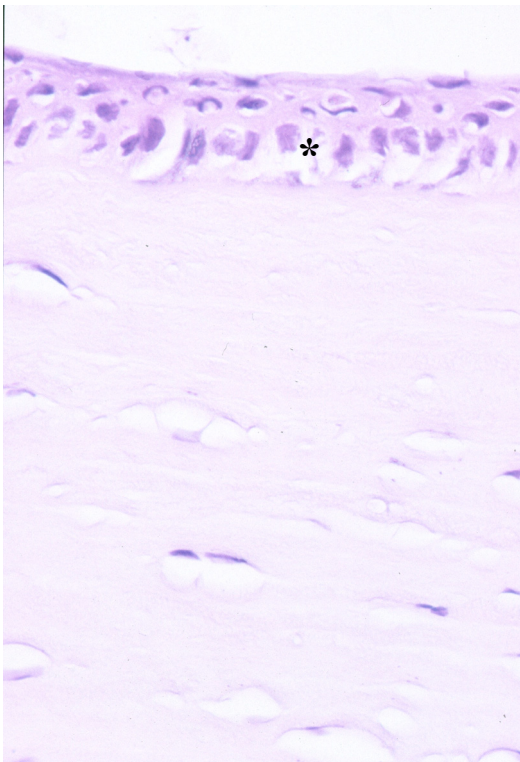


Fig. 122. En esta preparación se observa una vacuolización epitelial (\*) como resultado del edema corneal ( H-E 400X).

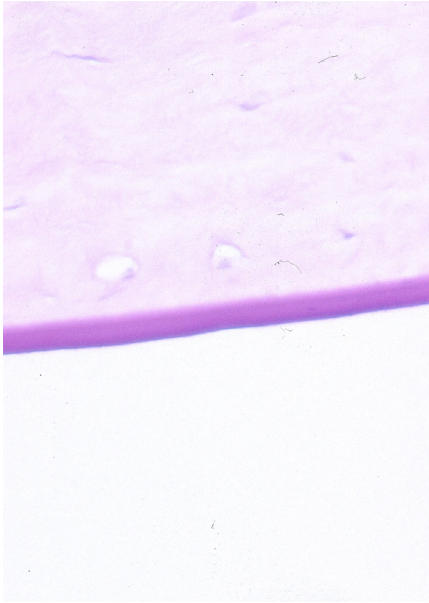


Fig. 123. Detalle de la ausencia de endotelio con la membrana de Descemet integra. (H-E 400 X).

## 2. Hallazgos tras la realización de la micropuntura.

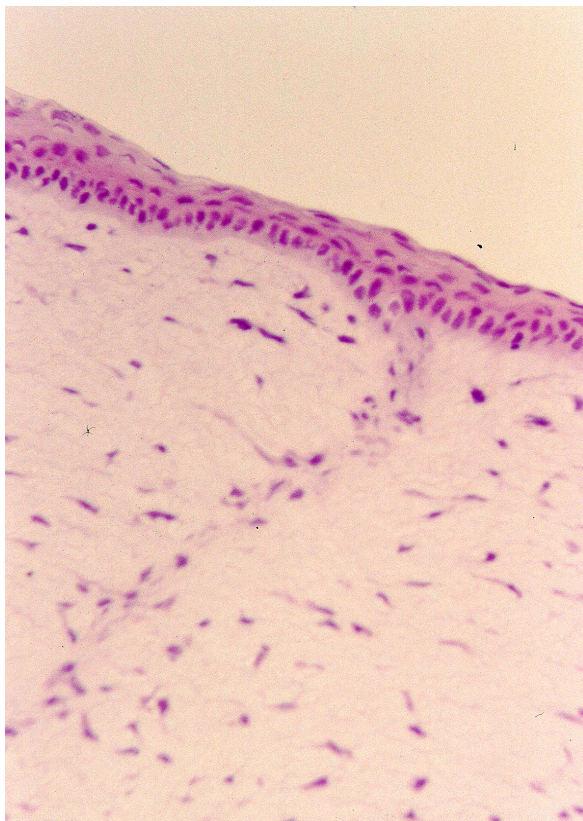


Fig. 124. A los 7 días tras la micropuntura se aprecia una hiperplasia epitelial y una invasión de la micropunción por células epiteliales.( P.A.S 200X).



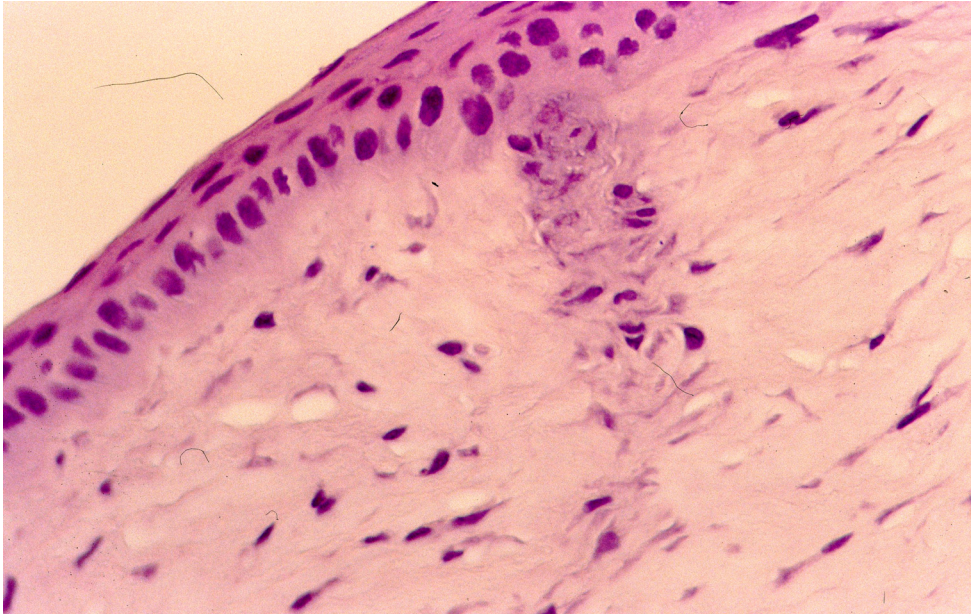


Fig. 125. A los 7 días tras la micropuntura se observa como el epitelio llena la zona de la micropunción, existe una hiperplasia epitelial y no se ha reconstituido totalmente la membrana basal. (P.A.S 400X).

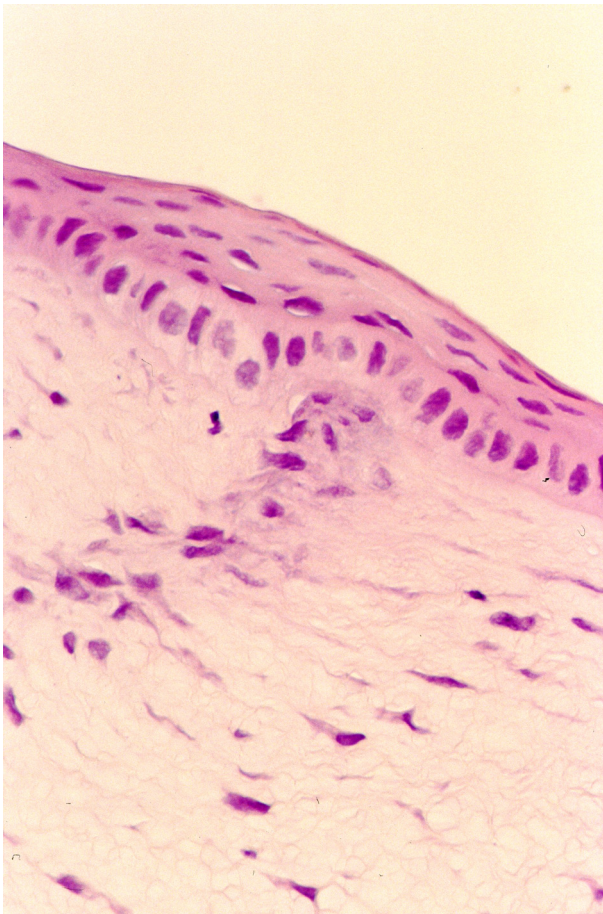


Fig. 126. A los 7 días se observan queratocitos adyacentes a la incisión (P.A.S 400X).



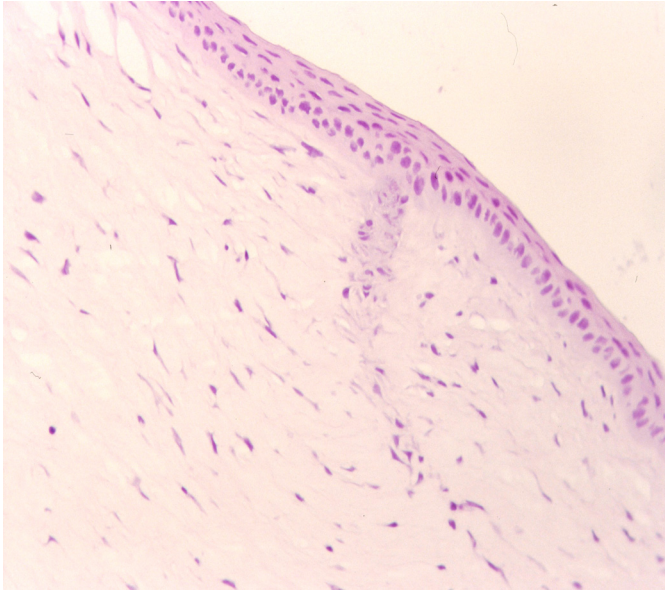


Fig.127. 14 días tras la micropuntura la membrana basal aparece continua, se ha restituido. El epitelio persiste atrapado en el estroma. (H-E 200X).

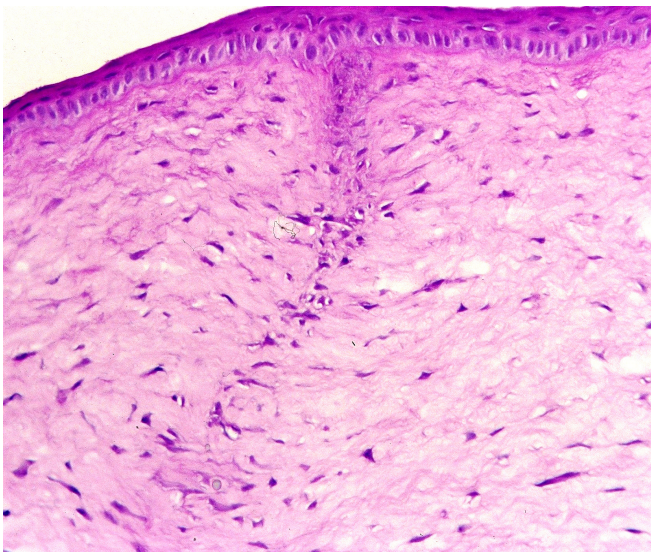


Fig. 128. Con la técnica de PAS se identifica mejor la membrana basal totalmente reconstituida a los 14 días. (200X).

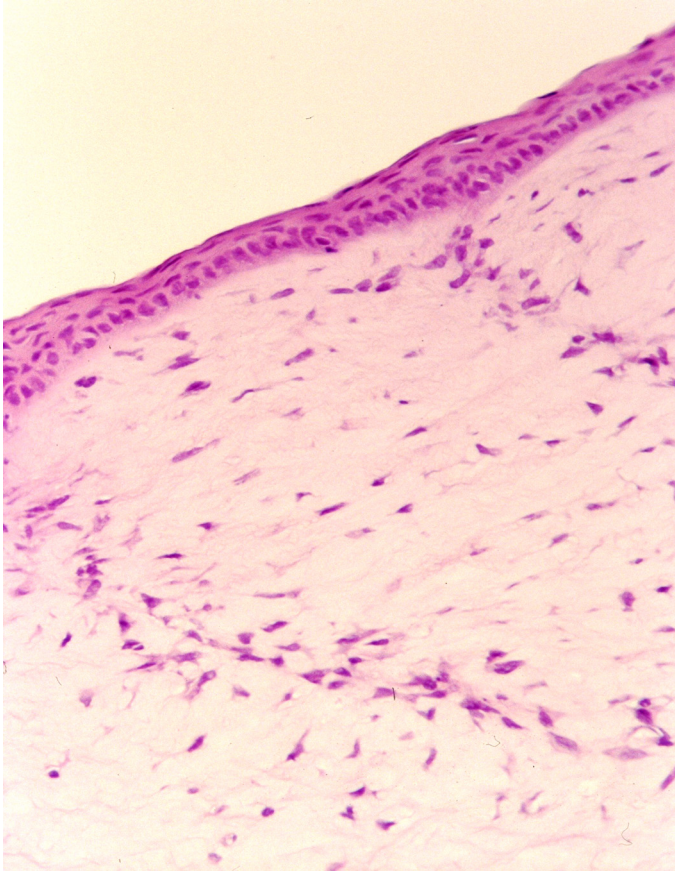


Fig. 129. 21 días después de la micropuntura, las células epiteliales de la micropunción se transforman en fibroblastos, el epitelio vuelve a su grosor normal. (PAS 400 X).

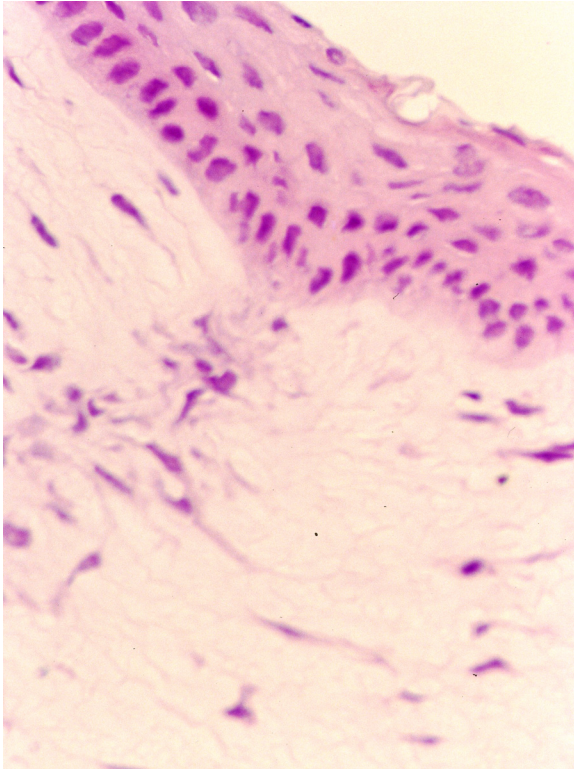


Fig. 130. 28 días tras la micropunción la cicatriz estromal se va reorganizando, los fibroblastos se van orientando paralelos a la superficie corneal. (PAS 400X).

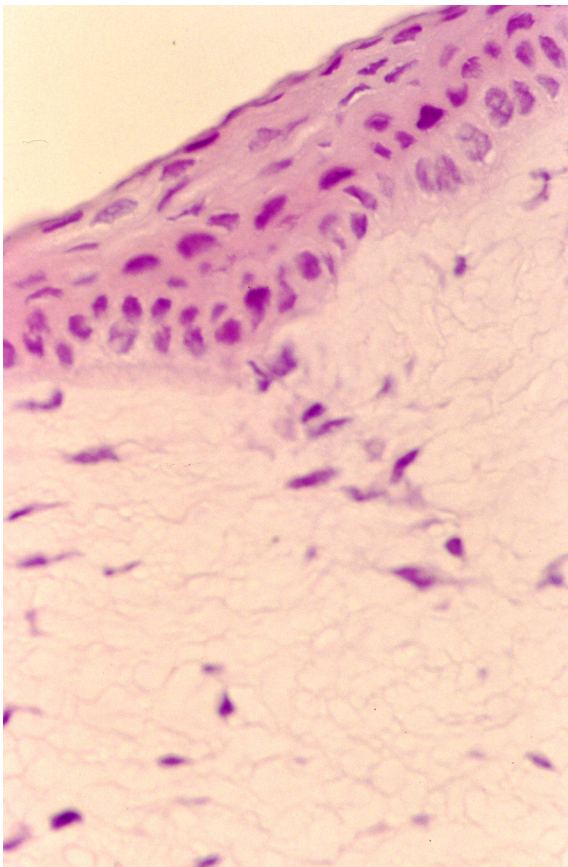


Fig. 131. 2 meses después de la micropunción se observa una disminución de los fibroblastos en la incisión y una progresiva orientación paralelos a la superficie corneal. (P.A.S) 400X.



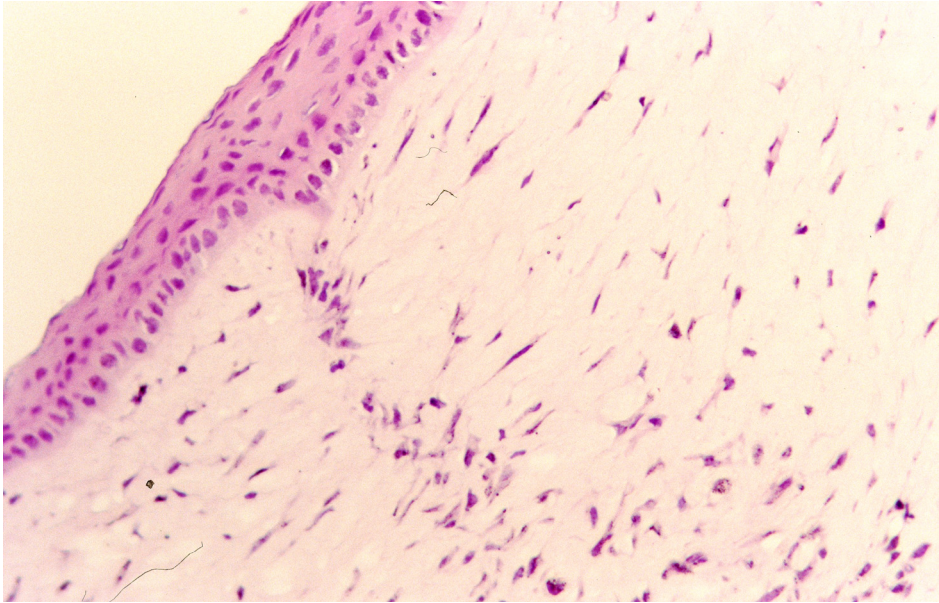


Fig.132. 3 meses después todavía persisten algunos fibroblastos en la incisión (P.A.S 200).

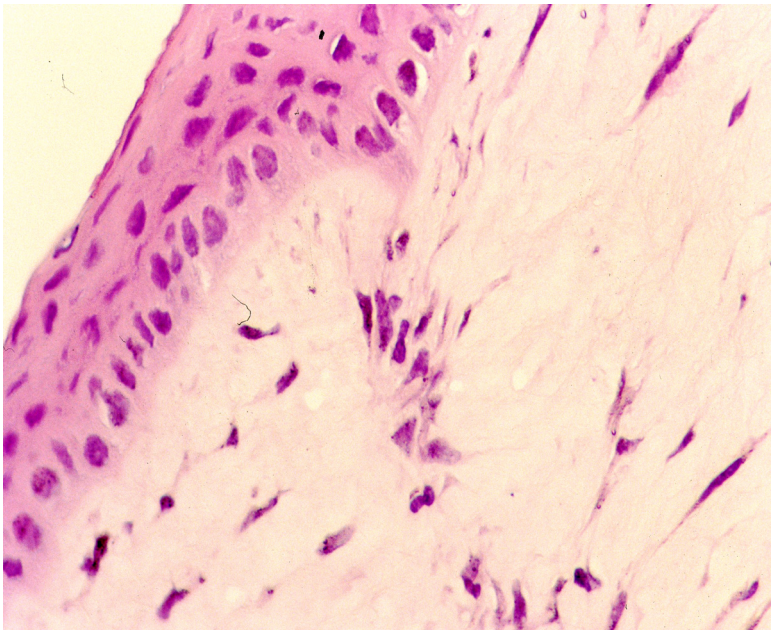


Fig. 134. Con mayor detalle que en la imagen anterior, observamos la persistencia, 3 meses después, de algunos fibroblastos en la incisión (P.A.S 400 X).

## DISCUSIÓN

**DISCUSIÓN MODELO CLÍNICO**

La micropunción estromal anterior, en el tratamiento de las erosiones corneales recurrentes, es un tratamiento de eficacia probada y muy extendido entre los oftalmólogos en su práctica habitual. Por el contrario, su uso en los pacientes con queratopatía bullosa no está tan extendido. En este trabajo hemos pretendido demostrar su eficacia tanto desde el punto de vista clínico como histopatológico. Mediante el estudio experimental, hemos intentado hallar las claves del proceso de cicatrización corneal tras la micropunción, para entender como se produce la adhesión del epitelio al estroma en la queratopatía bullosa.

La queratoplastia penetrante, es el tratamiento definitivo de la queratopatía bullosa, pero existen otras modalidades terapéuticas, médicas y quirúrgicas para tratar los síntomas asociados como dolor, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y fotofobia. Cada una de estas modalidades tiene sus ventajas e inconvenientes.

Las lentes de contacto terapéuticas se utilizan habitualmente en la queratopatía bullosa para aliviar los síntomas, pero su uso está asociado con un aumento en la incidencia de queratitis microbianas y con el desarrollo de neovascularización corneal, conocido factor de riesgo para el rechazo al trasplante corneal. Además los pacientes precisan controles periódicos.

La cauterización de la membrana de Bowman es un procedimiento efectivo pero induce necrosis epitelial, cambios en la curvatura corneal, vascularización e incluso necrosis estromal que puede reducir las posibilidades de éxito de un futuro trasplante.

La queratectomía fototerapéutica con láser Excímer parece ser un procedimiento con buenos resultados pero resulta caro, por lo que no está al alcance de todos los pacientes.

El trasplante de membrana amniótica es una alternativa a los recubrimientos conjuntivales. La membrana amniótica favorece la epitelización. Una vez que se reabsorbe la membrana, se reemplaza por un nuevo estroma fibrótico que puede reducir la transparencia corneal. En algunos pacientes se

precisa repetir el injerto de membrana amniótica hasta 2 o 3 veces para paliar el dolor. Es un procedimiento complejo que precisa realizarse en quirófano. Además, para obtener la membrana se necesita un hospital en el que se realicen cesáreas programadas para poder procesarla, así como la autorización del centro para realizar trasplantes de tejido.

La micropunción estromal anterior, según los resultados obtenidos en nuestro estudio es un tratamiento efectivo, simple, seguro y al alcance de todos los oftalmólogos.

En este trabajo presentamos nuestra experiencia, tratando con micropunción estromal anterior 45 ojos de 45 pacientes, con resultados histológicos y correlación clínico-patológica en 19 pacientes en los que posteriormente realizamos un trasplante.

Tanto la severidad como la duración del dolor se redujeron tras la micropunción estromal anterior. La sensación de cuerpo extraño, la necesidad de analgésicos, la fotofobia y el insomnio también disminuyeron tras el tratamiento. La micropunción estromal anterior es pues, una técnica que disminuye significativamente los síntomas asociados a la queratopatía bullosa que pueden ser incapacitantes para muchos pacientes. Ningún paciente empeoró su sintomatología tras el tratamiento.

Tras la realización de la micropunción, adaptamos una lente de contacto terapéutica para disminuir las molestias causadas por el tratamiento. La mayoría de los pacientes previamente al tratamiento, eran portadores de lentes de contacto terapéuticas. Al mes, cuando consideramos que ya se han producido los anclajes epiteliales y el principio de la fibrosis subepitelial, la retirábamos. A los pacientes que referían sensación de cuerpo extraño y/o dolor al mes, se les prescribía tratamiento con lubricantes tópicos que progresivamente a medida que disminuían las molestias, ellos mismos iban retirando. Sólo un 13 % de los pacientes requirieron un re-tratamiento que se realizó en la consulta.

La agudeza visual mejoró en un 24 % de los pacientes aunque la mejoría no fue espectacular en ningún caso; se mantuvo igual en un 55% de los pacientes y



empeoró en un 20 % de los pacientes. La mejora de la agudeza visual se da en algunos pacientes debido a la reducción del edema y a la disminución del número de bullas una vez que el epitelio se adhiere firmemente. El empeoramiento es debido a la fibrosis subepitelial que se produce por dos mecanismos; uno es el estímulo crónico del edema corneal que sabemos que favorece la fibrosis subepitelial. La queratopatía bullosa dejada a su evolución, sin recibir ningún tratamiento, presenta una última fase de cicatrización subepitelial. Otro mecanismo es la fibrosis local que se produce en los lugares donde se realiza la micropunción.

Una de las maneras objetivas para cuantificar la disminución del área ocupada por las bullas ha sido medir su área antes y después del tratamiento. El programa Scion es capaz de calcular las áreas y nos ha demostrado una disminución significativa que se produce sobre todo el primer mes tras el tratamiento.

La micropunción estromal anterior requiere únicamente una aguja y una lámpara de hendidura o un quirófano con microscopio, esta última opción es mucho más cómoda para el oftalmólogo que realiza la técnica y para el paciente. Es muy fácil de realizar, los pacientes toleran sin dolor la realización del tratamiento que se completa en aproximadamente 5 minutos.

Nosotros utilizamos una aguja de 25 gauge, ya que es con la que más cómodos nos encontramos, una vez tratados los primeros pacientes se adquiere la habilidad para reconocer que hemos atravesado la membrana de Bowman. A pesar de un aumento en el grosor estromal, la resistencia de la córnea en la queratopatía bullosa es inferior a la de una córnea sana, posiblemente debido a la desorganización e hiperhidratación de las fibras colágenas. Se han diseñado instrumentos con curvaturas especiales de las agujas que permiten igualar la profundidad de penetración en el estroma anterior y disminuir las perforaciones. Katsev et al <sup>158</sup> realizaron múltiples micropunciones corneales con agujas de 23,25,27 y 30 gauge en un paciente al que 7 semanas después, se le realizó un transplante. Concluyeron que con una profundidad de 0.1 mm era suficiente para obtener buenos resultados, las agujas más seguras eran a su criterio las de 23 y 25 gauge y recomendaban especial cuidado con las de 30 gauge para la realización de

este procedimiento. Rubinfeld et al <sup>117</sup> diseñaron una aguja con dos curvaturas para la realización de la técnica con mayor comodidad y seguridad, con ella no se produjo ninguna perforación corneal.

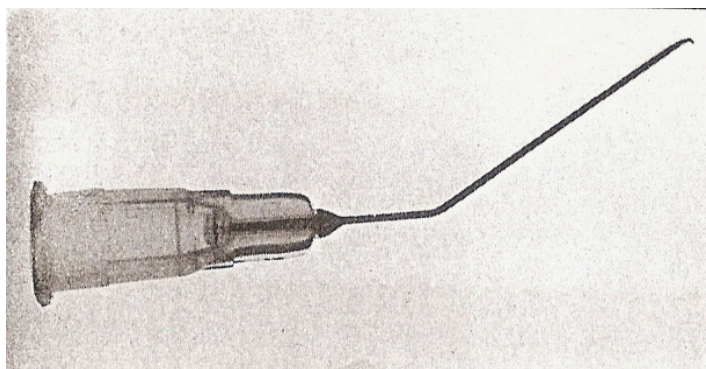


Fig. 135. Aguja diseñada por Rubinfeld *et al.*

En nuestra opinión, aunque estas agujas curvadas son muy seguras, debido al edema estromal no siempre consiguen penetrar la Bowman y al menos en nuestra experiencia, no se obtienen buenos resultados en el tratamiento de la queratopatía bullosa, por el contrario, pensamos que son muy útiles en el tratamiento de la queratalgia recidivante ya que el espesor corneal en estos casos no está aumentado.

El espesor corneal se incrementó levemente, sobre todo el primer mes, probablemente debido al aumento de la fibrosis subepitelial.

Los hallazgos histopatológicos de nuestro estudio se corresponden con los de Hsu *et al* <sup>119</sup> y Cormier *et al* <sup>118</sup> con algunas diferencias. En ambos estudios no se encontró ninguna micropunción con epitelio invadiendo su interior, en nuestro trabajo hallamos células epiteliales formando un "tapón" epitelial en la incisión estromal. De este modo comprobamos el mecanismo de cicatrización de la micropunción y hemos podido documentar que el epitelio constituye un anclaje temporal mientras se reconstituye la membrana basal. Nuestros hallazgos difieren de los de Sridhar *et al* <sup>159</sup>, en que en nuestro estudio la adhesión del epitelio al estroma era mayor, Sridhar *et al* reportan en 5 de los 11 botones corneales

denudación epitelial, nosotros encontramos el epitelio adherido en el 100% de los casos. Las diferencias en cuanto a la adhesión epitelial son muy grandes entre estos dos estudios. Son varios los factores que pueden influir pero los que nos parecen más relevantes son dos: el primero es la manipulación de los botones corneales. En los laboratorios de anatomía patológica están acostumbrados a manejar muestras grandes, para procesar el botón corneal hay que seccionarlo, para ello se utiliza un bisturí, aunque el epitelio esté adherido, si al realizar el corte se arrastra el bisturí es fácil desprender el epitelio, tanto en estos casos como en córneas normales. El segundo factor que también nos parece relevante, es el tipo de aguja utilizado, Sridhar *et al* utilizan una aguja doblada para igualar la profundidad en el espesor y en nuestra experiencia en la queratopatía bullosa se obtienen peores resultados, debido a que por el edema estromal, en ocasiones, las micropunciones no llegan al estroma anterior con este tipo de aguja.

En nuestro estudio histológico no encontramos aumento de la vascularización al igual que Cormier *et al*<sup>118</sup>. Gomes *et al*<sup>198</sup>, encuentran un incremento en la vascularización moderada y superficial y Sridhar *et al*<sup>159</sup> observan un aumento de la vascularización superficial biomicroscópicamente en un paciente y en el estudio histológico encuentran 5 pacientes con vascularización estromal.

El mecanismo por el cual la micropunción produce una adhesión del epitelio al estroma todavía no está del todo claro y parece que son varios los factores que pueden influir.

En el tratamiento de las erosiones corneales recidivantes parece ser que el factor clave sería la rotura de la membrana de Bowman<sup>162-169</sup>. La penetración en la membrana de Bowman puede estimular la secreción de una nueva membrana basal por las células basales epiteliales cuando las células quedan expuestas al colágeno tipo I. Las proyecciones epiteliales dentro del estroma anterior pueden actuar como anclajes temporales mientras que se reconstituye la membrana basal, las fibrillas de anclaje y los hemidesmosomas<sup>117,120,160</sup>. Judge *et al*<sup>120</sup> observaron estas proyecciones epiteliales en la córnea del conejo y nosotros hemos podido documentar estas proyecciones epiteliales en la córnea humana<sup>161</sup>. Este mecanismo

de cicatrización es similar aunque a menor escala, al mecanismo de cicatrización corneal para la queratotomía radial, en el que la incisión corneal era invadida por epitelio en un primer estadio y el segundo estadio se caracterizaba por la aparición de un tejido cicatricial paralelo a la incisión que cerraba completamente los bordes de la herida <sup>170-180</sup>. Durante el proceso de cicatrización corneal normal, las células epiteliales invaden y rellenan la herida estromal. Estudios histopatológicos han mostrado como estos "tapones epiteliales" persisten en las heridas estromales anteriores durante periodos muy largos después de una queratotomía radial. En la micropunción estromal estas proyecciones epiteliales también pueden persistir, aunque al ser la herida de menor tamaño, suelen permanecer menos tiempo. En las micropunciones, las células epiteliales están firmemente unidas a los labios irregulares de la herida por procesos celulares. Múltiples tapones epiteliales rellorando las micropunciones podrían funcionar a modo de soldaduras puntuales uniendo el epitelio al estroma edematoso.

Otro factor importante en la queratopatía bullosa es la ausencia de las proteínas de la matriz extracelular ( fibronectina, colágeno tipo IV y laminina) en la membrana basal de los pacientes con esta patología. La micropunción estromal anterior puede promover la adhesión epitelial estimulando la producción de estas proteínas de la matriz extracelular que son importantes en la unión del epitelio al tejido conectivo. En el estudio inmunohistoquímico de Hsu *et al* <sup>119</sup> , a los pacientes con queratopatía bullosa en los que se realizó la micropunción estromal anterior las tres proteínas fundamentales estaban presentes en los lugares de la punción, así como en el pannus subepitelial reactivo adyacente a las zonas de la micropunción. La membrana basal epitelial de las zonas no tratadas mostraba poca o ninguna tinción. Otro estudio inmunohistoquímico realizado por Hashizume *et al* <sup>181</sup> en cerdos de guinea estudiando la membrana basal tras micropunción estromal anterior demostró un aumento de la inmuno-reactividad transitoria al colágeno IV en la membrana basal de las corneas tratadas y no en la membrana basal normal. La inmuno-reactividad al colágeno tipo IV puede estar relacionada con el aumento de la adherencia del epitelio tras la micropunción.

La fibrosis subepitelial difusa, el estadio final en la queratopatía bullosa crónica<sup>182,183</sup> se ve acelerada tras la micropunción estromal. Masas de material hialino relativamente acelular y avascular pueden acumularse en este plano y reemplazar el fluido en las vesículas y bullas. La apariencia histológica de este tipo de pannus degenerativo difiere del asociado a procesos inflamatorios principalmente en el menor grado de proliferación de linfocitos y células plasmáticas y la mínima destrucción de la Bowman.

Esta fibrosis inducida tras la micropunción tiene un papel muy importante en el incremento de la adhesión epitelial. En nuestro estudio, como hemos podido observar en el capítulo de resultados, se encontró una fibrosis subepitelial en las zonas de la micropunción, el epitelio se encontraba adherido en estas zonas, mientras que a ambos lados de la micropunción estaba desprendido. En otros casos la fibrosis subepitelial se extendía en toda la preparación, aumentando la adherencia del epitelio. Según la intensidad del edema y el grado de descompensación la fibrosis subepitelial puede aparecer parcheada (focal) en las córneas con menor grado de descompensación o difusamente bajo toda la totalidad del epitelio en las córneas muy edematosas.

Esta fibrosis también aparece en los botones corneales de queratopatías bullosas en los que no se ha realizado la micropunción. En estas preparaciones observamos como en ocasiones el tejido fibroso subepitelial consigue adherir el epitelio, pero en otros casos esta fibrosis no es suficiente para anclarlo y lo encontramos desprendido.

En el curso normal de la queratopatía bullosa, el tejido fibroso subepitelial y la capa posterior de colágeno se forman en los estadios finales. Las células epiteliales, limbales o estromales parecen contribuir a su formación. A nivel bioquímico existen diferencias en las córneas con queratopatía bullosa si las comparamos con córneas normales<sup>184-187</sup>. Kenney et al<sup>188-190</sup> demuestran que a nivel ultraestructural todas las córneas con queratopatía bullosa estudiadas tenían un material fibrilar anormal posterior a la membrana de Descemet y un tercio tenían un material subepitelial fibrocelular rompiendo la membrana basal epitelial y la

membrana de Bowman. Ljubimov et al <sup>191-193</sup> sugieren que los diferentes tipos de proteínas de la matriz extracelular producidas por las células epiteliales corneales y por el endotelio dan lugar a la formación del tejido fibroso subepitelial y la capa posterior de colágeno respectivamente. Otro hallazgo importante es la identificación de diferentes formas de tenascina en la queratopatía bullosa <sup>194-196</sup>. Esta molécula ha sido implicada en la dehiscencia epitelial y en la unión al sustrato. La función de las moléculas de adhesión en la queratopatía bullosa, que también ha sido estudiado por Zhu et al <sup>197</sup>, enfatiza el papel de la disminución en la expresión de VLA-beta 1 ( modulo de activación muy tardío), una subfamilia de las integrinas linfocitarias.

Clínicamente, el incremento en la adhesión epitelial es remarcable tras la micropunción. En la mayoría de los casos, en el momento del tratamiento, se introducen burbujas de aire por debajo del epitelio al deslizar la punta de la aguja para realizar la micropunción.

Pensamos que con la aparición de la fibrosis, se puede producir el aislamiento de las terminaciones de los nervios corneales disminuyendo la sensibilidad corneal y el dolor.

El incremento de la adhesión epitelial junto con la fibrosis subepitelial crea una barrera para impedir que el fluido penetre en el espacio subepitelial y previene la formación de bullas <sup>198</sup>.

En el estudio biomicroscópico observamos que las bullas disminuían o desaparecían en las zonas de la micropuntura. Un tiempo variable después se observaba una fibrosis subepitelial.

La micropunción estromal anterior es una técnica que desde su introducción en el año 86 por Mc Lean et al <sup>4</sup> sigue en vigencia y se siguen publicando buenos resultados para la queratopatía bullosa <sup>200</sup> y para la erosión corneal recurrente <sup>201</sup>.

Se continúan encontrando indicaciones nuevas como en el tratamiento de las erosiones recidivantes tras LASIK. Malecha <sup>202</sup> comunica el caso de una paciente, en la que durante el corte del lenticulo se produjo un defecto epitelial, que dio lugar a una erosión corneal recurrente y a una queratitis lamelar difusa

secundaria. El tratamiento médico convencional falló, por lo que realizó una micropunción estromal anterior. La queratitis lamelar difusa se resolvió rápidamente después de que la erosión curara, sin necesidad de corticoesteroides tópicos.

La micropunción estromal anterior se ha utilizado con éxito en el síndrome de Brown-McLean. Este síndrome descrito por primera vez en 1969 se caracteriza por edema corneal periférico con pigmento en el endotelio en pacientes afáquicos. Habitualmente tiene un curso benigno pero se han descrito complicaciones como queratitis infecciosas. Habitualmente se prescriben lubricantes para reducir la sensación de cuerpo extraño. El edema habitualmente respeta la córnea por lo que la queratoplastia no es necesaria para la rehabilitación visual. Martins et al <sup>203</sup> trataron 2 pacientes con este síndrome para paliar la intensa sensación de cuerpo extraño con resultados muy satisfactorios a largo plazo.

**DISCUSIÓN MODELO EXPERIMENTAL**



Nuestro objetivo al desarrollar este modelo era investigar la cicatrización corneal en el conejo tras la micropunción anterior estromal para poder entender los mecanismos por los cuales se produce la adhesión del epitelio al estroma y así poder extrapolar los resultados a la práctica diaria con los pacientes afectados de queratopatía bullosa.

El endotelio corneal de los conejos muestra una proliferación activa después de haber sido dañado y esto ha constituido una dificultad para producir una queratopatía bullosa persistente en este animal<sup>153-156</sup>. Maurice *et al*<sup>157</sup> demostraron que la destrucción permanente del endotelio puede conseguirse irrigando la cámara anterior con una solución de cloruro de benzalconio, su método ha sido utilizado en este estudio. Durante los tres meses del periodo de observación después de la descompensación con cloruro de benzalconio, la córnea permaneció edematosa y bullosa. El examen histológico utilizando microscopía óptica confirmó la ausencia de células endoteliales durante todo el periodo. Este modelo experimental es pues, un buen modelo de queratopatía bullosa persistente. La descompensación corneal se produjo en un solo ojo, utilizando el otro como control. Se realizó la micropunción estromal y se sacrificaron los animales desde la semana 1 hasta el tercer mes cuando consideramos que el proceso de cicatrización habría finalizado.

Los resultados del estudio histológico coinciden con los del trabajo realizado por Judge *et al*<sup>120</sup>. En el conejo el epitelio corneal migra dentro de la herida estromal de la micropunción. A la semana la incisión estaba cerrada por un tapón de células epiteliales. La membrana basal se reconstituye aproximadamente a las 2 semanas. Tras microdiatermia según el estudio realizado por Wood *et al*<sup>169</sup> se necesitan 2 meses para conseguir el reestablecimiento de la membrana basal. Esto se piensa que es debido a que tras la micropunción, la célula epitelial corneal se expone inmediatamente al colágeno tipo I mientras que tras la diatermia, un nuevo colágeno tipo I debe ser secretado en el colágeno necrótico antes de que el epitelio corneal pueda secretar una nueva membrana basal. Las proyecciones epiteliales persistieron tres meses tras la micropunción.

Nosotros no observamos en ninguna preparación tejido fibroso subepitelial. Por el contrario tras la microdiatermia en corneas de conejo Wood *et al*<sup>169</sup> describieron una capa de tejido conectivo subepitelial formado como consecuencia del procedimiento. Este pannus subepitelial unía firmemente el epitelio al estroma subyacente.

Nuestros resultados también concuerdan con los de Jester *et al*<sup>199</sup> en el modelo animal de cicatrización corneal tras queratotomía radial realizado en el conejo. Tanto in vivo como con técnicas histológicas convencionales, inicialmente se producía un crecimiento del epitelio dentro de la herida estromal que persistía sin una marcada respuesta fibrótica. Por el contrario en el gato, se producía una progresiva disminución de la herida y el tapón epitelial era reemplazado por tejido cicatricial. La ausencia de fibrosis en la cicatriz de la queratotomía radial, les indujo a plantearse que el conejo no es un buen modelo experimental para el estudio de la queratotomía radial en humanos.

En la córnea de conejo tras la micropunción, se observa el crecimiento del epitelio en la herida pero al contrario que en la córnea humana, este tapón epitelial se va difuminando aunque sin llegar a desaparecer. Pensamos que este fenómeno debe estar en alguna medida relacionado con la ausencia de membrana de Bowman en este animal. En otros modelos animales (mono y gato) tras heridas de queratotomía radial se observa como el tapón epitelial tiende a ser sustituido más rápidamente por tejido cicatricial.

El principal inconveniente de este animal como modelo experimental es la ausencia de membrana de Bowman, por lo que debemos extrapolar los resultados con precaución. A nuestro entender, la membrana de Bowman tiene un papel fundamental en los procesos de cicatrización corneal sobre todo en la interacción epitelio-estroma.

La mayoría de los autores consideran que la membrana de Bowman no se regenera tras una herida incisa. Algunos estudios,( entre los que se encuentra el nuestro), utilizando microscopia óptica han observado la membrana de Bowman discontinua , mal aposicionada o ausente en la zona del traumatismo. Yamamoto *et*

*a/*<sup>172</sup> observaron la discontinuidad de las fibrillas de colágeno incluso 12 meses tras la incisión de queratotomía radial. Aunque el ancho del defecto gradualmente disminuía a medida que se producía la cicatrización. La sustancia que rellena el defecto en la membrana de Bowman es desconocida. Estudios de microscopía electrónica de transmisión mostraron un material colágeno amorfo<sup>177</sup> y "debris" celulares permaneciendo en las incisiones<sup>204</sup>.

## **CONCLUSIONES**

1. La micropunción estromal anterior es una técnica quirúrgica segura y un procedimiento efectivo para paliar los síntomas asociados a la queratopatía bullosa como son: sensación de cuerpo extraño, fotofobia, lagrimeo y dolor.
2. La micropunción estromal anterior es una técnica quirúrgica eficaz para la reducción de la superficie corneal ocupada por bullas en la queratopatía bullosa.
3. Tras la realización de la micropunción corneal existe una correlación entre los resultados clínicos, biomicroscópicos e histológicos.
4. En el estudio histológico se evidencian dos formas de adherencia del epitelio, bien sea mediante una fibrosis subepitelial focal en la zona de la micropunción o bien mediante un pannus degenerativo fibroso difuso y no vascularizado. En ambos casos hemos constatado que la micropunción produce una discontinuidad en la membrana de Bowman que da lugar a la invasión del epitelio en la zona de la punción, originándose una proyección epitelial.
5. Aunque en el modelo experimental se demuestran las proyecciones epiteliales hacia el estroma corneal, la ausencia de la membrana de Bowman en el conejo y la escasa respuesta fibrosa nos obliga a plantearnos que este es un modelo poco apropiado para el estudio de la cicatrización tras la micropunción estromal anterior.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. **Duane's** Clinical Ophthalmology on CD-ROM.2003. Lippincott Williams and Wilkins.
2. **Anne Marie Alino MD**, Henry D. Perry , MD , Anastasios J. Kanellopoulos , MD et al. Conjunctival Flaps. Ophthalmology 1998 ; 105: 1120-23.
3. **Cormier G**, Brunett I, Boisjily HM, et al. Anterior stromal puncture of bullous keratopathy. Arch Ophthalmol 1996; 114: 654-8.
4. **McLean En**, MacRae SM, Rich LF. Recurrent erosion: treatment by anterior stromal puncture. Ophthalmology 1986; 93: 784-8.
5. **Arffa R.C.** Grayson. Enfermedades de la córnea. Cuarta edición. Harcourt Brace: Mosby, 1999; 6-18.
6. **Ortiz Urdian G.**; Diaz Flores I. Histología del ojo y sus anexos. Barcelona,1977; 26-32.
7. **Yanoff M.**, Duker J.S. Ophthalmology .Ed. Mosby, 1999; sección 5:2.1-4.4.
8. **Menezo J.L.** , Güell J.L. Corrección quirúrgica de la alta miopía. Ed. Expaxs, 2001;39-57.
9. **Waring GO III**, Bourne W, Edelhauser HF et al. The corneal endothelium : normal and patologic structure and function. Ophthalmology 1982; 89:531.
10. **Mishima S**, Hedbys BO: Physiology of the cornea. Int Ophthalmol Clin 1968; 8:527.
11. **Dohlman CH**: The function of the corneal epithelium in health and disease. Invest Ophthalmol. 1971;10:376.
12. **Headbys BO**, Mishima S, Maurice DM. The imbibition pressure of the corneal stroma. Exp Eye Res .1963; 2: 99-11.
13. **Maurice DM**: Cornea and sclera. In Davson H (ed): The Eye, 3rd ed; New York, Academic Press, 1984.
14. **Kreutziger GO**: Lateral membrane morphology and gap junction structure in rabbit corneal endothelium. Exp Eye Res.1976 ; 23:285.
15. **Harris JE**: The physiologic control of corneal hydration. Am J Ophthalmol 1957;44:262.
16. **Geroski DH** , Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF. Pump funtion of the corneal endothelium . Ophthalmology 1985;92:759-63.
17. **Fischbarg J**, Hernandez J, Liebovitch LS, et al The mechanism of fluid and electrolyte transport across corneal endothelium: critical revision and update of a model Curr Eye Res. 1985 ;4: 351.
18. **Mishima SM**, Maurice DM: The effect of normal evaporation on the eye. Exp Eye Res .1961; 1:46.
19. **Vogt A**: Weitere Ergebnisse der Spaltlampenmikroskopie des vordeun Bulbusabschnittes. Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 1921; 106:63.
20. **Goar EL**. Dystrophy of the corneal endothelium ( cornea guttata). Am J Ophthalmol 1934;17:215-221.
21. **Lorenzetti DWC** , Uotila MH, Parikh N, Kaufman HE. Central cornea guttata. Incidence in the general population. Am J Ophthalmol 1967;64:1155-1158.

22. **Iwamoto T**, De Voe A.G. Electron microscopic studies on Fuchs' combined dystrophy. *Invest Ophthalmol* 1971; 10:9.
23. **Magovern M**, Beauchamp GR, Mc Tighe JW et al. Inheritance of Fuchs' combined dystrophy. *Ophthalmology*.1979; 86 :1987-923.
24. **Hogan MJ**, Zimmerman LF (eds): *Ophthalmic Pathology*, Philadelphia, WB Saunders, 1962; 317-331.
25. **Theodore FH**: Congenital type of endothelial dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1939; 21:626.
26. **Boruchoff W.M.** and Kuwara , T.: Electron microscopy of posterior polymorphous degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 1971; 72: 879.
27. **Cibis GW**, Krachmer JA, Phelps CD et al: The clinical spectrum of posterior polymorphous dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 1529.
28. **Levenson JE**, Chandler JW, Kaufman HE: Affected asymptomatic relatives in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1973; 76: 967.
29. **Krachmer JH**: Posterior polymorphous dystrophy: A disease characterized by epithelial like endothelial cells which influence management and prognosis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1985; 83:413.
30. **Judisch, G.F.**, and Maumane, I.H. : Clinical differentiation of recessive congenital hereditary endothelial dystrophy and dominant hereditary endothelial dystrophy, *Am. J. Ophthalmol.* 1978; 85:606.
31. **Kenyon ,K.R.**, and Antine , B. : The pathogenesis of congenital hereditary endothelial dystrophy of the cornea , *Am. J. Ophthalmol.* 1971; 72:787.
32. **Levenson, J.E**, Chandler , J.W., and Kaufman, H.E.: Affected asymptomatic relatives in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Am. J. Ophthalmol*, 1973; 76: 967.
33. **Campbell DG**, Shields MB, Smith TR: The corneal endothelium and the spectrum of essential iris atrophy. *Am J Ophthalmol.* 1978; 86:317.
34. **Bourne WM**: Partial corneal involvement in the iridocorneal endothelial syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1982; 94:774.
35. **Dohlman CH**, Hyndiuk RA: Subclinical and manifest corneal edema after cataract extraction. In *Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology, Symposium on the Cornea.* St.Louis, CV Mosby. 1972 ; 214.
36. **Cosar CB**, Sridhar MS , Cohen EJ et al: Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 1996-2000. *Cornea.* 2002; 21(2) :148-51.
37. **Bourne WM**, Kaufman HE: Endothelial damage associated with intraocular lenses. *Am J Ophthalmol* 1976; 81:482.
38. **Jaffee NS**, Jaffee MS, Jaffee GF: *Cataract Surgery and Its Complications*, 5th ed, St. Louis, CV Mosby.1990; 249-252.
39. **Solomon KD**, Apple DJ, Mamalis N et al: Complications of intraocular lenses with special reference to an analysis of 2500 explanted intraocular lenses (IOLs). *Eur J Implant Refract Surg.* 1991 ; 3 : 195.
40. **Stark WJ**, Sommer A, Smith RE: Changing trends in intraocular lens implantation. *Arch Ophthalmol.*1989;107: 1441.



41. **Laibson P**: Inferior bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol*. 1965; 74:191.
42. **Stocker FW**. The endothelium of the cornea. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1953; 51 :669-786.
43. **Chi HH**, **Teng CC**, **Katzin HM**. Histopathology of primary endothelial epithelial dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1958;45:518-535.
44. **Hogan MJ**, **Wood I**, **Fine M**. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea: 29<sup>th</sup> Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1974; 78:363-383.
45. **Iwamoto T**, **De Voe AG**. Electron microscopic studies on Fuchs' combined dystrophy. I. Posterior portion of the cornea. *Invest Ophthalmol* 1971; 10:4-28.
46. **Mc Tighe JW**. The human cornea: A light and electron microscopic study of the normal cornea and its alterations in various dystrophies. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1967 ;65 : 591 - 660.
47. **Iwamoto T**, **De Voe AG**. Electron microscopic studies on Fuchs' combined dystrophy. II. Anterior portion of the cornea. *Invest Ophthalmol* 1971; 10: 29-40.
48. **Pouliquen Y** , **Graf B**, **Offret G** . Etude histologique et ultrastructurale de la cornee dans une dystrophie endoepitheliale de Fuchs ( cornea guttata ). *Arch Ophthalmol (Paris )* 1971; 31:427- 444.
49. **Bron AJ**, **Tripathi RC**. Cystic disorders of the corneal epithelium. I. Corneal aspects. *Br J Ophthalmol* 1973; 57:361-375.
50. **Bergmanson JPG**, **Sheldon TM**, **Goosey Jd**. Fuchs' endothelial dystrophy: a fresh look at an aging disease. *Ophthal Phisiol Opt* 1999; 19:210-222.
51. **Tripathi RC**, **Bron AJ**. Cystic disorders of the corneal epithelium. II. Pathogenesis. *Br J Ophthalmol* 1973; 57:376-390.
52. **Burns RR**, **Bourne WM**, **Brubaker RF**. Endothelial function in patients with cornea guttata. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 20:77-85.
53. **Wilson SE** , **Bourne WM**, **O'Brien PC**, **Brubaker RF**. Endothelial function and aqueous humor flow rate in patients with Fuchs' dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1988; 106:270-278.
54. **McCartney MD** , **Wood TO** , **McLaughlin BJ** . Moderate Fuchs' endothelial dystrophy ATPase pump site density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30:1560-1564.
54. **Sasaki Y**, **Turbeville AW**, **Wood TO**, **McLaughlin BJ**. Freeze fracture study of human corneal endothelial dysfunction. *Invest OphthalmolVis Sci* 1986; 27:480-485.
55. **Geroski DH**, **Matsuda M**, **Yee RW**, **Elderhauser HF**. Pump function of the human corneal endothelium. Effects of age and guttata. *Ophthalmology* 1985; 92:1-6.
57. **Jonhston MC**, **Noden DM**, **Hazelton RD**, **Coulombre JL**, **Coulombre AJ**. Origins of avian ocular and periocular tissues. *Exp Eye Res* 1979; 29:27-43.
58. **Adamis AP**, **Molnar M**, **Tripathi BJ**, **Emerson MS**, **Stejansson K**, **Tripathi RC**. Neuronal-specific enolase in human corneal endothelium and posterior keratocytes . *Exp Eye Res* 1985;41:665-668.

59. **Rosenblum P**, Stark WJ, Maumenee IH, Hirst LW. Hereditary Fuchs' dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1980; 90:455-462.
60. **Magovern M**, Beauchamp GR, Mc Tighe JW, Fine BS, Baumiller RC. Inheritance of Fuchs' combined dystrophy. *Ophthalmology* 1979;86 : 1897-1923.
61. **Renard G**, Dhermy P, Pouliquen Y. Dystrophies endothelio- descemetiques secondaires. *J Fr Ophthalmol* 1981 ;4 : 721 - 740.
62. **Waring GO**, Font LR , Rodrigues MM, Mulberger RD. Alterations of Descemet's membrane in interstitial keratitis. *Am J Ophthalmol* 1976; 81 : 773 - 785.
63. **Waring GO**, Laibson PR , Rodrigues MM. Clinical and pathological alterations of Descemet's membrane with emphasis on endothelial metaplasia . *Surv Ophthalmol* .1974;18: 325 - 368.
64. **Kooepe L**, Angeborene Dellenbildung der Hornhauthinter floche. Klinische Beobachtung mit der Nennspaltlampe und dem Hornhamikaoskop. *Graefes Arch Klin Ophthalmol* 1916 ; 91 : 363 -379.
65. **Katai N**, Miyamoto N, Yoshimura N. Ultrasound biomicroscopic images of the anterior chamber angle of a patient with posterior polymorphous dystrophy (letter). *Br J Ophthalmology*1998; 82:1339.
66. **Bourgeois J**, Shields MB, Tresher R. Open-angle glaucoma associated with posterior polimorphous dystrophy. *Ophthalmology* 1984 ;91 : 420 - 423.
67. **Krachmer JH**. Posterior polymorphous corneal dystrophy: a disease characterized by epithelial-like endothelial cells which influence management and prognosis . *Trans Am Ophthalmol Soc* 1985 ;83: 413-475 .
68. **Barraquer RI**, De Toledo MC, Torres E. Distrofias y degeneraciones corneales. *Atlas y texto*. Espaxs, S.A. 2004 : 215.
69. **Laganowski HC**, Sherrard ES, Muir MGK, Buckley RJ. Distinguishing features of the iridocorneal endotelial syndrome and posterior polymorphous dystrophy : value of endotelial specular microscopy. *B J Ophthalmol* 1991 ;75: 212-216 .
70. **Brooks AMV**, Grant G, Gillies WE. Differentiation of posterior polymorphous dystrophy from other posterior corneal opacities by specular microscopy. *Ophthalmology* 1989 ;96: 1639-1645.
71. **Hirst LW**, Waring GO III. Clinical specular microscopy of posterior polymorphous endothelial dystrophy . *Am J Ophthalmol* 1983 ;95: 143-155.
72. **Hogan MJ**, Bietti G. Hereditary deep dystrophy of the cornea (polymorphous) . *Am J Ophthalmol* 1969 ;68 : 777-788.
73. **Henriquez AS**, Kenyon KR, Dohlman CH, Boruchoff SA, Foster SL, Meyer RF, Hanninen LA. Morphological characteristics of posterior polymorphous dystrophy . A study of nine corneas and a review of the literature. *Surv Ophthalmol* 1984 ;29: 139-147.
74. **Hanna C**, Fraunfelder FT, McNair JR. An ultrastructure study of posterior polymorphous dystrophy of the cornea. *Ann Ophthalmol* 1977 ; 9: 1371-1378.

75. **Chan CC**, Green WR, Barraquer J, Barraquer-Somers E, De la Cruz Z. Similarities between posterior polymorphous and congenital hereditary endothelial dystrophies: a study of 14 buttons of 11 cases. *Cornea* 1982; 1:155-172.
76. **Boruchoff SA**, Kuwara T. Electron microscopy of posterior polymorphous degeneration. *Am J Ophthalmol* 1971 ; 72 : 879-887.
77. **McCartney ACE**, Kirkness CM. Comparison between posterior polymorphous dystrophy and congenital hereditary endothelial dystrophy of the cornea. *Eye* 1988; 2: 63-70.
78. **Hirst LW**, Quigley HA, Stark WJ. Specular microscopy of iridocorneal endothelial syndrome. *Am J Ophthalmol* 1980 ; 89: 11-21.
79. **Levenson JE**, Chandler JW, Kaufman HE. Affected asymptomatic relatives in congenital hereditary endothelial dystrophy . *Am J Ophthalmol* 1973 ;76: 967 -971.
80. **Al-Rahji AA**, Wagoner MD. Penetrating keratoplasty in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Ophthalmology* 1977 ;104 : 956 -961.
81. **Callaghan M**, Hand CK, Kennedy SM, FitzSimon JS, Collum LMT, Parfrey NA. Homozygosity mapping and linkage demonstrate that autosomal recessive congenital hereditary endothelial dystrophy ( CHED) and autosomal dominant CHED are genetically distinct. *Br J Ophthalmol* 1999 ; 83 : 115 - 119.
82. **Judisch GF**, Maumenee IH. Clinical differentiation of recessive congenital hereditary endothelial dystrophy and dominant hereditary endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1978 ;85 :606 -612.
83. **Keates RH**, Cvintal T. Congenital hereditary corneal dystrophy . *Am J Ophthalmol* 1964 ;60 : 892 -894.
84. **Mullaney PB**, Risco JM, Teichmann K, Millar L. Congenital hereditary endothelial dystrophy associated with glaucoma. *Ophthalmology* 1995 ; 102: 186 -192.
85. **Pearce WG**, Tripathi RC, Morgan G. Congenital endothelial corneal dystrophy . Clinical, pathological, and genetics study. *Br J Ophthalmol* 1969; 53 : 577 - 591.
86. **Kenyon KR**, Maumenee AE. Further studies of congenital hereditary endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1973; 76 : 419 -439.
87. **Maumenee AE**. Congenital hereditary corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1960 ; 50 : 1114 -1124.
88. **Kenyon KR**, Maumenee AE. The histological and ultrastructural pathology of congenital hereditary corneal dystrophy. *Inves Ophthalmol* 1968 ; 7 : 475 - 500.
89. **Francois J**, Evens A. Heredo-dystrophie annulaire de l'endothelium corneen. *J Genet Hum* 1960 ; 9 : 78 - 86.
90. **Meretoja J**. Inherited corneal snowflake dystrophy with oculocutaneous pigmentation disturbances and other symptoms. *Ophthalmologica* 1985 ; 191 : 197 - 205.

91. **Callagan C**, Rossenwasser GOD, Sassani JW, Mc Manaway JW, Rossenwasser L. Phenotypic and pathologic features of a new corneal stromal dystrophy affecting a Pennsylvania family. *Inves Ophthalmol Vis Sci* 2002 ; ( ARVO abstracts ) : 1722.
92. **Jun AS**, Broman KW, Do DV, Akpek EK, Stark WJ, Gottsch JD. Endothelial dystrophy, iris hypoplasia , congenital cataract and stromal thinning ( EDICT ) syndrome maps to cromosome 15q22.1-q25.3. *Am J Ophthalmol* 2002 ;134(2):172-176.
93. **Behrens-Baumann W**, Schott K, Vogel M, Neuhoff V , Langenbeck U, Demeler U. Hereditary ocular dysproteinhydria of the aqueous humor with crystalline deposits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1984 ; 221 : 187 - 191.
94. **Shields MB**, Campell DG, Simmons RJ. The essential iris atrophies . *Am J Ophthalmol* 1978;85:749-759.
95. **Eagle RC Jr**, Font RL, Yanoff M, Fine BS. The iris nevus (Cogan-Reese) syndrome: Light and electron microscopic observations. *Br J Ophthalmol* 1980 ;64:446-452.
96. **Scheie HG**, Yanoff M. Iris nevus (Cogan-Reese) syndrome: A cause of unilateral glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1975; 93:963-970.
97. **Chandler PA**. Atrophy of the stroma of the iris, endothelial dystrophy, corneal edema and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1956; 41:147-168.
98. **Quigley HA**, Forster RF. Histopathology of cornea and iris in Chandler syndrome. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 1878-1882.
99. **Rodrigues MM**, Stulting RD, Waring GO III. Clinical, electron microscopic, and imunohistochemical study of the corneal endothelium and Descemet's membrane in the iridocorneal endothelial syndrome. *Am J Ophthalmol* 1986;101:16-27.
100. **Rodrigues MM**, Jester JV, Richards R , Rajopalan S, Stevens G. Essential iris atrophy. A clinical, imunohistological , and electron microscopic study in an enucleated eye. *Ophthalmology* 1988; 95 : 69-78.
101. **Campbell DG**, Shields MB, Smith TR. The corneal endothelium and the spectrum of the essential iris atrophy. *Am J Ophthalmol*. 1978 ; 86 : 317- 324.
102. **Bahn CF**, Falls HF , Varley BS , Meyer RF, Edelhauser HF, Bourn WM. Classification of the corneal endothelial disorders based on neural crest origin. *Ophthalmology* 1984; 91 : 558-563.
103. **Tsai CS**, Ritch R, Straus SE, Perry HD, Hsieh FY. Antibodies to Epstein-Barr virus in iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1572-1576.
104. **Alvarado JA**, Underwood JL, Green WR, Wu S, Murphy CG, Hwang DG, Moore TE, O'Day D. Detection of herpes simplex viral DNA in the iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1601-1609.
105. **Alvarado JA**, Murphy CG , Juster RP, Hetherington J. Pathogenesis of the Chandler's syndrome, essential iris atrophy and the Cogan-Reese

- syndrome. II. Estimated age at disease onset. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27: 873-882.
106. **Wilson SE**, Bourne WM, Brubaker RF: Effect of dexamethasone on corneal endothelial Fuchs' dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988 ; 29:357.
107. **Levenson JE**. The effect of short term drying on the surface ultra-structure of the rabbit cornea: scanning electron microscopic study . *Ann Ophthalmol* 1973; 5: 865-77.
108. **Cogan OG**, Kinsey VE. The cornea ,V: physiologic aspects . *Arch Ophthalmol* 1942; 28: 661-9.
109. **Epstein RJ**. Use of the disposable contact lens as bandage contact lens. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1341.
110. **Salleras A**. Bullous keratopathy. In: King JH Jr, Mc Tighe JW, eds. *The Corneal World Congress*. Washington: Buttenworths, 1965: 292.
111. **DeVoe AG**: Electrocautery of Bowman's membrane . *Arch Ophthalmol* 1966; 76:768.
112. **Gunderson T**: Conjunctival flaps in the treatment of corneal disease with reference to a new technique of application. *Arch Ophthalmol* 1958; 60:880.
113. **Pires**, Renato TF, Tseng *et al*. Amniotic membrane transplantation for sintomatic bullous keratopathy. *Arch. Ophthalmol* 1999; 117: 1291-1297.
114. **Maini R**, Sullivan L, Snibson GR *et al*. A comparison of different depth ablations in the treatment of painful bullous keratopathy with phototherapeutic keratectomy. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 912-915.
115. **Luchs JI**, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Ulcerative keratitis in bullous keratopathy. . *Am J Ophthalmol* 1977;104:816-822.
116. **Mc Lean EN**. Update on stromal puncture technique. *Ophthalmology* 1990; 97(10):1245.
117. **Rubinfeld RS**, Laibson PR, Cohen EJ, *et al*. Anterior stromal puncture for recurrent erosion: further experience and new instrumentation. *Ophthalmic Surg* 1990; 318-26.
118. **Cormier G**, Brunett I, Boisjily HM, *et al*. Anterior stromal puncture for bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 654-8.
119. **Hsu JKW**, Rubinfeld RS, Barry P, Jester JV. Anterior stromal punture: immunohistochemical studies in human corneas. *Arch Ophthalmol*. 1993;111: 1057-1063.
120. **Judge D**, Payant J, Frase S, *et al*. Anterior stromal micropuncture electron microscopic changes in the rabbit cornea. *Cornea* 1990; 9(2): 152-60.
121. **Roob RM** , Kubara T. Corneal wound healing. The movement of polymorphonuclear leukocytes into corneal wounds. *Arch Ophthalmol* 1962;68: 636-642.
122. **Dua HS**, Gomes JAP , Sing. Corneal epithelial wound healing: perspective. *Br J Ophthalmol* 1994: 78:401.
123. **Mann I**. A study of epithelial regeneration in the living eye. *Br J*

- Ophthalmol 1944; 28:26.
124. **Buschke WH**. Morphologic changes in cells of corneal epithelium in wound healing. *Arch Ophthalmol* 1949; 41 : 306.
  125. **Dua HS**, Forrester JV. Clinical patterns of corneal epithelial wound healing. *Am J Ophthalmol* 1987 ; 104 : 481.
  126. **Dua HS**, Forrester JV. The corneoescleral limbus in human corneal epithelial wound healing. *Am J Ophthalmol* 1990; 110:646.
  127. **Buck RC**. Measurements of centripetal migration of normal corneal epithelial cells in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1296.
  128. **Crosson CE**, Klyce SD, Beverman RW. Epithelial wound closure in the rabbit cornea : a biphasic process. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27:464.
  129. **Hanna C**, O'Brien JE. Cell production and migration in the epithelial layer of the cornea. *Arch Ophthalmol* 1960; 64: 536.
  130. **Khoudahoust AA**, Silverstein AM, Kenyon KR, Dowling JE. Adhesion of regenerating corneal epithelium. *Am J Ophthalmol* 1968 ; 65: 339.
  131. **Matsuda H**, Smelser GK. Electron microscopy of corneal wound healing. *Exp Eye Res* 1973; 16:427.
  132. **Dunnington JH**, Weimar V. Influence of the epithelium on the healing corneal incisions. *Am J Ophthalmol* 1958; 45:89.
  133. **Kitano S**, Goldman JN. Cytologic and histochemical changes in corneal wound repair. *Arch Ophthalmol* 1966; 76 : 345.
  134. **Weimar V**, Fellman M. Connective tissue cell mobilization and migration following wounding I. Inhibition of mobilization by cWoroquine and inhibition of migration by colchicine. *Exp Eye Res* 1970; 9: 12.
  135. **Wilson SE**. Role of apoptosis in wound healing in the cornea. *Cornea* 2000, 19: 57-12.
  136. **Marshall GE**, Kontas AG, Lee WR. Immunological fine structural localization of extracellular matrix components in aged human cornea. I. Types I-IV collagen and laminin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.1991; 229: 157164.
  137. **Sudar Raj N**, Geiss MJ, Fantes F et al. Healing of excimer laser ablated monkey corneas: an Immunohistochemical evaluation . *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1604.
  138. **Hassell JR**, Schrecengost PK, Rada JA et al. Biosynthesis of stromal matrix proteoglycans and basement membrane components by human corneal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 547.
  139. **Funderburgh JL**, Chandler JW. Proteoglycans of rabbit corneas with non-perforating wounds. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 435.
  140. **Hassel JR**, Cintron C, Kublin C et al. Proteoglycan changes during restoration of transparency in corneal scars. *Arch Biochem Biophys* 1986; 222: 362.
  141. **Cintron C**, Covington HI, Kublin CL. Morphologic analysis of proteoglycans in rabbit corneal scars. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 1789-1975.
  142. **Waring GO**, Laibson PR, Rodrigues M. Clinical and pathological alterations

- of Descemet's membrane, with emphasis on endothelial metaplasia. *Surv Ophthalmol* 1974; 18: 325.
143. **Perlman M**, Baum JL, Kaye GI. Fine structure and collagen synthetic activity of monolayer cultures of rabbit corneal endothelium. *J Cell Bioi* 1974; 63: 306.
  144. **Kenney C**. Analysis of collagens from ultrastructurally pure Descemet's membrane and cultured endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17(suppl): 253.
  145. **Sherrard ES**. The Corneal endothelium in vivo: Its response to mild trauma. *Exp Eye Res* 1976; 22: 347.
  146. **Doughman DJ**, van Horn D, Rodman WP et al. Human corneal endothelial layer repair during organ culture. *Arch Ophthalmol* 1976; 94: 1791.
  147. **Honda H**, Ogita Y, Higuchi S et al. Cell movements in a living mammalian tissue: long term observation of individual cell wounded corneal endothelia of cats. *J Morphol* 1982; 174: 25.
  148. **Rao G**, Shaw GL, Arthur E et al. Morphological appearance of the healing corneal endothelium. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 2027.
  149. **Ling T**, Vannas A, Holden BA. Long-term changes in corneal endothelial morphology following wounding in the cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 1407.
  150. **Prince**. The rabbit in eye research. Thomas. 1964; 6: 86-126.
  151. **Jaw WM**, Shockley RZ, Aziz Am et al. Ocular pharmacokinetics of ceftriaxone following subconjunctival injection in rabbits. *Arch Ophthalmol*, 1984; 103: 694-697.
  152. **Palomar A**, Sanchez J, Castillo J, et al. Repercusión de la premedicación con indometacina tópica en el ojo de conejo sobre la penetración de tobramicina administrada por vía intravenosa. *Arch Soc Esp Oftal Invest*, 1990; 4: 77-82.
  153. **Binder RF**, Binder HF: Regenerative processes in the endothelium of the cornea. *Arch Ophthalmol*, 1957; 57:11-13.
  154. **Faure JP**, Kim YZ, Graf B. Formation of giant cells in the corneal endothelium during its regeneration after destruction by freezing. *Exp Eye Res*, 1971; 12: 6-12.
  155. **Van Horn DL**, Sendele DD, Seideman S et al. Regenerative capacity of the corneal endothelium in rabbit and cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1977; 16: 597-613.
  156. **Yano M**, Tanishima T. Wound healing in rabbit corneal endothelium. *Jpn J Ophthalmol* 1980; 24: 296-308.
  157. **Maurice D**, Perlman M. Permanent destruction of the corneal endothelium in the rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 646-649.
  158. **Katsev DA**, Kincaid MC, Fouraker BD, et al. Recurrent corneal erosion: pathology of corneal puncture. *Cornea* 1991; 10: 418-423.
  159. **Sridhar MS**, Vemuganti GK, Bansal AK, et al. Anterior stromal puncture in bullous keratopathy : a clinicopathologic study. *Cornea* 2001; 20(6): 573-79.

160. **Laibson PR.** Recurrent erosion: treatment by anterior stromal puncture: discussion. *Ophthalmology* 1986; 93: 787-788.
161. **Francés-Muñoz E, López-Sánchez E, Martínez-Costa R, Muñoz Gomez MC, Menezo JL.** Epithelial plugs in anterior stromal puncture. En prensa.
162. **Brown N, Bron A.** Recurrent erosion of the cornea. *Br J Ophthalmol.* 1976; 60: 84-96.
163. **Wood TO.** Recurrent erosion. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1984;82:850-895.
164. **Wood TO, Griffith ME.** Surgery for corneal epithelial basement membrane dystrophy. *Ophthalmic Surg.* 1988; 19: 20-24.
165. **Thygeson P.** Observations on recurrent erosion of the cornea. *Am J Ophthalmol.* 1959;47:48-52.
166. **Wood TO, McLaughlin BR.** Recurrent erosion. *International Ophthalmology Clinics.* 1988; 28: 83-93.
167. **Geggel HS.** Recurrent corneal erosion : animal model using Nd-YAG. laser as a possible new treatment modality. *ARVO Abstract; Sarasota, Fla:* 1988.
168. **Goldman JN, Dohlman CH, Kravitt BA.** The basement membrane of the human cornea in recurrent epithelial erosion syndrome. *Transactions of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology.* 1969;73:471-481.
169. **Wood TO, McLaughlin BJ, Boykinds LG.** Electron microscopy of corneal surface microdiathermy. *Curr Eye Res.* 1985; 6: 885-895.
170. **Binder PS, Waring III GO, Arrowsmith PN et al.** Histopathology of traumatic corneal rupture after radial keratotomy. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1584-1590.
171. **Nakamura K.** Interaction between injured corneal epithelial cells and stromal cells. *Cornea* 2003; 22 S: s35-s47.
172. **Yamamoto S, Sawaguchi S, Fukuchi T et al.** Three-dimensional appearance of Bowman's layer after radial keratotomy. *J Cataract Refractive Surg* 1999; 25: 363-367.
173. **Melles G, Binder P, Moore MN et al.** Epithelial- stromal interactions in human keratotomy wound healing. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1124-1130.
174. **Bergmanson J, Farmer E and Goosey J.** Epithelial plugs in radial keratotomy The origin of incisional keratitis? *Cornea* 2001; 20 (8):866-872.
175. **Stainer GA, Shaw EL, Binder PS et al.** Histopathology of a case of radial keratotomy. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100: 1473-1477.
176. **Deg JK, Zabala EY, Binder PS.** Delayed corneal wound healing following radial keratotomy. *Ophthalmology.* 1985; 92: 734-740.
177. **Binder PS, Nayac SK, Deg JK et al.** An structural and histochemical study of long term wound healing after radial keratotomy. *Am J Ophthalmol.* 1987; 103: 432-440.
178. **McKnight SJ, Fitz J, Giangiacomo J.** Corneal rupture following radial keratotomy in cats subjected to BB gun injury. *Ophthalmic Surg.* 1988; 19:165-167.



179. **Marmer RH.** Radial keratotomy complications. *Ann Ophthalmol.* 1987 ; 19: 409-411.
180. **Nelson JD,** Williams P, Lindstrom RL et al. Map-fingerprint-dot changes in the corneal epithelial basement membrane following radial keratotomy. *Ophthalmology.* 1985; 92: 199-205.
181. **Hashizume N,** Saika S, Ooshima A, et al. Corneal epithelial basement membrane after experimental anterior stromal puncture in guinea pigs: immunohistochemical study. *Jpn J Ophthalmol.* 1997; 41(6): 376-380.
182. **Adamis Ap,** Filatov V, Tripathi BJRC. Fuch's endothelial dystrophy of the cornea. *Surv Ophthalmol.* 1993; 38:149-168.
183. **Waring GO III,** Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies, II: endothelial dystrophies. *Surv Ophthalmol.* 1978; 23:147-168.
184. **Waring GO.** Posterior collagenous layer of the cornea. *Lab Sci* 1982a; 100:122-134.
185. **Waring GO.** The corneal endothelium: normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology.* 1982b;89(6): 531-590.
186. **Johnson DH,** Bourne WM. Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol.* 1982a; 100:1942-1947.
187. **Johnson DH,** Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's Membrane. II. Aphakic bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol.* 1982b; 100: 1948-1951.
188. **Kenney MC,** Chwa M. Abnormal extracellular matrix in corneas with pseudophakic bullous keratopathy. *Cornea.*1990; 9(2): 115-121.
189. **Kenney MC,** Benya PD. Nimni ME, Smith R. A new technique for isolation of Descemet's membrane: preliminary studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:527-532.
190. **Kenney MC,** Labermeier U. Hinds D. Waring GO. Characterization of the Descemet's membrane/posterior collagenous layer isolated from Fuchs' endothelial dystrophy corneas. *Exp Eye Res* 1984 ;39:267-277.
191. **Ljubimov AV,** Burgeson RE, Butkowski RJ, et al. Extracellular matrix alterations in human corneas with bullous keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 997-1007.
192. **Ljubimov A V,** Huang, Z.-s., Huang, G. H., Burgeson, R. E., Gullberg, D., Miner, J. H., Ninomiya, Y., Sado, Y., Kenney, M. C. Human Corneal Epithelial Basement Membrane and Integrin Alterations in Diabetes and Diabetic Retinopathy. *J. Histochem. Cytochem.* 1998; 46:1033-1042.
193. **Ljubimov AV,** Saghizadeh, M., Pytela, R., Sheppard, D., Kenney, M. C. (Increased Expression of Tenascin-C-binding Epithelial Integrins in Human Bullous Keratopathy Corneas. *J. Histochem. Cytochem.* 2001; 49: 1341-1350.
194. **Maseruka H,** Atallah SM, Zardi L, et al. Tenascin-cytotactin (TN- C) variants in pseudophakic/aphakic bullous keratopathy corneas. *Eye* 1998; 12: 729-734.
195. **Maseruk, H,** Ridgway, A., Tullo, A. , Bonshek, R. Developmental Changes

- in Patterns of Expression of Tenascin-C Variants in the Human Cornea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000 41: 4101-4107.
196. **Akhtar S**, Bron, A. J, Hawksworth, N. R, Bonshek, R. E, Meek, K. Multiastructural morphology and expression of proteoglycans {beta}ig-h3 tenascin-C, -1, and fibronectin in bullous keratopathy. *Br. J.Ophthalmol.*2001; 85: 720-731
197. **Zhu SN**, Nolle B, Duncker G. Adhesion molecule expression in bullous keratopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 243: 8159-8166.
198. **Gomes JAP**, Haraguchi DKM, Zambrano DU, et al. Anterior stromal puncture in the treatment of bullous keratopathy: Six-month follow-up. *Cornea* 2001; 20(6): 570-72.
199. **Jester JV**, Petroll WM, Feng W et al. Radial keratotomy.1. The wound healing process and measurements of incisional gape in two animal models using in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992; 33(12): 3255-3270.
200. **Tsai TC**, Su CY, Lin CP. Anterior stromal puncture for bullous keratopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2003;34 (5):371-374.
201. **Torres JD**, Herreras JM, Jimenez et al. Anterior stromal puncture for recurrent corneal erosion. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2002; 77(5):257-262.
202. **Malecha MA**. Anterior stromal puncture for recurrent corneal erosion after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2004; 30(2): 496-498.
203. **Martins EN**, Alvarenga LS, Sousa LB et al. Anterior stromal puncture in Brown-McLean syndrome. *J Cataract Refract Surg.* 2004; 30(7):1575-1577.
204. **Jester JV**, Villaseñor RA, Shanzlin DJ, Cavanaugh HD. Variations in corneal wound healing after radial keratotomy: possible insights into mechanisms of clinical complications and refractive effects. *Cornea* 1992; 11:191-199.
205. **Melles GRJ**, Eggink FAGJ, Lander F, et al. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 1998; 17:618-26.
206. **Terry MA**, Ousley PJ. Replacing the endothelium without corneal surface incisions or sutures: the first United States clinical series using the deep lamellar endothelial keratoplasty procedure. *Ophthalmology* 2003; 110:755-64.
207. **Ousley PJ**, Terry MA. Stability of vision, topography and endothelial cell density from 1 year to 2 years after deep lamellar endothelial keratoplasty surgery. *Ophthalmology* 2005; 112:50-57.