

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

**SÍNDROME DE EROSIÓN CORNEAL RECIDIVANTE:  
FACTORES DE RIESGO, NUEVAS TÉCNICAS  
DIAGNÓSTICAS Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON  
MICROPUNCIONES.**

**TESIS DOCTORAL**

**Elío Diez-Feijóo Varela**

**2017**



## **AGRADECIMIENTOS**

Esta Tesis no habría sido posible sin la colaboración de muchas personas con las que he tenido el privilegio de trabajar en los últimos años. En primer lugar mi agradecimiento más sincero a mi profesor y mentor el Prof. Juan A. Durán de la Colina. Sus enseñanzas y guía en la profesión son para mí impagables. Ha sido un enorme privilegio aprender y trabajar durante los años de realización de esta Tesis, mi admiración y mi gratitud por todo este tiempo.

Tampoco habría sido posible concluir esta Tesis sin la inestimable y eficaz guía de la Prof. Noelia Andollo. Sus consejos y experiencia en cuanto a estructura y contenido, y sus correcciones han sido fundamentales para llegar a buen puerto, y además hacerlo a tiempo. Muchísimas gracias por todas las gestiones realizadas a distancia al vivir yo ahora en Barcelona.

Mi agradecimiento a todo el equipo médico del ICQO de Bilbao. Todo ha sido fácil trabajando aquí. Son para mí ejemplo de profesionalidad y de cuidado hacia el paciente y ha sido un privilegio formar parte de este equipo. Un agradecimiento especial al doctor Gonzalo Corcóstegui y a los compañeros de retina, Íñigo Corcóstegui y Javier Araiz, siempre dispuestos a ayudar, siempre con buenos consejos. A la doctora Itxaso Herrera por sus consejos. Mi agradecimiento al doctor Gonzalo Castiella a cargo de la unidad de urgencia y sin cuya inestimable ayuda al recibir y derivar pacientes de SECR, todos (pacientes y doctores) habríamos ido un poco más perdidos. Al doctor Jose Ignacio Recalde por ser ejemplo y por la infinidad de consejos aprendidos de él.

A todo el personal del ICQO, pilar asistencial y apoyo fundamental para médicos y pacientes. Hacéis que cada día las cosas funcionan como deben y en mi experiencia personal ha sido una maravilla trabajar con vosotros.

Mi agradecimiento a los pacientes con SECR que han participado en este estudio, gracias por la comprensión y la paciencia, por vuestra confianza y vuestra gratitud. De vosotros nace toda la motivación de este estudio y ojalá podamos mejorar poco a poco el manejo de esta patología, es un privilegio trabajar para vosotros.

A Inmaculada Aguado por su inestimable apoyo logístico, su ejemplo y sus consejos, esta Tesis también es gracias a ti.

A mi abuelo Elío Diez Feijóo, fuente de inspiración infinita, ejemplo en la vida y en la profesión y acicate de esta Tesis para que siguiera adelante. Sin ti, tampoco habría sido posible.

A mi padre, mi consejero, mi ejemplo, guía y corrector 24 horas. Siempre disponible, siempre eficaz. Y a mi madre por ser el apoyo necesario, ejemplo y consejera eficaz de ambos. Un privilegio y una felicidad constante tener semejante ayuda.

A Elena, mi mujer, por todo el tiempo robado, por toda su ayuda desinteresada. Apoyo constante, consejera y ayudante imprescindible, gracias por estar siempre a mi lado.

# **ÍNDICE DE CONTENIDOS**

<b>I. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
1. La Córnea: .....	7
a. Anatomía de la córnea.....	7
b. Histología corneal.....	10
c. Función corneal.....	18
2. Adherencia epitelial al estroma.....	20
3. Cicatrización corneal.....	24
4. Síndrome de Erosión Corneal Recidivante.....	30
5. Tomografía de Coherencia Óptica de Segmento Anterior (OCT-SA).....	41
<b>III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>45</b>
<b>IV. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>49</b>
1. Presentación clínica y causas de la erosión corneal.....	51
recidivante en 100 pacientes:	
a. MATERIALES Y MÉTODOS.....	53
b. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	59
2. Estudio de la erosión corneal recidivante mediante tomografía de coherencia óptica.....	69
a. MATERIALES Y METODOS.....	71
b. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	73
3. Eficacia del tratamiento de la erosión corneal recidivante mediante micropunciones corneales.....	87
a. MATERIALES Y METODOS.....	89
b. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	91
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>105</b>
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>117</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>121</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>135</b>

## **ÍNDICE DE FIGURAS:**

Figura 1: Córnea, lámpara de hendidura.....	7
Figura 2: Córnea, microscopía óptica.....	10
Figura 3: Epitelio corneal, microscopía óptica (MO).....	11
Figura 4: Membrana de Bowman, microscopía óptica.....	12
Figura 5: Unión del epitelio y estroma, MO.....	20
Figura 6: Integrinas de adherencia epitelial y membrana basal.....	21
Figura 7: Complejo de adhesión.....	23
Figura 8: Erosión corneal epitelial.....	24
Figura 9: Movimientos de renovación celular.....	25
Figura 10: Cierre de erosión epitelial.....	26
Figura 11: Cicatrización corneal, cascada de eventos.....	26
Figura 12: Micropunciones corneales.....	40
Figura 13: <i>Zonas negras</i> en la tinción de fluoresceína.....	55
Figura 14: Prueba de adherencia epitelial con hemosteta.....	56
Figura 15: Esquema de localizaciones en SECR.....	57
Figura 16: Distribución de la muestra en función de la edad.....	59
Figura 17: Distribución de la muestra en función de edad y causa.....	60
Figura 18: Distribución de las localizaciones corneales.....	61
Figura 19: Distribución de la muestra en función de localización y causa.....	62
Figura 20: Tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT- SA) de Córnea normal.....	73
Figura 21: Síndrome de Erosión Corneal Recidivante (SECR) mediante OCT-SA.....	74
Figura 22: OCT-SA en SECR en fase aguda.....	75
Figura 23: Menisco lagrimal en SECR agudo.....	75

Figura 24: Epitelización seguida por OCT-SA.....	76
Figura 25: Paciente con SECR aguda.....	77
Figura 26: Paciente con SECR en período intercrisis.....	77
Figura 27: Distrofia de membrana basal epitelial, OCT-SA.....	78
Figura 28: SECR, correlación OCT-SA y lámpara de hendidura.....	79
Figura 29: Hiperreflectividad del estroma anterior en SECR.....	79
Figura 30: Micropunciones corneales.....	97

## **ÍNDICE DE TABLAS:**

Tabla I: Distribución de la muestra según causa, sexo, nº de caos bilaterales y presencia de disfunción de glándulas de meibomio (DGM).....	61
Tabla II: Signos descritos en SECR mediante OCT-SA.....	79
Tabla III: Distribución de la muestra de pacientes tratados según causa, sexo y edad.....	91
Tabla IV: Sobre 102 ojos: número de recidivas según el grupo causal a lo largo de 2 años de seguimiento.....	92
Tabla V: Número de micropunciones realizadas sobre un total de 81 pacientes.....	94
Tabla VI: Promedio de micropunciones en función de la causa atribuida..	94
Tabla VII: Número promedio de micropunciones en los grupos con y sin blefaritis del total de 101 ojos.....	95
Tabla VII: Número promedio de micropunciones en los grupos con y sin blefaritis de los pacientes que requirieron tratamiento con micropunciones (78 ojos).....	95
Tabla VIII: Número promedio de recaídas en los grupos con y sin blefaritis. Diferencia estadísticamente significativa.....	95

## **ABREVIATURAS**

AAO – *American Academy of Ophthalmology*.

DGM – Disfunción de Glándulas de Meibomio.

DMBE – Distrofia de Membrana Basal Epitelial.

HD-OCT – Tomografía de Coherencia Óptica de Alta Definición.

HE – Hematoxilina-eosina.

ICQO – Instituto Clínico Quirúrgico Oftalmológico.

LASIK – *Laser assisted in Situ Keratomileusis*

MMPs – Metaloproteinasas.

MO – Microscopía Óptica.

OCT – Tomografía de Coherencia Óptica.

OCT-SA – Tomografía de Coherencia Óptica de Segmento Anterior.

PRK – *Photorefractive Keratectomy* (Queratectomía fototerapéutica).

PTK – *Phototherapeutic Keratectomy* (Queratectomía fotorrefractiva).

SD-OCT – Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral.

SECR – Síndrome de Erosión Corneal Recidivante.

TBUT – *Tear Break Up Time* (Tiempo de Rotura Lagrimal).

TD-OCT – Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Temporal.



# **I. JUSTIFICACIÓN:**



## I. JUSTIFICACIÓN

Nuestro estudio durante todos estos años ha tenido el propósito de arrojar luz sobre una característica muy concreta del epitelio corneal: la adherencia de éste al estroma corneal subyacente. La deficiencia de esta adherencia produce un síndrome clínico conocido como Síndrome de Erosión Corneal Recidivante (SECR) que fue descrito por primera vez en 1872 por un oftalmólogo llamado Hansen (Hansen, 1872). Le llamó entonces *neuralgia corneal vesicular* para resaltar el hecho de que es una patología muy dolorosa (*neuralgia*), y en la cual se observan vesículas epiteliales (*vesicular*), formadas al separarse el epitelio no adherido del estroma corneal en forma de bullas de distinto tamaño. A día de hoy el SECR sigue siendo una patología común en nuestras consultas, un reto diagnóstico y terapéutico para el oftalmólogo y por si fuera poco su fisiopatología sigue siendo desconocida.

El SECR sigue presentando un problema para el oftalmólogo en su diagnóstico, donde en ocasiones las lesiones epiteliales pueden pasar desapercibidas y en su tratamiento, donde no hay un consenso claro en cuanto al tratamiento más correcto. Pero además, por su presentación clínica en forma de recidivas, supone un trastorno muy grande para los pacientes que viven con el miedo a una nueva erosión que interrumpa con gran dolor y sin previo aviso su día a día, teniendo que acudir a urgencias y parar su actividad por al menos 24-48 horas. Estas bajas laborales “recidivantes” suponen un reto terapéutico frecuente en las consultas de accidentes laborales.

Por todo esto hemos realizado un estudio sobre una población de 100 pacientes con SECR que persigue tres objetivos principales: conocer mejor las causas y la presentación clínica de la enfermedad, aplicar nueva

tecnología para mejorar el diagnóstico de esta patología (Tomografía de Coherencia Óptica de segmento anterior) y por último evaluar la eficacia del tratamiento del SECR mediante micropunciones corneales.

## **II. INTRODUCCIÓN:**



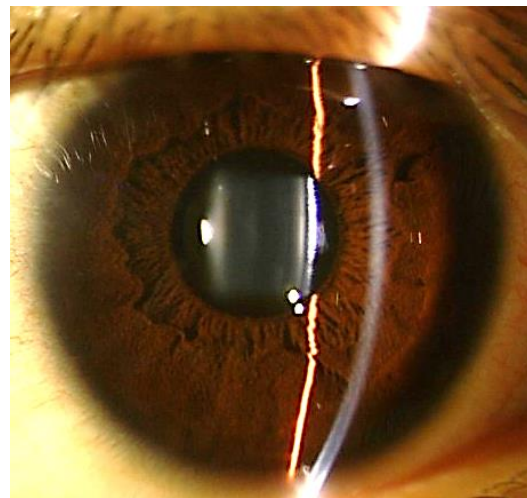
## II. INTRODUCCIÓN

El SECR y su fisiopatología tienen una localización muy concreta en nuestra anatomía, la unión de epitelio y estroma en la Córnea humana y por la cual comenzamos la descripción de lo conocido hasta ahora sobre este tejido.

### 1. La Córnea:

#### a. Anatomía de la córnea:

La córnea es un tejido fibroso, avascular y transparente que forma la pared anterior del globo ocular y se continúa con la esclera que conforma el resto de la pared externa del globo ocular (Nishida et al. 2011). Su característica transparencia permite la entrada de luz hacia el interior del ojo y su morfología en forma de lente



**Figura 1:** Córnea normal observada con lámpara de hendidura.

cóncavo-convexa contribuye en dos terceras partes al dioptrio ocular. Sus características de rigidez y mantenimiento de la forma son vitales para su funcionamiento como lente y también como barrera de protección del contenido del globo ocular frente a agresiones. Todo esto es posible gracias a un entramado de fibras de colágeno especialmente entrelazadas para no perder la transparencia (Freegard et al. 1997).

Las medidas normales de una córnea humana son de 11 a 12 mm de longitud en sentido horizontal y de 9 a 11 mm en sentido vertical. Su grosor es de

unas 550 micras en el centro y va aumentando hacia la periferia hasta unas 700 micras en su transición con la esclera, el limbo esclerocorneal. Medimos su forma cóncava en su cara anterior por radios de esfera teniendo un radio de curvatura normal en sus 3 mm centrales de entre 7.5 y 8 mm, Sin embargo la córnea tiene un forma esférica por la que su radio de curvatura va aumentando a medida que nos alejamos del centro de la córnea y nos acercamos al limbo esclerocorneal (Nishida et al. 2011).

La córnea está profusamente inervada por ramificaciones de la rama oftálmica del trigémino (V par craneal). Es uno de los tejidos con más terminaciones nerviosas en el cuerpo humano con unas 300 veces más terminaciones que la piel (Müller et al. 2003). A partir de nervios ciliares largos procedentes de la rama oftálmica del trigémino se forma un plexo nervioso en anillo a nivel del limbo esclerocorneal. A partir de aquí los nervios pierden su capa de recubrimiento miélnico, penetran en el estroma anterior y se dirigen anteriormente atravesando la membrana de Bowman hasta formar un plexo nervioso subepitelial con sus terminaciones (Müller et al. 1997). Esto explica lo terriblemente dolorosas que son las erosiones corneales epiteliales y también como el simple deslizamiento del epitelio en el SECR produce el dolor tan característico que llevó a Hansen a añadir el apellido de *neuralgia* cuando describió por primera vez esta patología.

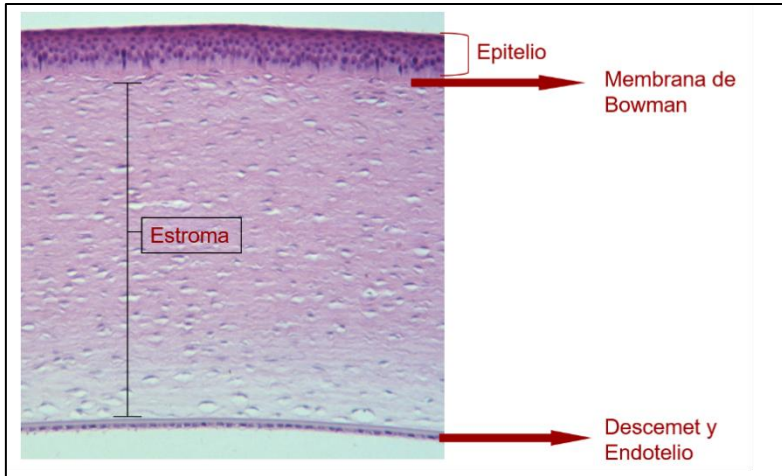
La córnea es uno de los pocos tejidos avasculares del cuerpo humano. De la misma forma que ocurre con la inervación se forma en el limbo esclerocorneal un anillo vascular por anastomosis de ramas de la arteria ciliar anterior procedente de la arteria oftálmica con ramas de la rama facial de la carótida externa. De esta forma la córnea recibe nutrición por parte de ramas de la carótida interna y externa (Nishida et al. 2011). A diferencia de la inervación, la vascularización no debe entrar en el estroma corneal y cuando lo hace es causa patológica y puede suponer la pérdida de la transparencia.



Este anillo vascular perilimbar tiene sin embargo un papel muy importante en el metabolismo corneal y en los procesos de cicatrización e inflamación corneal (Ma et al. 2006). Este anillo corneal no es suficiente para el aporte necesario de nutrientes y oxígeno que necesitan las dos capas más activas de la córnea: epitelio y endotelio. Es por ello que el oxígeno es captado directamente por el epitelio corneal por difusión a través de la película lagrimal cuando el ojo está abierto y en contacto con la atmosfera (Weissman et al. 1981). Un bloqueo de este aporte de oxígeno por ejemplo por el abuso de lentes de contacto poco permeables al gas produce hipoxia corneal y edema estromal (Holden et al. 1985) (Chhabra et al. 2009). Esta dependencia del oxígeno exterior es tal que durante la noche la córnea pasa de un metabolismo aeróbico a un metabolismo anaeróbico (Sack et al. 1992).

La glucosa es, sin embargo, aportada desde el interior del ojo a través del endotelio corneal. A través del endotelio la glucosa, agua y otras moléculas difunden procedentes del humor acuoso hacia el estroma corneal mientras el endotelio bombea constantemente agua del interior del estroma hacia el humor acuoso. Esta función es vital para mantener la transparencia corneal a lo largo de la vida. Un fallo endotelial causado por ejemplo por una cirugía conlleva un edema estromal por difusión osmótica de agua hacia el estroma corneal (Claesson et al. 2006). Esta presión osmótica positiva hacia el estroma corneal desde el interior del ojo se explica por la hipertonicidad del estroma rico en colágeno, sales y proteoglicanos.

## b. Histología corneal:



**Figura 2:** Córnea normal observada mediante microscopía óptica (MO) y teñida con hematoxilina-eosina (HE) (x10).

### *Epitelio corneal*

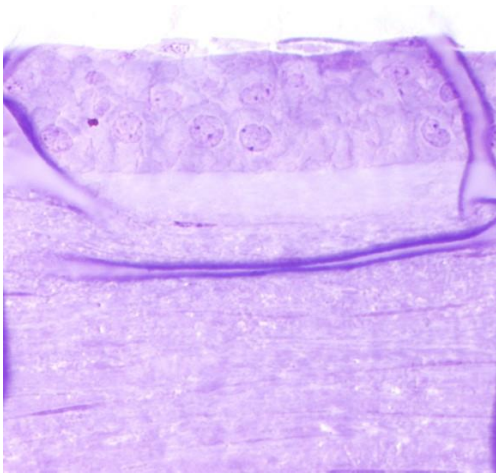
Es la capa tisular más superficial de la córnea, aunque no está en contacto directo con el aire, ya que, en condiciones normales, se interpone la lágrima. Es un epitelio escamoso, no queratinizado y estratificado, formado por entre cinco y siete capas celulares superpuestas sobre una membrana basal. El grosor normal del epitelio en condiciones normales es de unas 50 micras en el centro donde suele haber unas 5 capas celulares, las capas celulares y el grosor aumentan hacia la periferia corneal alcanzando hasta 8 capas celulares (Ivarsen et al. 2009). Podemos observar engrosamientos epiteliales en diferentes patologías corneales y para recubrir defectos estromales tras un traumatismo o infección.



**Figura 3:** Epitelio corneal extraído en PRK y teñido con hematoxilina-eosina, aumento x40, obsérvese la diferente morfología entre células basales, alares y superficiales.

La diferenciación celular es mayor a medida que nos alejamos de la membrana basal y nos acercamos a la lágrima. Se diferencian tres tipos celulares principales: células basales, en contacto con la membrana basal, es la célula menos diferenciada y tiene un papel muy importante en la adherencia del epitelio al resto de la córnea; Células alares, con numerosas uniones tipo GAP

conforman las capas intermedias de la córnea y células apicales que conforman la superficie corneal antes de descamarse al ser sustituidas por células inferiores, presentan uniones débiles con la lágrima participando en su estabilidad (Edelhauser et al. 2003). En condiciones normales observamos figuras de mitosis entre las células basales, fuente del resto de tipos celulares, a medida que se va renovando el epitelio con una diferenciación celular ascendente que finaliza con la descamación. No existe división entre células alares o superficiales. Las células basales son renovadas desde el limbo esclerocorneal con un crecimiento centrípeto. La renovación completa del epitelio se realiza en unos 7 días. El epitelio corneal tiene una conformación muy ordenada y regular necesaria para el desempeño de sus funciones, entre ellas una buena transparencia.



**Figura 4:** Detalle aumentado del epitelio adherido a la membrana de Bowman (HE, x10).

El epitelio corneal se adhiere fuertemente a través de su membrana basal al estroma anterior subyacente, membrana de Bowman. Las células basales se adhieren a la membrana basal mediante hemidesmosomas. Los hemidesmosomas en su porción extracelular se unen a unas estructuras de colágeno tipo VII conocidas como fibrillas de anclaje, éstas atraviesan la

membrana de Bowman y se fijan a unas estructuras focales de colágeno tipo VII, presentes en el estroma anterior y conocidas como placas de anclaje (Gipson et al. 2005) (Figura 7). El estroma es un tejido principalmente conformado por material extracelular y requiere de un epitelio íntegro para no ser degradado. Es por ello que la regeneración del epitelio es clave en los procesos de cicatrización corneal.

Ante una agresión de la córnea, es la pronta recuperación del epitelio la que marca el éxito de la cicatrización, la epitelización previene el melting y la perforación corneal. Sin embargo para la rehabilitación de sus funciones (transparencia, refracción, adherencia) será también muy importante la calidad de esta epitelización. El epitelio corneal en condiciones normales se adhiere fuertemente a la membrana de Bowman a través de las estructuras de su membrana basal. El conocimiento sobre estas estructuras y la adherencia del epitelio serán abordadas en un capítulo aparte por la especial relevancia de ellas en el tema de este trabajo.

### *Membrana o capa de Bowman*

Es una capa acelular entre el epitelio y el estroma. Está presente en humanos y otros mamíferos pero no en los roedores y es claramente visible en la microscopía óptica (MO). Está configurada por fibras de colágeno y proteoglicanos que se diferencian en tamaño y tipo con las que encontramos en el estroma corneal normal. Típicamente aparecen fibras de colágenos tipo I y III de unos 20-30 nm de grosor, más pequeñas que las que veremos en el estroma (22.5-35 nm) (Nishida et al. 2011).

La membrana de Bowman se considera parte del estroma anterior ya que las fibras de colágeno presentes aquí se forman a partir de los queratocitos estromales. Se le han atribuido numerosas funciones a lo largo de la historia, funciones que hoy día se atribuyen en mayor medida a la membrana basal del epitelio corneal. Por otra parte podemos comprobar a través de numerosos estudios cómo esta estructura no es vital para una buena conformación o regeneración epitelial. La membrana de Bowman no se regenera tras ser ablacionada en cirugía refractiva o tras un traumatismo y sin embargo esto no conlleva pérdida de transparencia o función del epitelio y la córnea en su conjunto. Es por todo esto que podemos afirmar que a día de hoy las funciones de esta capa nos siguen siendo desconocidas.

Uno de los estudios experimentales de este trabajo se dirige especialmente al papel de esta estructura en la adherencia corneal. Estudiaremos mediante OCT epitelios corneales tras la ablación mediante técnica de PRK.

### *Estroma corneal*

Supone el 90% del espesor corneal. Su estructura ordenada de fibras de colágeno es fundamental para mantener la transparencia corneal. El mantenimiento y renovación de estas fibras de colágeno y proteoglicanos es

realizado por los queratocitos, cuyos núcleos vemos típicamente diseminados en las preparaciones histológicas de la córnea en microscopía óptica. Las fibras de colágeno conforman unas 200-250 laminillas paralelas a la superficie corneal que se extienden de limbo a limbo con todas sus fibras dispuestas en la misma dirección dentro de cada una de las láminas, entre las láminas se dispersan los queratocitos. La distancia de separación entre las laminillas es crítico para mantener la transparencia corneal. Al estar dispuestas a una distancia crítica menor a la mitad de la longitud de onda de la luz (400-700nm) se consigue no dispersar la mayor parte de la luz y además eliminar la pequeña proporción de luz que sí se dispersa mediante un fenómeno de interferencia destructiva (Freegard, 1997).

Los colágenos presentes en el estroma son mayoritariamente tipo I, con pequeñas cantidades de tipo III, V y VI. Son producidos por los queratocitos en forma de precursores o protocolágenos que van ensamblándose en fibrillas de unos 10-300 nm que a su vez se ensamblan para formar las fibras de colágeno de unos 22.5-35 nm que forman las laminillas estromales. La renovación de las moléculas de colágeno es muy lenta, necesitando entre 2 a 3 años para completarse.

El espacio entre las fibrillas de colágeno está ocupado por proteoglicanos. Estos proteoglicanos están formados por un núcleo proteico unido a cadenas de glicosaminoglicanos. La función de estas moléculas es participar en la producción de las fibras de colágeno y a través de sus uniones con las fibras de colágeno tienen un importante papel en el ordenamiento espacial y separación de las fibras (Scott, 1991). El keratan sulfato es el glicosaminoglicano más abundante suponiendo el 65 % de todos ellos (Funderburg, 2000). El resto de proteoglicanos son: ácido hialurónico, condroitín sulfato, dermatán sulfato, heparina y heparán sulfato. Estas moléculas son normalmente sintetizadas por los queratocitos, pero pueden

ser sintetizadas también por el epitelio corneal en las fases tempranas de la cicatrización corneal. Es por ello que jugarán un importante papel en la regeneración de las agresiones que alcanzan el estroma.

Los proteoglicanos extracelulares son además los responsables de una mayor osmolaridad de la córnea frente al humor acuoso por lo que son la causa de una presión osmótica (de unos 50 mmHg en una córnea extraída) que tiende a captar agua del humor acuoso y edematizarse. Esta presión osmótica es compensada por la presión intraocular y el bombeo endotelial.

Los queratocitos son las únicas células presentes en condiciones normales en el estroma corneal y son las encargadas de mantener y renovar la ordenada estructura de colágenos y proteoglicanos. Aunque vemos sus núcleos diseminados por el estroma no están aislados si no que a través de largos procesos citoplasmáticos con uniones tipo GAP en sus extremos se unen con otros queratocitos conformando una red tridimensional que se observa en las imágenes de microscopía de barrido tras digerirse el colágeno (Nishida et al. 1988). Tendrán además un papel primordial durante los procesos de cicatrización corneal, donde migran hacia la herida corneal y se diferencian temporalmente en miofibroblastos. Como veremos más adelante al transformarse en miofibroblastos generan una serie de moléculas fundamentales para la regeneración de la matriz extracelular así como citoquinas, metaloproteinasas (MMPs) y colagenasas.

### *Membrana de Descemet*

La membrana de Descemet es la membrana basal del endotelio corneal. Es una capa de gran elasticidad y resistencia a enzimas proteolíticos, por lo que es más resistente que el estroma a los procesos inflamatorios (Mc Menamin et al. 1997). Recorre toda la superficie corneal y termina en el ángulo esclero

corneal conformando la línea Schwalbe. Tiene un grosor de entre 8 y 12 nm y es fácilmente disecable del estroma. La membrana de Descemet es a su vez divisible en dos capas diferenciadas: una capa anterior y fina de entre 2 y 4 nm característica por la conformación de sus fibras en bandas ordenadas y una capa profunda mayor de 4 nm con una conformación desordenada de sus fibras. La capa fina ordenada en bandas es fetal y constante a lo largo de la vida mientras que la capa profunda sufre un engrosamiento con el tiempo a partir del nacimiento (Johnson et al. 1982). Esta separación de la membrana de Descemet en dos capas ha sido recientemente redefinida y estudiada por Dua (Dua et al. 2013).

Los colágenos más frecuentes en la membrana de Descemet son el tipo IV y VIII, típicamente presentes en las membranas basales epiteliales. Además presenta laminina y fibronectina. El colágeno tipo VIII forma en la membrana de Descemet un patrón hexagonal (Marshall et al. 1991).

### *Endotelio corneal*

Es en realidad un epitelio, por derivar de la cresta neural. Tapiza completamente la superficie interna de la córnea con una monocapa celular con una estructura en mosaico mayoritariamente hexagonal. En condiciones normales son unas células de 5  $\mu\text{m}$  de grosor y 20  $\mu\text{m}$  de longitud axial. No se ha observado la capacidad de renovación de estas células y sin embargo lo que se observa es una disminución en población partiendo de unas 3.500 cell/ $\text{mm}^2$  en adultos jóvenes y en constante disminución a lo largo de la vida (Laule et al. 1978) (Bourne. 2010). Sin embargo hoy en día existen trabajos que apuntan a la posibilidad de división de estas células (He et al. 2012). La pérdida de población celular es compensada por aumento de tamaño de las células adyacentes lo que conlleva un cambio aparente con una disrupción del mosaico ordenado hacia otras formas más caóticas. A este fenómeno se



le conoce como polimegetismo (aumento de la variabilidad de tamaños celulares en el endotelio, principalmente por aumento de los tamaños celulares) y pleomorfismo (aumento de la variabilidad de formas celulares, principalmente por la pérdida de la hexagonalidad típica inicial) (Waring et al. 1982) (Niederer et al. 2007)

Las células endoteliales son metabólicamente muy activas, por lo que podemos observar su interior con núcleos grandes y citoplasmas repletos de organelas (mitocondrias, retículo endoplasmático, ribosomas libres y aparato de Golgi). Su función primordial es actuar de barrera física entre la córnea y el humor acuoso. Las uniones celulares son de tipo mácula ocluyente, no tan fuertes como las zónulas ocluyentes, lo que supone que esta no sea una barrera infranqueable para el agua y hay un constante paso desde el humor acuoso hacia el interior de la córnea (Bonnano. 2012). Esta filtración debe de ser compensada por un bombeo constante que se realiza a través de las membranas celulares por transporte activo dependientes de ATP y en las que participan el bicarbonato y el cloruro y el calcio (Bonanno. 2003). El mecanismo exacto de transporte es desconocido.

Una pérdida endotelial crítica de hasta unas 500-700 células/mm<sup>2</sup> supone la pérdida de regulación de este equilibrio de hidratación corneal lo que conlleva engrosamiento estromal por edema y pérdida de transparencia.

### c. Función corneal:

#### *Refractiva:*

Por la forma anteriormente descrita y por su transparencia la córnea supone la lente más potente de dioptrio ocular, suponiendo las dos terceras partes de la potencia total del dioptrio ocular. Esta capacidad viene dada por la esfericidad de su superficie anterior y posterior y por su índice de refracción de 0,377. La luz al entrar en contacto con el ojo se refracta por primera vez en la película lagrimal que tapiza la superficie anterior de la córnea. Lo hace en este punto con una potencia de unas 48,33 dioptrías (radio anterior de 7,8 mm e índice de refracción del aire de 1). La luz vuelve a refractarse al salir de la córnea en su cara posterior por el diferente índice de refracción del humor acuoso (0,337) y un radio de curvatura de 6,2 mm de la cara posterior de la córnea con el resultado de -6.15 dp. El resultado final del paso de la luz a través de la córnea es una convergencia de unas 42 dp.

#### *Barrera frente a agentes externos:*

Pero tan importante como refractar la luz es actuar de barrera frente a agentes externos tal cómo traumatismos mecánicos o químicos y por supuesto evitar la infección por bacterias, virus, amebas, hongos o parásitos.

Para resistir las agresiones mecánicas y físicas la córnea cuenta con su resistencia como tejido flexible y todos los mecanismos de cicatrización y regeneración de los tejidos dañados que estudiaremos más adelante por tener una importancia central en el tema a tratar en este trabajo.

Frente a la agresión frente a otros organismos ya hemos visto como el epitelio en sus capas más superficiales tiene unas uniones muy estrechas y fuertes para impermeabilizar el tejido y evitar penetración de agentes

externos. Pero además en esta tarea la córnea necesita de la película lagrimal, párpados y anejos para llevar a cabo esta tarea. Para estudiar y conocer mejor como estas estructuras actúan en armonía se acuñó el concepto de superficie ocular. La erosión corneal recidivante es, por sus características, tanto una enfermedad de la córnea como de la superficie ocular. Y el buen funcionamiento de la superficie ocular va a ser vital para el éxito en el tratamiento del SECR.

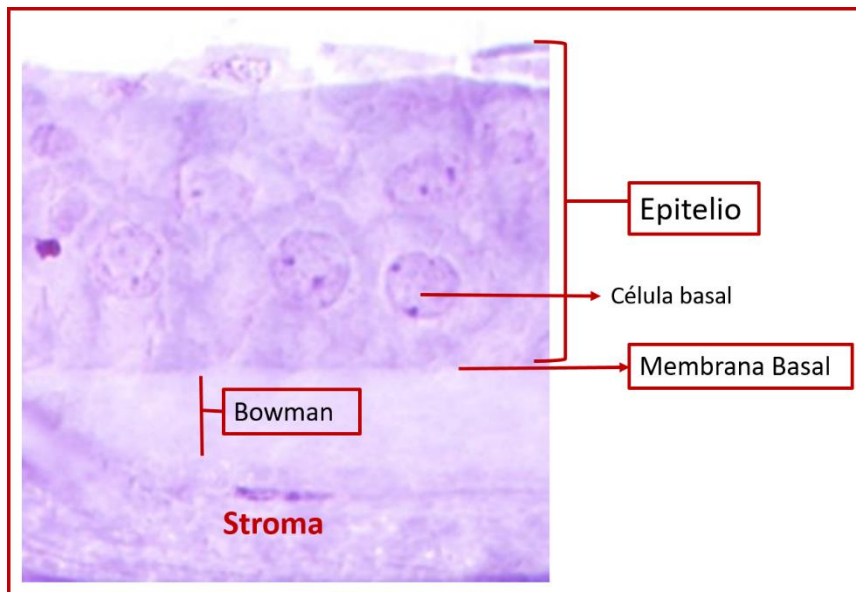
### *El concepto de la Superficie ocular*

Conjuntiva, limbo esclerocorneal, película lagrimal y epitelio corneal configuran la unidad anátomo-funcional que conocemos como superficie ocular (Benitez del Castillo et al. 2004). Los párpados, la glándula lagrimal principal y las vías lagrimales de drenaje son también esenciales para garantizar la homeostasis de la superficie ocular. Por último unas vías nerviosas aferentes y eferentes intactas son necesarias para una correcta función de esta unidad anátomo-funcional cuyo cometido es mantener la transparencia de la córnea y actuar de defensa frente a agentes externos.

Para que esta barrera sea efectiva es necesario una relación fuerte entre el epitelio corneal y la película lagrimal que va a estar garantizada cuando tenemos un epitelio sano y una lágrima con todos sus múltiples componentes en sus cantidades y proporciones normales. En esta situación la lágrima permanecerá estable sobre la superficie ocular sujeta por la acción mecánica de los párpados que distribuyen y renuevan la lágrima periódicamente (Tseng et al. 1997).

## 2. Adherencia epitelial al estroma:

La deficiencia de adhesión del epitelio al estroma es lo que condiciona el síndrome de Erosión Corneal Recidivante, veremos a continuación cuales son las estructuras anatómicas que permiten esta adhesión en condiciones normales.



**Figura 5:** Estructuras macroscópicas de la unión del epitelio corneal humano y estroma. Corte histológico de córnea sana con tinción de hematosina-eosina. Ampliación de una imagen de MO x10.

En la adhesión del epitelio al estroma están implicados elementos de las células basales de epitelio, la membrana basal epitelial y el estroma (membrana de Bowman y estroma anterior):

### *Células Basales:*

Las células basales se adhieren firmemente a la membrana basal de epitelio mediante dos estructuras:

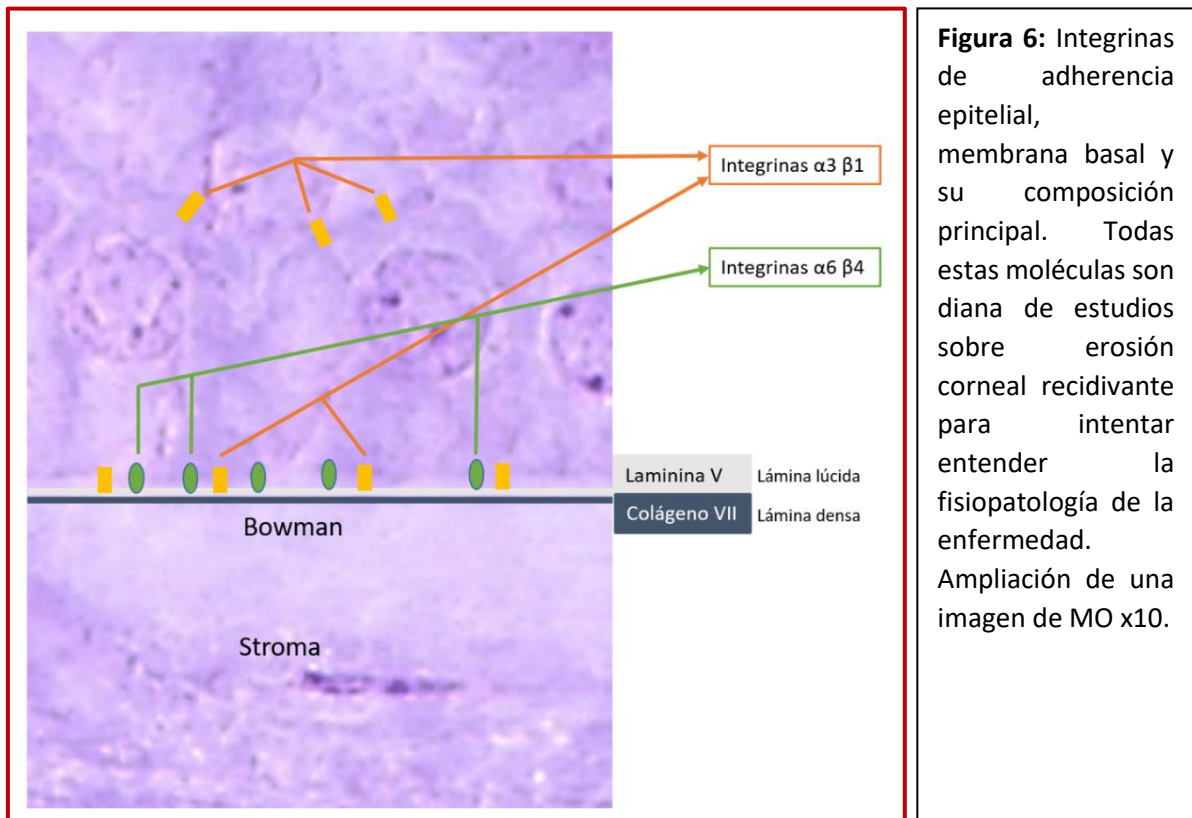
1. **Integrinas** presentes en la membrana citoplasmática basal de estas células y que tienen receptores de unión específicos en la matriz extracelular de la membrana basal del epitelio. Las integrinas son una familia de glicoproteínas. Las más frecuentes en las células basales

epiteliales son las  $\alpha 3 \beta 1$ . Y también están presentes en la unión entre las células del epitelio corneal (Stepp et al. 1993).

2. **Hemidesmosomas:** Son estructuras proteicas de unión a matriz extracelular. Están compuestas por una placa proteica situada en la membrana citoplasmática y anclada desde el citoplasma por tonofilamentos del citoesqueleto. La integrina  $\alpha 6 \beta 4$  forma parte de estas placas proteicas (Geuijen et al. 2002). Su clivaje en modelos animales en ratones produce erosión corneal recidivante (Pal-Ghosh et al 2011). Desde el exterior de la placa proteica se extienden filamentos de anclaje que penetran en lámina lúcida y densa de la membrana basal.

### *Membrana basal*

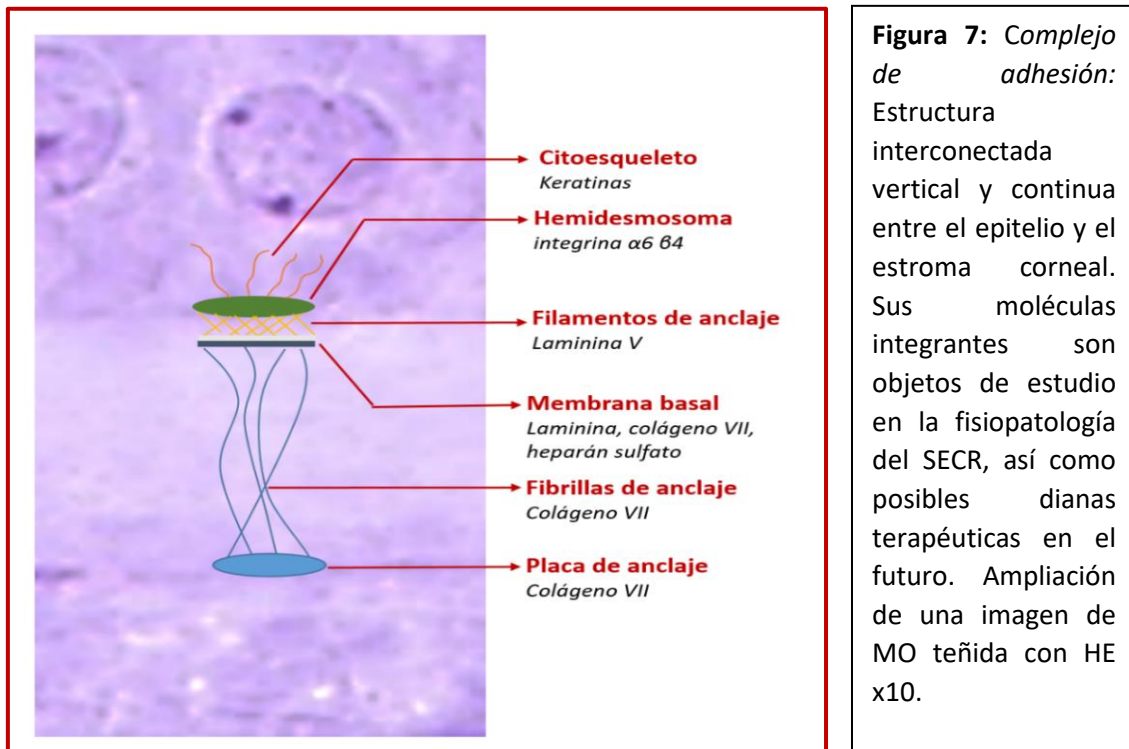
La membrana basal es una matriz extracelular altamente especializada que forma una fina capa acelular que separa, adhiere y conecta las células con su entorno (Ebihara et al. 2000). Sus funciones no son únicamente la adherencia



celular al tejido subyacente si no que participan activamente en el desarrollo embrionario del tejido así como en la migración, diferenciación y mantenimiento del epitelio corneal (Kruegel et al. 2010).

Tiene dos capas visibles en microscopía electrónica (Torricelli et al. 2013). Una primera banda clara adyacente a las células basales llamada lámina lúcida y formada principalmente de laminina V (Tuori et al. 1996). Y otra banda oscura inferior conocida como lámina densa y compuesta principalmente por colágeno tipo VII (Garrana et al. 1999). Estos colágenos tipo VII se continúan en la membrana de Bowman y en el estroma anterior. Algunos trabajos nombran una tercera capa de transición entre la membrana basal del epitelio y la capa de Bowman y formada también principalmente de colágeno tipo VII, se le ha llamado capa reticular (Beuerman et al. 1996). Otro componente típico de las membranas basales es el colágeno tipo IV que también está presente en la membrana basal del epitelio formando estructura con las lamininas mediante uniones a través de otra proteína llamada entactina (Iozzo, 2005).

## Complejos de adhesión:



**Figura 7:** Complejo de adhesión: Estructura interconectada vertical y continua entre el epitelio y el estroma corneal. Sus moléculas integrantes son objetos de estudio en la fisiopatología del SECR, así como posibles dianas terapéuticas en el futuro. Ampliación de una imagen de MO teñida con HE x10.

Hemos visto en sentido horizontal de exterior a anterior las estructuras y las moléculas que intervienen en la adherencia epitelial. Sin embargo existen unas estructuras anatómicas verticales que comienzan en el citoesqueleto de la célula basal del epitelio y terminan en el estroma anterior y se conocen como complejos de adhesión o complejos de anclaje. Estas estructuras también contribuyen a la adherencia firme de epitelio y estroma (Gipson et al. 1997).

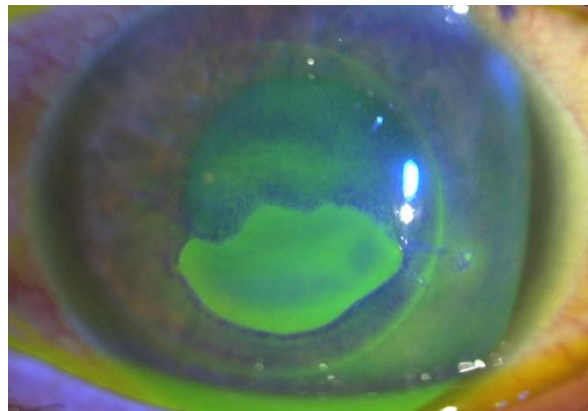
## Moléculas de anclaje y SECR

Hemos hecho un repaso de las estructuras moleculares conocidas que intervienen en la adherencia epitelial porque son el objetivo de muchos de los estudios sobre fisiopatología de la enfermedad. Hemos visto que en los trabajos de Pal-Ghosh sobre ratones las integrinas pueden ser un factor clave

en el desarrollo del SECR (Pal-Ghosh et al. 2004, 2011). Una idea muy interesante que se extrae de la literatura es la diferencia en el plano de separación del epitelio según el origen del SECR. En estudios realizados sobre epitelio humano de pacientes con SECR **no traumática** se han observado ausencia o defecto de hemidesmosomas y plano de separación del epitelio entre las células basales y la membrana basal (Rodrigues et al. 1974) (Triparthi et al. 1972). Sin embargo, otros estudios similares realizados sobre SECR **de origen traumático** han observado integridad de los hemidesmosomas y un defecto de las fibrillas de anclaje de colágeno tipo VII situando el plano de separación del epitelio por debajo de la membrana basal del epitelio (Chen et al. 2006).

### 3. Cicatrización corneal:

Los procesos de cicatrización corneal están íntimamente relacionados con nuestro objeto de estudio. En primer lugar el SECR como su nombre indica es una sucesión de repetidos episodios de erosiones epiteliales corneales (Fig. 8). Erosiones que normalmente son reparadas mediante los procesos de cicatrización sin aparentemente



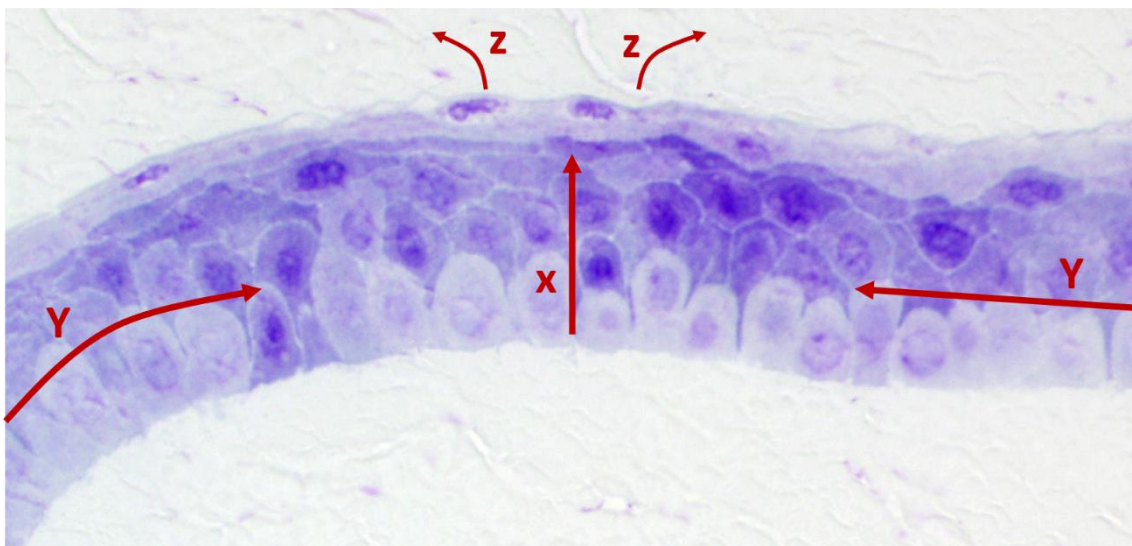
**Figura 8:** Erosión corneal epitelial observada como es habitual: teñida con fluoresceína bajo lámpara de hendidura con luz azul de cobalto.

ninguna incidencia. Son erosiones que suelen curar en el mismo tiempo que una erosión traumática. Sin embargo por alguna razón que no conocemos este nuevo epitelio no consigue restaurar su adherencia normal a la membrana basal y al estroma, lo que produce la sintomatología típica de



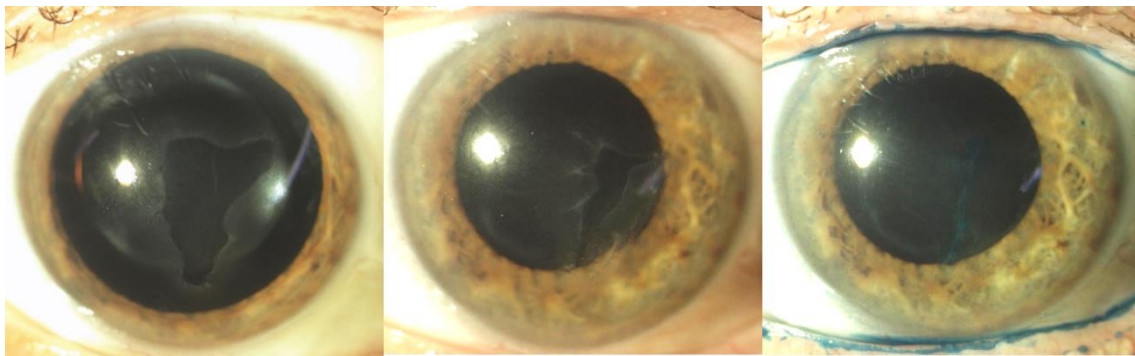
dolor matinal y nuevas erosiones en un período de tiempo indeterminado e incierto.

Veremos además como la adherencia epitelial tiene un papel importante durante la cicatrización de cualquier herida epitelial corneal. El recubrimiento del defecto epitelial en la córnea sucede de forma centripeta, ya que es desde el limbo esclerocorneal desde donde parten las nuevas células epiteliales a partir de precursores o células madre del epitelio corneal (Coatsareils et al 1989). El epitelio corneal es, en condiciones normales, un tejido con un ritmo de renovación celular alto y calculado en alrededor de 7 a 14 días para la renovación completa de sus células (Hanna et al. 1961). Existe la teoría de que en todo momento hay un movimiento de células nuevas desde el limbo esclerocorneal hacia el centro de la córnea y un movimiento de abajo hacia arriba que culmina con pérdida por descamación celular en la superficie corneal que mantiene la población celular estable. Se conoce como la teoría de movimiento celular X, Y, Z (Thoft, 1983).



**Figura 9:** Movimientos de renovación celular sugeridos por la teoría X, Y, Z. Z representa la pérdida por descamación celular en la superficie corneal. Ampliación de Imagen de MO x40.

Durante el proceso de cicatrización de una herida corneal el movimiento de migración celular sigue el mismo sentido (Y) que en la renovación. Por tanto, para que el epitelio avance hacia el centro es necesaria su separación momentánea del estroma o membrana basal para permitir la migración celular que recubra el defecto epitelial.



**Figura 10:** Observamos el cierre de una erosión corneal epitelial de forma centripeta hasta formar una sutura epitelial que se observa en la última imagen teñida con verde de lisamina.

El proceso de cicatrización corneal comprende una línea compleja de acontecimientos mediada por citoquinas y que implica a epitelio y estroma corneales, película lagrimal, innervación sensitiva y células del sistema



**Figura 11:** Cascada de eventos en la cicatrización corneal. Diferenciación de queratocitos a miofibroblastos durante el cierre de la herida epitelial.

inmune (Kenyon et al. 2005). A continuación veremos lo que ocurre cronológicamente en este proceso que vemos esquematizado en la figura 11.

### ***Línea de acontecimientos:***

#### *En el epitelio corneal:*

1. Durante la primera hora después de la agresión las células basales comienzan a aplanarse y se reducen las adherencias celulares de las células superficiales (Buck, 1982).
2. Se comienza a depositar fibronectina, fibrinógeno y fibrina sobre la superficie de la erosión (Suda et al. 1981).
3. Quimiotaxis de Neutrófilos a través del epitelio y de la lágrima que comienzan a fagocitar restos celulares (Wilson et al. 2001).
4. A las 6 horas la herida comienza a cerrarse a una velocidad de unos 0,75 mm/min. Es la fase de deslizamiento: las células epiteliales emiten pseudópodos con sus citoesqueletos de actina y comienzan a colonizar la superficie de la erosión. Este proceso suele llevar unas 15 horas y finaliza con el cierre del defecto epitelial (Kuwabara et al. 1976).
5. Al cerrarse el epitelio el movimiento de las células se para y las células recuperan su morfología normal. Se comienza a sintetizar DNA, aparecen figuras mitóticas.
6. A las 24-48 horas ocurre el pico máximo de proliferación epitelial que termina con la recuperación de todas las capas epiteliales en la zona del defecto. En este momento desaparecen los neutrófilos.
7. A los 3 o 4 días el tapón epitelial se retrae y las figuras mitóticas recuperan una apariencia normal en el epitelio volviendo a la situación basal normal anterior a la agresión.

### *Membrana Basal:*

Existen diferencias en el proceso de cicatrización corneal si en la agresión se afecta también la membrana basal del epitelio, de tal manera que:

- A. Si la membrana basal no se afecta el epitelio la usa para deslizarse y a los 2 días reaparecen los hemidesmosomas y la adhesión epitelial se restablece.
- B. Si hay daño en la membrana basal:
  - a. De 5 a 7 días la membrana basal comienza a reformarse.
  - b. En 6 a 8 semanas termina la reconstrucción completa y por tanto hay un retraso de la adherencia estromal-epitelial cuando hay afectación de la membrana basal en el traumatismo.

### *Estroma*

Sólo cuando el defecto epitelial es cubierto por nuevo epitelio comienza la remodelación del estroma ya que los queratocitos no son capaces de diferenciarse a fibroblastos en ausencia de un epitelio que lo cubra. Los queratocitos estromales son en estado basal fibroblastos especializados, pero como hemos comentado anteriormente, ante una agresión se diferencian en miofibroblastos para participar en los procesos de cicatrización corneal. Al terminar la cicatrización, es decir, el cierre del defecto epitelial, deben de volver a diferenciarse en fibroblastos para continuar su labor de remodelación y mantenimiento del estroma normal.

La cicatrización y remodelación del epitelio tras una agresión es un proceso complejo en el que participan de forma activa tanto elementos presentes en la córnea y su superficie como otros que son aportados de manera

circunstancial en el proceso de inflamación y reparación que se inicia tras el traumatismo. Algunos de estos elementos han sido estudiados y probados individualmente para facilitar este proceso. A continuación se detallan algunas ideas y actuaciones actuales sobre la cicatrización.

#### *La superficie ocular:*

La salud de la superficie ocular es clave para el normal funcionamiento del epitelio, así que evidentemente tiene un papel capital durante la cicatrización corneal. No es posible la cicatrización en ausencia o afectación grave de la película lagrimal como se observa en pacientes con Síndrome de Steven-Jhonson, donde la epitelización de un defecto o de un trasplante sencillamente no sucede. La película lagrimal funciona como apósito, lubricante, antiséptico y es vehículo de un gran número de componentes necesarios para la cicatrización cómo factores de crecimiento y componentes de la matriz extracelular.

#### *La inervación corneal:*

La inervación corneal también juega un papel importante tanto en el mantenimiento como en los procesos de cicatrización. El epitelio corneal está densamente poblado de terminaciones sensitivas procedentes del plexo subepitelial (entre Bowman y estroma anterior). Este plexo se forma tras la entrada desde el limbo esclero corneal de los nervios ciliares anteriores, ramas de la rama oftálmica del nervio trigémino. La cornea es uno de los tejidos más inervados del organismo, siendo la gran mayoría de sus terminaciones nociceptores, con una clara función protectora (Müller et al. 2003). La córnea es extremadamente dolorosa en los casos de erosión corneal, úlceras o queratopatía bullosa. Además tiene una importante función

de mantenimiento del epitelio con un efecto directo sobre el tropismo mediante mediadores como la sustancia P y otros neuropéptidos. La interrupción de la inervación corneal que ocurre tras la sección de las terminaciones nerviosas en una erosión interrumpe las mitosis en el epitelio. Esto sucede a través de un receptor adrenérgico tipo  $\alpha_1$  que, al verse libre de su ligando, aumenta los niveles de AMPc intracelular, interrumpiendo la mitosis celular. Este mecanismo también explica por qué aparecen úlceras en el contexto de córneas denervadas, úlceras neurotróficas y por qué en estas situaciones la cicatrización se encuentra muy retrasada o incluso fallida. Aunque no se conocen con claridad la totalidad de las funciones y mecanismos de la inervación sensitiva sobre el tropismo del epitelio.

#### 4. Síndrome de Erosión Corneal Recidivante:

Cómo su nombre indica la característica principal de esta patología es la sucesiva aparición de erosiones epiteliales corneales en el paciente sin previo aviso y generalmente por la mañana. Descrita por primera vez en 1872 por Hansen (Hansen, 1872) la erosión corneal recidivante es una patología relativamente frecuente en nuestras consultas de superficie ocular y sobretodo en las consultas de urgencias. Por su forma de presentación clínica muchos de estos pacientes son tratados únicamente en las urgencias en los episodios agudos de la enfermedad, lo que disminuye la eficacia de los tratamientos y genera una gran incomodidad y ansiedad en los pacientes que viven con el miedo a tener una nueva erosión en cualquier momento. Es importante resaltar que las erosiones epiteliales son tremendamente dolorosas por la intensiva inervación sensitiva corneal. Esto causa que cada nuevo episodio suponga un gran trastorno para el paciente que tiene que interrumpir su rutina habitual y por supuesto la mayoría de las veces su

trabajo. Además de con verdaderas erosiones epiteliales, la enfermedad se manifiesta con episodios de dolor ocular acompañado de ojo rojo, lagrimeo y fotofobia (Rammamurthi et al. 2006). Generalmente estos episodios suceden al levantarse por la mañana o en mitad de la noche, despertando al paciente por el dolor. Normalmente remiten en unos minutos o en una hora y el paciente suele estar asintomático durante la mayor parte del día.

Afecta generalmente a un único ojo y frecuentemente existe un antecedente traumático leve sobre el ojo afectado. Puede aparecer de forma bilateral o sin antecedentes traumáticos previos. El signo común de todos los pacientes es tener zonas del epitelio corneal donde no hay adherencia con el estroma. Esto produce una amplia variedad de signos en lámpara de hendidura que pueden ser muy aparentes, como verdaderas bullas epiteliales móviles con el parpadeo o erosiones y roturas epiteliales de diferente tamaño, a signos mucho más discretos y a menudo difíciles de detectar como microquistes epiteliales o zonas de tinción inversa en la tinción con fluoresceína. Cuando el paciente acude a la consulta con este tipo de signos más discretos, a menudo no son observados por el oftalmólogo. El paciente se va sin diagnosticar o con el mensaje de que todo está bien y cuando vuelve a tener sintomatología su nivel de ansiedad y desconfianza aumenta. Es típico que estos pacientes por su propia historia con la enfermedad y con los médicos sean desconfiados, demandantes y ansiosos.

El SECR puede aparecer a cualquier edad y afecta por igual a hombres y a mujeres. Cuando no hay antecedente traumático o quirúrgico debemos descartar la presencia de distrofias corneales ya que conocemos la asociación de distrofias epiteliales, estromales y endoteliales con el SECR. La distrofia corneal de la membrana basal una de las principales causa de SECR. Cuando hay un antecedente traumático generalmente es un traumatismo menor con un objeto pequeño y especialmente con filo como una uña o una hoja de

papel o cartón. Los primeros síntomas del SECR tras un traumatismo pueden aparecer en los días posteriores al traumatismo o incluso tardar más de un año en aparecer. Es curioso como sólo estos traumatismos pequeños y que no afectan al estroma están relacionados con SECR, ya que no se ha encontrado asociación con traumatismos mayores o cuando hay afectación estromal por pequeña que sea. Un caso típico de pequeña erosión con afectación estromal son los cuerpos extraños metálicos tan frecuentes en las consultas de urgencias y que no producen SECR. La localización más frecuente del epitelio afecto en los casos de traumatismo previo es paracentral inferior, por debajo del área pupilar y suelen afectar a un solo ojo. Cuando el origen del SECR es una distrofia corneal puede afectar a los dos ojos y la localización del epitelio afectado ser mucho más variable sin un predominio por la zona paracentral inferior. El manejo terapéutico de estos casos suele ser también más complejo. La cirugía refractiva mediante técnicas de LASIK o PRK también ha sido descrita como posible causa de SECR (Letko et al. 2005).

### *Presentación clínica*

Los pacientes con SECR padecen episodios de dolor, ojo rojo, fotofobia y lagrimeo que pueden ser desde muy leves y de corta duración (minutos) a muy intensos y duraderos (horas) (Das et al. 2008). Algunos pacientes notan esta sintomatología a diario y otros tienen episodios separados por semanas, meses o incluso años. Estos episodios ocurren típicamente al abrir los ojos por la mañana, después de las horas de sueño normales, o pueden aparecer en mitad de la noche, despertando al paciente por el dolor. El inicio de la sintomatología se ha relacionado con los movimientos oculares que suceden durante la fase R.E.M. del sueño, en estos casos el dolor despertaría al paciente en mitad de sus horas de sueño (Hoffmann et al. 2003). Cuando la



sintomatología aparece al abrir los ojos por la mañana se ha relacionado con una adherencia del epitelio corneal a la cara interna del párpado (conjuntiva tarsal superior) que desplaza mecánicamente o rompe el epitelio corneal. Los pacientes que padecen esta sintomatología suelen abrir los ojos muy despacio por la mañana o instilando lágrimas artificiales para suavizar este hecho.

Además de esta sintomatología, en ocasiones los pacientes padecen verdaderas erosiones epiteliales cuando hay rotura del epitelio no adherido. La mayoría de estas erosiones se localizan en la zona paracentral inferior de la córnea (Reidy et al. 2000). Esta área de la córnea es la más expuesta a la evaporación de la película lagrimal y también está en contacto permanente con el borde inferior del párpado lo que explicaría la relación que a menudo encontramos de esta enfermedad con el ojo seco o la disfunción de glándulas de meibómio.

Los signos clínicos típicos se observan en la lámpara de hendidura y son también tan variables como su sintomatología. Cuando el epitelio no adherido es muy aparente y sintomático nos encontramos verdaderas bullas de epitelio edematoso y con pérdida de transparencia, observamos líquido subepitelial y cómo el epitelio afecto se moviliza sobre la superficie corneal con el párpadeo. Es en estos casos cuando el riesgo de rotura epitelial y consecuente erosión es inminente. Sin embargo a menudo estos pacientes acuden a la consulta en el período inter-crisis y por tanto asintomáticos. Es aquí donde la identificación de las zonas afectadas supone un reto para el oftalmólogo y por desgracia en muchas ocasiones siguen pasando inadvertidas. El signo más frecuente en estos casos son tinciones inversas de la fluoresceína que se observan como pequeñas sombras o “zonas negras” en la tinción de la superficie corneal. Debemos esperar un minuto hasta que la fluoresceína se distribuya bien con el parpadeo, eliminando el exceso de colorante y tiñendo la película lagrimal de manera uniforme. Las zonas

negras no serán visibles si hay un exceso de colorante y tampoco si ponemos muy poco. Otros signos que aparecen en el SECR son microquistes epiteliales visibles y signos de distrofia de membrana basal cuando ésta es la causa principal (Hykin et al. 1994). Podemos ayudarnos de la retroiluminación para identificar mejor los signos de distrofia de membrana basal tipo mapa, punto o huella.

La adherencia epitelial se puede comprobar en caso de duda mediante una sencilla exploración realizada con una hemosteta. Bajo anestesia tópica podemos comprobar si el epitelio se desplaza al tocarlo levemente con la punta de la hemosteta, en caso de no adherencia formara pliegues que nos confirman el diagnóstico.

La topografía corneal también nos puede ayudar a localizar zonas de epitelio afecto e incluso a explicar alteraciones visuales producidas por esta patología. El edema epitelial o las anomalías de la membrana basal cuando afectan al eje visual pueden producir astigmatismos irregulares que el paciente observa como una pérdida de calidad visual o incluso agudeza visual. La topografía será clave para detectar estos astigmatismos.

#### *Fisiopatología:*

Los mecanismos exactos de la fisiopatología del SECR siguen siendo hoy en día desconocidos. Diferentes estudios realizados en SECR han descrito diferencias en los complejos de anclaje con respecto a la normalidad, por lo que parece que un fallo en la estructura de estos complejos es lo que produce la no adherencia del epitelio al estroma a través de su membrana basal. Como veíamos en el capítulo I.2 estos complejos están formados por hemidesmosomas, la lámina lúcida y densa de la membrana basal y diferentes moléculas tales como colágeno tipo VII, integrinas o laminina. Se

han encontrado anomalías en la capa basal del epitelio corneal (Aitken et al. 1995); alteraciones en la membrana basal del epitelio (Fogle et al. 1975), ausencia o anomalías en los hemidesmosomas (Goldman et al. 1969) y pérdida de las fibrillas de anclaje compuestas de colágeno tipo VII. También se han descrito células epiteliales binucleadas o multinucleadas en todas las capas del epitelio corneal acompañadas de una infiltración epitelial de neutrófilos (Aitken et al. 1995). Se ha postulado que proteasas contenidas en los lisozimas de estos neutrófilos pueden estar implicados en la degradación del epitelio de la membrana basal epitelial.

Otro hallazgo conocido son niveles elevados de metil metaloproteasas (MMP9) en la película lagrimal (Afonso et al. 1999) y en el epitelio (Garrana et al. 1999) de pacientes con SECR. Estas colagenasas son producidas por los neutrófilos, las células epiteliales y los macrófagos y son las encargadas de degradar la matriz extracelular dañada tras una agresión participando así en los procesos normales de cicatrización y re-epitelización corneal. También participan en la remodelación del estroma una vez que la epitelización se ha completado. La MMP9 también degrada a la integrina  $\beta 4$  que es una proteína integral de los hemidesmosomas, lo que explicaría la falta de hemidesmosomas en pacientes con SECR (Pal-Gosh et al. 2011).

En los casos de SECR cuyo origen es traumático sabemos que en los procesos normales de cicatrización (ver capítulo I.3) se requiere que los hemidesmosomas se desanclen para permitir el deslizamiento epitelial de los bordes de la herida hasta recubrir el defecto epitelial. Este deslizamiento epitelial va a realizarse en condiciones diferentes si el traumatismo a respetado, o no, la membrana basal del epitelio. En los casos de membrana basal íntegra el nuevo epitelio se vuelve a fijar al estroma en unos días. Sin embargo si el proceso de migración celular sucede directamente sobre el estroma por la ausencia de membrana basal veremos que tanto la

repitelización como la restauración de la adherencia se retrasan. Puede que incluso se tarden semanas hasta que se restaure la adherencia normal de epitelio a estroma. Este proceso de restauración de la adherencia epitelial tras un traumatismo parece fallar en los casos de SECR y por alguna razón desconocida quedar incompleto (Rammamurthi et al. 2006).

### *Tratamiento:*

Se han descrito numerosos tratamientos para el SECR desde su descripción en 1872 y muchos de ellos siguen siendo vigentes hoy en día. En el artículo en el que Hansen describe la patología propone un tratamiento de oclusión y pomada epitelizante (Hansen, 1872). Sorprende ver como hoy en día esta sigue siendo la conducta de tratamiento preferida por los oftalmólogos de urgencias para las erosiones agudas.

En 1906, recién estrenado el siglo XX, Franke y sus colaboradores presentan un estudio en 60 ojos a los que tratan con una desepitelización mecánica seguida de un lavado con suero (Franke et al. 1906). Hoy en día la desepitelización, aunque cada vez menos frecuente, se sigue realizando para tratar erosiones agudas en las urgencias. Pero lo más curioso es que recobra fuerza en sus modalidades de desepitelización con alcohol o aplicando un pulido del estroma con cepillo de diamante como veremos más adelante.

Otro tratamiento clásico y muy frecuente en nuestro entorno sigue siendo la aplicación de pomadas y soluciones hipertónicas. Pues bien, este tratamiento es descrito por primera vez en 1914 por Schreiber (Schreiber, 1914). Viendo esto no deja de sorprender que, a pesar de que estos tratamientos tienen una eficacia baja, sigan siendo hoy en día práctica habitual de nuestros colegas. En parte, es consecuencia y reflejo del poco avance en el conocimiento de la

enfermedad que ha habido desde su primera descripción hace ya 140 años, en los que el avance general en el conocimiento médico ha sido vertiginoso.

Otros tratamientos históricos propuestos y con cierto paralelismo con tratamientos actuales son la cauterización con yoduro, descrita en 1959 por Thygeson (Tygeson, 1959). En esta misma época se propone también la queratoplastia lamelar superficial en casos severos (Francois et al. 1953) (Liegth, 1959). Y para terminar nuestra aproximación histórica, en 1986 se describen por primera vez las micropunciones corneales, objeto de estudio en esta Tesis (Mc Lean et al. 1986).

Actualmente, el tratamiento del SECR debe de realizarse en función de la gravedad de los síntomas y de la frecuencia de las recidivas. Comenzaremos con tratamientos médicos y reservaremos las maniobras quirúrgicas para aquellos pacientes que no respondan al tratamiento conservador. Durante la fase aguda de la enfermedad las erosiones corneales se pueden manejar con cicloplejia y oclusión con pomada antibiótica. Sin embargo, la colocación de una lente de contacto terapéutica acompañada de un colirio antibiótico resulta un tratamiento tan eficaz como el anterior, y mucho más comfortable para el paciente.

Una vez resuelta la erosión comienza el tratamiento para evitar las nuevas recidivas. Todos los tratamientos del SECR tienen como objetivo mejorar la adherencia del epitelio al estroma y la primera medida es la lubricación del ojo con geles, especialmente durante la noche. La lubricación tiene como fin disminuir el estrés mecánico que produce el parpadeo sobre el epitelio corneal. Durante la noche reduce por su efecto lubricante el estrés mecánico de los movimientos oculares rápidos que suceden durante la fase R.E.M. del sueño y evitan la adherencia del epitelio a la conjuntiva tarsal del párpado superior que puede desplazar o incluso romper el epitelio al abrirse el ojo por la mañana. La lubricación debe de ser el primer paso en el tratamiento del

SECR y acompañar cualquier otro tratamiento que se decida. Muchos pacientes son capaces de controlar su sintomatología simplemente con la lubricación nocturna, sin embargo, no reduce la recurrencia de erosiones epiteliales en muchos casos (Reidy et al 2000).

La salud de la superficie ocular también es un factor principal en el tratamiento del SECR y cualquier alteración o patología concomitante debe de ser manejada para ayudar a cualquier tratamiento que realicemos en SECR. En especial, el síndrome de ojo seco y la disfunción de glándulas de meibomio deben de ser tratadas, ya que actúan como factores negativos para la resolución de la sintomatología. La higiene palpebral y el tratamiento con tetraciclinas orales han demostrado que pueden reducir la frecuencia de las recidivas. Se ha demostrado que las tetraciclinas orales reducen la cantidad de ácidos grasos libres en la película lagrimal, reducen el número de colonias cultivadas a partir de muestras del borde libre palpebral y reducen la actividad de la MMP9 en cultivos celulares de epitelio corneal (Sobrin et al. 2000). Las tetraciclinas también tienen actividad antiinflamatoria, reduciendo la actividad de Interleuquina-1 en estos cultivos celulares epiteliales. El tratamiento de la superficie ocular en SECR mediante suero autólogo también ha demostrado su eficacia aportando factores de crecimiento, fibronectina, citoquinas y vitamina A (Benitez del Castillo et al. 1996).

El último paso de los tratamientos conservadores descritos sería el uso de una lente de contacto terapéutico durante meses (Liu et al 1996). Este tratamiento, sin embargo, no evita completamente la aparición de recidivas y además conlleva los riesgos habituales de un uso intensivo de lentes de contacto: queratitis infecciosas y neovascularización corneal.

Cuando ninguna de las terapias anteriores es suficiente para controlar la sintomatología y las erosiones recidivantes, se aplican medidas quirúrgicas sobre el epitelio corneal: desbridamientos epiteliales, micropunciones,

queratectomía phototerapéutica (PTK), queratectomía mediante Nd:YAG laser o queratectomía con cepillo de diamante. Todas estas maniobras intentan modificar, a través de una renovación o de una fibrosis, las estructuras de anclaje para conseguir una unión más fuerte entre epitelio y estroma corneal.

### *Desbridamiento epitelial*

El desbridamiento epitelial sigue siendo una práctica habitual en las urgencias (Liu et al, 1996). El desbridamiento mecánico del epitelio puede ser útil para el manejo de erosiones agudas con mucho edema epitelial o incluso hojas de epitelio móvil y desestructurado, sin embargo no ha probado su eficacia en evitar las recidivas, y desbridamientos agresivos de limbo a limbo pueden dañar a las células del limbo esclerocorneal (Buxton et al. 1983).

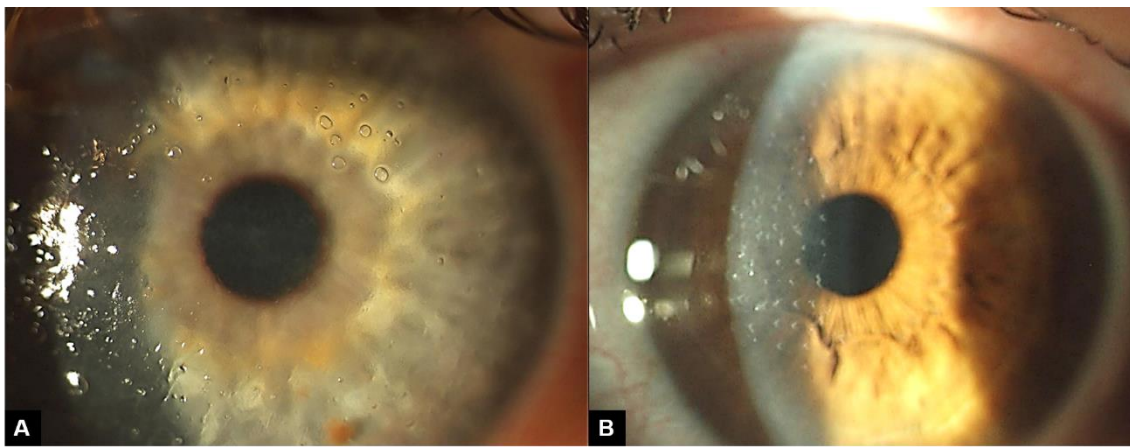
Soong y su equipo sí encontraron mayor eficacia en este procedimiento al acompañarlo de queratectomía superficial con cepillo de diamante (Soong et al. 2002). Y recientemente el equipo de Dua también ha obtenido buenos resultados al realizar el desbridamiento epitelial con alcohol (Dua et al. 2006). Esta última modalidad gana adeptos, en especial cuando las lesiones epiteliales afectan al eje visual (Thakrar et al. 2013).

### *Micropunciones corneales.*

Esta técnica fue descrita por primera vez por el grupo de McLean en 1986 (Mc Lean et al 1986). Consiste en perforar en repetidas ocasiones el epitelio corneal afectado con una aguja de entre 20 y 30G de calibre. Es necesario atravesar la membrana basal del epitelio y penetrar en el estroma anterior. Se persigue así generar puntos de fibrosis subepitelial en los lugares de punción para fortalecer focalmente la adherencia del epitelio al estroma. Produce

pequeños leucomas corneales por lo que no está indicada su aplicación cuando el epitelio corneal afectado se sitúa en el eje visual. Sin embargo, al ser una maniobra sencilla, barata y que se puede realizar en consulta, está presente en protocolos como el de la Academia Americana de Oftalmología (AAO) para las lesiones que no afectan eje visual (Thakrar et al. 2013).

La eficacia de las micropunciones corneales en el tratamiento del SECR es uno de los objetivos analizados en esta Tesis.



**Figura 12:** Paciente tras micropunciones corneales. **A**, Inmediatamente después del tratamiento, obsérvense las burbujas entre epitelio y estroma que demuestran la no adherencia entre ambas capas. **B**, Leucomas corneales residuales tras el tratamiento con micropunciones.

### *PTK*

La PTK es el tratamiento más efectivo según la bibliografía para evitar la recurrencia de erosiones epiteliales (Das et al. 2008). Consiste en realizar una ablación de unas 5 a 10  $\mu\text{m}$  con un láser de excímer sobre la membrana de Bowman, para lo cual realizamos un desbridamiento epitelial previo. La finalidad es que el nuevo epitelio forme nuevas estructuras de anclaje sobre la superficie ablacionada y que éstas sean más fuertes que las anteriores al tratamiento. En el review de Das y Seitz se recoge la eficacia de la PTK a través de una recopilación de artículos de la bibliografía. En el estudio de



Das podemos observar una eficacia global de todos los artículos publicados de un 88,6 % (rango 74-100). Este dato nos ilustra una vez más cómo ni siquiera el tratamiento más eficaz para tratar el SECR es lo suficientemente efectivo como para convertirse en el tratamiento estándar. Es por ello que Das y Seitz en su revisión y otros muchos autores entre los que nos incluimos apostamos por un abordaje terapéutico en escalera. Debemos combinar los tratamientos disponibles de una manera progresiva y personalizada en función de las características específicas de cada caso. Es por todo ello que lo que esta Tesis pretende es alcanzar una comprensión mayor sobre las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad y evaluar la eficacia de un protocolo progresivo y personalizado sobre nuestros pacientes.

## 5. Tomografía de Coherencia Óptica en el segmento anterior del ojo (OCT-SA):

La tomografía de coherencia óptica es una tecnología para la obtención de imágenes diagnósticas de manera no invasiva, en tiempo real e *in vivo* y que tiene una de sus principales aplicaciones en el campo de la oftalmología para el estudio en consulta de varias estructuras oculares (Martin Justicia et al. 2011).

La tecnología fue desarrollada a principio de los años 90 en el Massachusetts Institute of Technology en Cambridge (EEUU) por David Huang y James G Fujimoto y presentada a la comunidad científica en 1991 a través de una publicación en Science (Huang et al. 1991). Desde ese primer instante en 1991 hasta hoy su desarrollo y aplicaciones en la oftalmología no han parado de crecer y ya está claro que no solo es una herramienta esencial para nuestra práctica clínica sino que forma también parte del futuro de nuestra especialidad. Como repaso histórico señalar que el primer dispositivo comercial se lanzó en 1996 con el nombre de OCT1<sup>®</sup> por Carl Zeiss Meditec,

Inc. (Dublín, California, EEUU). En el año 2002 aparece la tercera versión de este dispositivo con el nombre de Stratus OCT® (Losada Bayo et al. 2011). Por su amplia difusión este dispositivo es el que sienta las bases de las aplicaciones clínicas de la OCT en oftalmología y sigue siendo a día de hoy el dispositivo OCT con más literatura publicada.

El principal problema de estas primeras OCT denominadas de Dominio Temporal (TD-OCT) era el elevado tiempo necesario para la obtención de las imágenes. Posteriormente aparecen las OCT de Dominio Espectral (SD-OCT) que mejoran significativamente la velocidad de obtención de las imágenes, evitando así artefactos provocados por los movimientos oculares o el parpadeo. Actualmente las mejoras en el software de análisis y en la propia tecnología han introducido nuevos términos como OCT de alta resolución (HD-OCT) como el lanzado por la misma compañía en 2006 como HD-Cirrus® (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, EEUU) con el que se consiguen mejoras significativas en la resolución de las imágenes obtenidas. Esta plataforma es la que ha sido empleada en nuestro estudio para la caracterización de los signos del SECR mediante OCT.

Los primeros equipos de OCT se desarrollan para el estudio del polo posterior del ojo: mácula y nervio óptico y suponen toda una revolución en el manejo clínico de estos pacientes. Comienzan a aparecer protocolos terapéuticos de distintas enfermedades del polo posterior que incluyen criterios de OCT: grosor macular en edema macular diabético y en membranas epiretinianas o adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas en la OCT (Puliafito et al. 1995) (Arevalo et al. 2013). Conceptos y signos clínicos nuevos, introducidos por la tecnología OCT y que hoy en día son de uso diario en la consulta de oftalmología.

Posteriormente y en paralelo al desarrollo de la tecnología y a la mejora en la obtención de imágenes aparece la OCT de segmento anterior (OCT-SA).

La primera publicación es del grupo de Izatt en el año 1994 en la revista Archives of Ophthalmology (Izatt et al. 1994). Sin embargo el desarrollo de la OCT-SA es mucho más lento y van apareciendo escasas publicaciones hasta el año 2000 donde comienza a despegar como una subespecialidad en la OCT, apareciendo nuevas publicaciones y finalmente adaptadores comerciales para el estudio del segmento anterior que se acoplan a los dispositivos OCT de polo posterior, y nuevos dispositivos específicamente desarrollados para la exploración del segmento anterior del ojo (Lara Medina et al. 2011). Con estos nuevos dispositivos despegan definitivamente las aplicaciones de la OCT en el estudio de la patología del segmento anterior del ojo (Ramos et al. 2009). La resolución de estas plataformas nos ha permitido un mejor estudio de las diferentes técnicas de queratoplastia, una nueva manera de observar el ángulo de la cámara anterior o el estudio de las opacidades corneales (Rodrigues et al. 2012). Pero no era suficiente para separar con claridad las distintas capas de la córnea, limitando así su aplicación en la patología corneal. Sin embargo, las últimas mejoras en los equipos de captación y en software de análisis de las imágenes nos aportan cada vez más información ampliando de esta manera las aplicaciones de esta tecnología en la consulta de córnea y superficie ocular (Khodadoust et al. 1968). En concreto, podremos observar mejor el epitelio y la unión de éste con el estroma, lugar donde se produce el SECR.

En el segundo capítulo de esta Tesis presentaremos una descripción en imágenes de los hallazgos observados durante el estudio de la córnea de sujetos sanos y pacientes con síndrome de erosión corneal recidivante en diferentes fases de la enfermedad. Estos hallazgos pudieran acercarnos al entendimiento de la fisiopatología de este síndrome, a su diagnóstico clínico y como consecuencia a su mejor manejo terapéutico.



### **III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:**



### III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

#### Hipótesis

Es posible mejorar el diagnóstico y la eficacia del tratamiento del Síndrome de Erosión Corneal Recidivante a través de 2 cambios fundamentales: aplicando nuevo conocimiento y ayudándonos de la nueva tecnología (OCT de segmento anterior) y personalizando el tratamiento en función de los hallazgos diagnósticos y de una buena caracterización de la enfermedad.

#### Objetivo General

Avanzar en el conocimiento del Síndrome de Erosión Corneal Recidivante aplicando nueva tecnología de diagnóstico y evaluando la eficacia de un tratamiento personalizado en un grupo grande de pacientes seguidos durante 2 años.

#### Objetivos Específicos:

1. Analizar la presentación clínica de la enfermedad en un grupo de 100 pacientes.
  - i. Análisis causal de la enfermedad.
  - ii. Tipo y localización de las lesiones.
2. Describir mediante OCT de segmento anterior los signos clínicos típicos del SECR:
  - i. En fase aguda

- ii. En fase crónica o intercrisis.
3. Análisis de la eficacia del tratamiento personalizado y con micropunciones de 100 pacientes a lo largo de 2 años.
- i. Evaluar la influencia de la causa atribuida en la evolución de la enfermedad:
  - ii. Evaluar la influencia de la blefaritis en la evolución de la enfermedad.



## **IV. DESARROLLO EXPERIMENTAL:**

La fase experimental de este trabajo se ha realizado en tres partes diferenciadas. Los tres estudios se detallan a continuación en el orden cronológico en el que han sido realizados. Los tres estudios se han realizado sobre una misma población de pacientes con SECR tratados en el ICQO de Bilbao durante los años del estudio. Los trabajos también siguen el orden lógico con el que abordamos cualquier patología para su estudio o para su tratamiento en una consulta de tal manera que el primer estudio y capítulo pretende avanzar conocimiento en la forma de presentación clínica de la enfermedad: epidemiología, sintomatología, signos más frecuentes y causas de la enfermedad.

En un segundo estudio y capítulo analizaremos cómo podemos mejorar en el diagnóstico de la enfermedad con el empleo de nueva tecnología como es la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).

Por último analizaremos la eficacia del tratamiento de la Erosión Corneal Recidivante mediante la técnica de micropunciones corneales con un seguimiento de 2 años.

# **1. Presentación clínica y causas de la erosión corneal recidivante en 100 pacientes:**

Las resultados y conclusiones de este estudio fueron publicados en la revista *Cornea* en junio de 2014: *Diez-Feijóo E, Grau AE, Abusleme EI, et al. Clinical presentation and causes of recurrent corneal erosion syndrome: review of 100 patients. Cornea. 2014;33:571-5.*

(Anexo 1)



## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### *Inclusión de pacientes en el estudio*

Tras la aprobación por el comité ético de la institución; Instituto Clínico Quirúrgico Oftalmológico (ICQO) se inicia la inclusión de pacientes en el estudio en mayo de 2012. Todos los pacientes son informados de su inclusión en un estudio para conocer las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Todos los pacientes dan su consentimiento para la utilización de sus datos clínicos de forma anonimizada para su posterior análisis en la elaboración de este estudio.

La inclusión de pacientes finaliza en junio de 2013. Durante todo el estudio los pacientes son visitados por los mismos doctores del centro (JAD y EDF).

Se recogen datos epidemiológicos de los pacientes (edad y sexo); se recogen datos clínicos de la historia del paciente (antecedentes oftalmológicos, antecedentes médicos y quirúrgicos, ojo afectado y causa apercibida por el paciente de los síntomas de su enfermedad).

En cada visita se realiza exploración oftalmológica completa con exploración bajo lámpara de hendidura y tinción con fluoresceína. Se toman datos clínicos sobre el estado de la superficie ocular y especialmente del estado de las glándulas de meibomio para advertir la presencia o no de disfunción de glándulas de meibomio o blefaritis. El diagnóstico de SECR para la inclusión del paciente se realizó solo cuando coincidía la sintomatología típica con signos identificables en lámpara de hendidura de epitelio no adherido.

Los pacientes deben de referir sintomatología de dolor al despertarse por la mañana o dolor en la mitad del sueño que les despierta. A menudo este dolor se acompaña de ojo rojo y lagrimeo. La sintomatología suele mejorar o

desaparecer a lo largo del día. En muchas ocasiones los pacientes han tenido erosiones epiteliales tratadas en urgencias de otros centros o del propio ICQO.

#### *Exploración clínica en la lámpara de hendidura*

El segundo criterio de inclusión de los pacientes es la identificación de epitelio no adherido en esta exploración clínica.

La lámpara de hendidura es la herramienta fundamental de la exploración oftalmológica. Este dispositivo es en realidad un microscopio binocular cuya fuente de luz va montada en un brazo móvil que el explorador puede manipular. Esta fuente de luz suele usarse en forma de haz vertical de luz lo que proyectado sobre los tejidos transparentes del ojo (córnea y cristalino) nos da una visión en tres dimensiones de las estructuras internas del ojo.

En la exploración con luz blanca podemos detectar los siguientes signos clínicos que nos pueden indicar epitelio afectado:

#### APARENTES (aumento x 10)

- Erosiones epiteliales francas con bordes epiteliales móviles.
- Pliegues del epitelio.
- Microrroturas epiteliales.
- Edema epitelial.

#### NO APARENTES (aumento x 20)

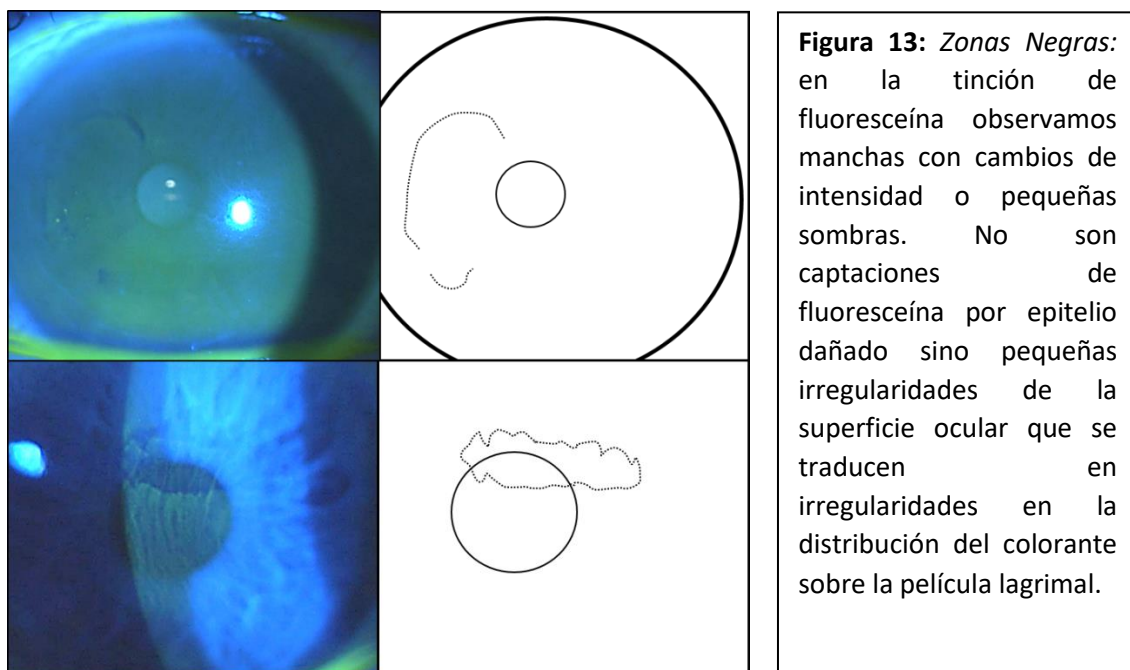
- Microquistes epiteliales
- Signos de distrofia de membrana basal del epitelio tipo mapa, punto o huella.

La manera más fácil de localizar las lesiones epiteliales es realizando una tinción del menisco lagrimal y del epitelio corneal con fluoresceína y observar la tinción bajo la luz azul cobalto de la lámpara de hendidura. En

nuestro caso hemos usado la preparación comercial COLIRCUSI FLUOTEST® (Alcon Cusi S.A. Barcelona, © 2012 Novartis). En su composición contiene como principios activos 2,5 mg/ml de fluoresceína sódica y 4 mg/ml de oxibuprocaina clorhidrato y excipientes: clorobutanol, polividona, edetato disódico, ácido bórico y agua purificada.

La fluoresceína tiñe fuertemente las erosiones corneales ya que el estroma capta la fluoresceína y es muy aparente emitiendo luz amarilla al ponerla bajo una fuente de luz azul. El epitelio corneal íntegro no capta fluoresceína y por tanto las lesiones de epitelio no adherido pero íntegro no serán observadas a simple vista. Esta es la causa por la que en demasiadas ocasiones estas lesiones aparecen inadvertidas en la exploración oftalmológica.

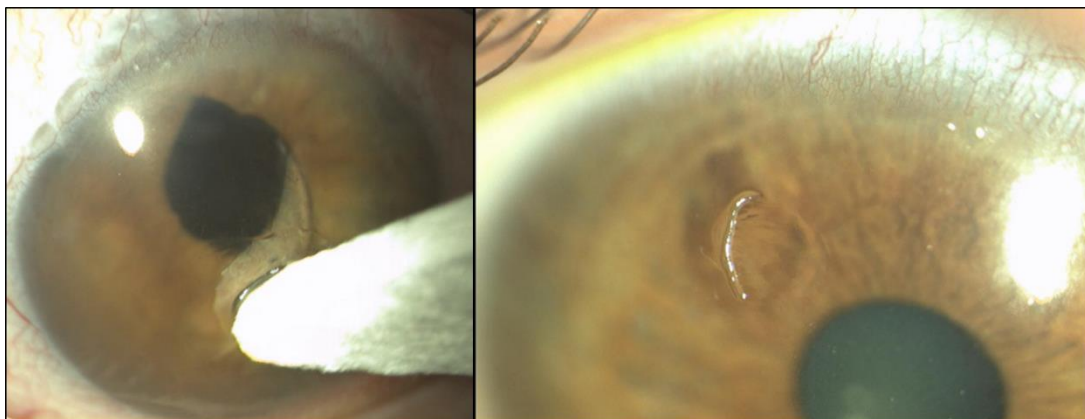
Observaremos tenuemente una tinción inversa de la fluoresceína en las zonas en las que el epitelio no está bien adherido al estroma. Es lo que hemos llamado como “zonas negras” en la tinción de la superficie ocular y se pueden observar en la Figura 13.



Cuando a pesar de la exploración anteriormente descrita hay sospecha pero no hay certeza de la existencia de epitelio no adherido hemos utilizado una maniobra con una hemosteta para comprobar si hay deslizamiento epitelial con el contacto.

Las hemostetas son una herramienta habitual de las consultas y los quirófanos de oftalmología. Su función principal es la retirada de secreciones o cuerpos extraños de los sacos conjuntivales. En quirófano es muy habitual su uso para secar el campo quirúrgico de sangre. Estos dispositivos constan de dos partes: un mango de plástico rígido de unos 5,5 cm y una punta de unos 1,5 cm de papel secante o un material que actúe como esponja para absorber líquidos. La punta de la hemosteta se expande cuando absorbe líquidos.

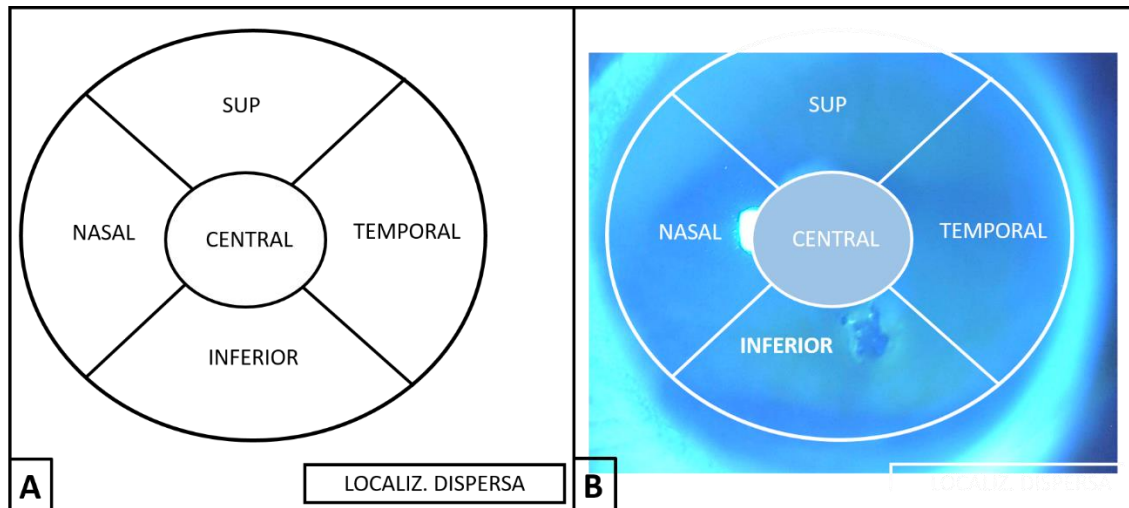
Utilizamos la punta blanda de la hemosteta para levemente hacer presión tangencial sobre el epitelio sospechoso y comprobar su resistencia. Un epitelio normal no se moverá y ante la presión la hemosteta o bien resbalará sobre la superficie o la córnea enteramente formara pliegues con el epitelio bien adherido al estroma. Si el epitelio no está adherido en seguida comprobaremos como se forma un pliegue entre el epitelio y el estroma como se puede observar en la figura 14.



**Figura 14:** A. Creación de un pliegue epitelial con la punta de una hemosteta, obsérvese la posición tangencial de la hemosteta. B. Pliegue epitelial creado tras realizar la misma maniobra en otro paciente.



Se realizó un esquema de la córnea con 5 subdivisiones para registrar en cada caso la localización de las lesiones epiteliales. En caso de afectación de más de 2 sectores se clasificó como afectación dispersa. El esquema utilizado puede observarse en la figura 15.



**Figura 15:** A. Esquema empleado en este estudio para determinar la localización de las lesiones. B. Ejemplo de superposición del esquema sobre un caso con SECR con localización inferior.

### *Exploración de la superficie ocular*

Además de la identificación del epitelio afectado realizamos una valoración de la superficie ocular atendiendo al estado de la película lagrimal, daño del epitelio conjuntival o corneal por sequedad y valoración del estado de las glándulas de meibomio.

El daño de los epitelios corneal y conjuntival lo valoramos con la tinción de verde de lisamina. Utilizamos un preparado farmacéutico de una disolución de verde de lisamina en suero fisiológico. Esta tinción se adhiere a las membranas celulares dañadas en el síndrome de ojo seco.

La valoración del estado de la película lagrimal se realizó mediante la inspección simple del menisco lagrimal y el tiempo de rotura lagrimal (*Tear Break Up Time*, TBUT). El tiempo de rotura lagrimal se realizó tras la tinción

con fluoresceína de la película lagrimal y la observación directa bajo lámpara de hendidura de su estabilidad. Pidiendo al paciente que tras un parpadeo mantenga los ojos abiertos contamos los segundos hasta que la película lagrimal comienza a desmoronarse. Un TBUT normal es mayor de 10 segundos y muy alterado cuando es menor de 5 segundos.

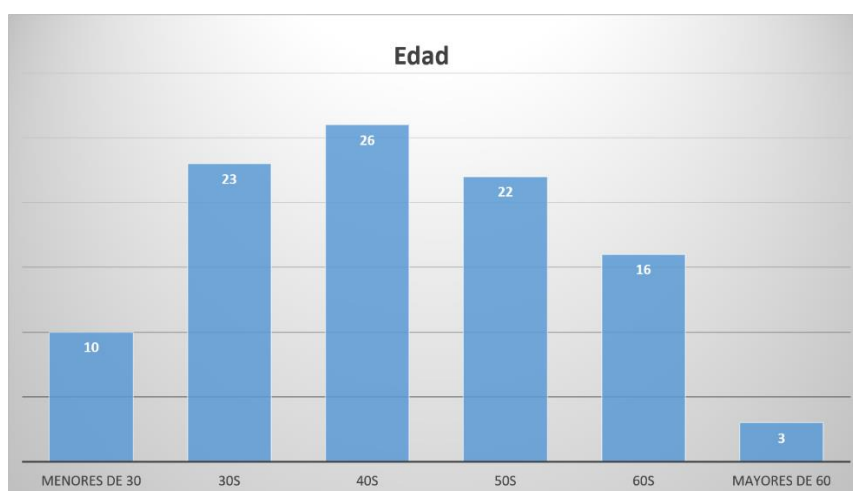
Por último evaluamos la existencia de disfunción de glándulas de meibomio (DGM) mediante la inspección simple del borde libre palpebral y de la naturaleza de la secreción de las glándulas de meibomio al realizar presión sobre ellas con los dedos. Esta exploración se realiza bajo lámpara de hendidura y sigue las recomendaciones del mayor trabajo realizado recientemente sobre disfunción de glándulas de meibomio (Nichols et al. 2011). En este trabajo se describen los signos clínicos visibles en lámpara de hendidura en pacientes con DGM: obstrucción de las glándulas de meibomio, telangiectasias en borde libre palpebral, irregularidad del borde y alteraciones morfológicas de las glándulas de meibomio. A continuación se nos describe como realizar la expresión de las glándulas de meibomio para observar la calidad y cantidad de secreción meibomiana. Más recientemente mientras realizábamos la revisión de este trabajo se ha publicado una nueva y extensa revisión sobre diagnóstico y gradación de DGM (Arita et al. 2016).

El análisis estadístico fue simple por las características de las variables estudiadas. Se realizaron medidas de prevalencia y de frecuencia de las variables sin realizar comparaciones estadísticas.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### *Resultados*

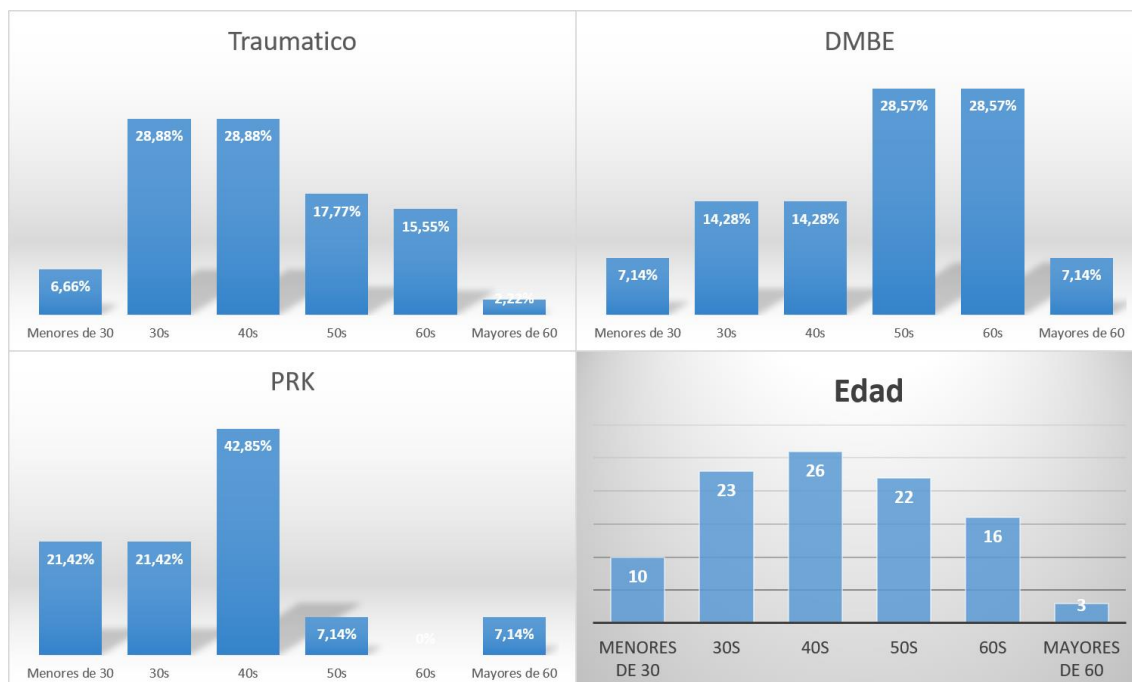
El estudio final incluyó 117 ojos con erosión corneal recidivante en un total de 100 pacientes. 46 (46%) de estos pacientes eran hombres y 54 (54%) eran mujeres. La edad media resultó de 44,54 años con un amplio rango desde los 15 años del paciente más joven a los 82 años del paciente con más edad. La edad más frecuente fueron los 33 años (6 pacientes). Hombres y mujeres pueden verse afectados en prácticamente cualquier edad a lo largo de la vida siendo más frecuente en edades medias de la vida. En conjunto la distribución de la muestra por edades forma una distribución gaussiana como podemos observar en la figura 16.



**Figura 16:** Distribución de la muestra de pacientes en función de la edad.

La edad media era de 46,6 años en los hombres (rango, 23-82) y de 46,3 en el grupo de mujeres (rango, 15-75). La década más frecuente de afectación fue en los 30 para los hombres y los 40 para la mujer. La distribución de la muestra entre sexos es comparable y no mostró diferencias significativas.

Diferencias considerables si se observaron al distribuir la muestra por edades en función de la causa atribuida. Los datos pueden observarse en la figura 17.



**Figura 17:** Distribución de la muestra de pacientes en función de la edad y de la causa atribuida.

En cuanto al ojo afectado en 56 casos (47,4%) lo fue el ojo derecho, 61 (52,6%) el ojo izquierdo y 17 casos bilaterales.

La causa atribuida más frecuente del SECR fue antecedente de traumatismo menor: 46 ojos (39,3%). En estos casos el traumatismo más frecuente fue con una uña (45,2%), normalmente de un niño. Otras causas atribuidas fueron: Distrofia de membrana basal epitelial (DMBE) en 20 ojos (17,1%), PRK en 20 ojos (17,1%), LASIK en 9 ojos (7,7%) y causa desconocida en 22 ojos (18,8%). De los 17 casos bilaterales, 6 lo fueron por DMBE, 6 por PRK, dos por LASIK, dos espontáneas o causa desconocida y uno por antecedente traumático en ambos ojos. Todos los casos de SECR tras LASIK fueron mujeres en nuestro estudio. En los casos de SECR tras cirugía

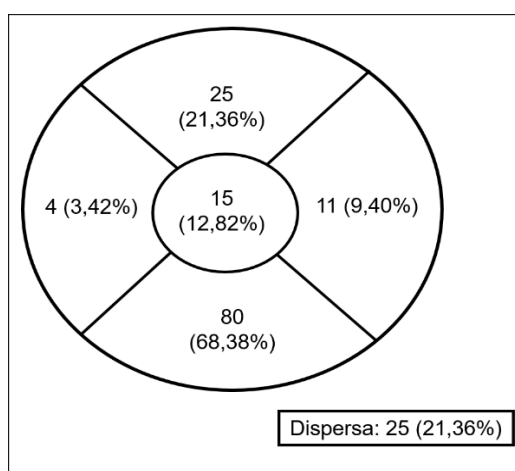
refractiva (LASIK o PRK) se discriminó mediante exploración en lámpara de hendidura, test de Schirmer y test de sensibilidad corneal que no fueran pacientes con ojo seco o hipoestesia corneal.

La presencia de disfunción de glándulas de meibomio (DGM) se encontró en un 59% de pacientes (59 casos), de los cuales 30 eran hombres y 29 mujeres. En 11 de estos pacientes el SECR era bilateral. La DGM se observó en todos los grupos causales y especialmente en el grupo con causa desconocida donde la presencia de DGM alcanza el 75%.

	Nº de ojos	Nº pacientes	Hombres	Mujeres	Bilateral	DGM
Trauma	46 (39,31%)	45	24	21	1	28 (62,20%)
DMBE	20 (17,09%)	14	6	8	6	5 (35,70%)
PRK	20 (17,09%)	14	5	9	6	6 (42,82%)
LASIK	9 (7,69%)	7	0	7	2	5 (71,42%)
Desconocida	22 (18,80%)	20	11	9	2	15 (75%)

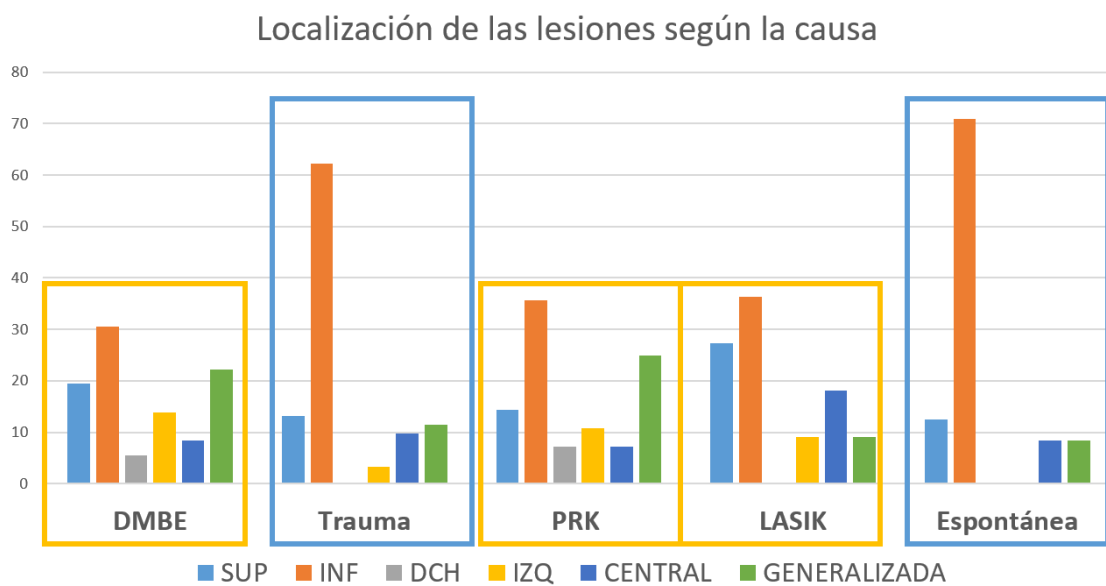
**Tabla I:** Distribución de la muestra según causa, sexo, nº de caos bilaterales y presencia de disfunción de glándulas de meibomio (DGM).

La localización más frecuente del epitelio afectado fue con gran diferencia el área paracentral inferior de la córnea afectada en un 68,4% de todos los casos. Los porcentajes completos aparecen ilustrados en la figura 18.



**Figura 18:** Resultado en nº de casos y porcentaje de la localización de las lesiones. Obsérvese la marcada predominancia de la localización inferior.

Existen diferencias en la distribución de localizaciones cuando las analizamos en función de la causa atribuida. Pacientes cuya causa atribuida era traumatismo o desconocida tienen una mayor frecuencia de localización paracentral inferior. Por el contrario los grupos causales de PRK, LASIK y DMBE tienen una localización mucho más dispersa, sin una mayor frecuencia en una localización concreta de la córnea. Estas diferencias pueden observarse en la figura 19.



**Figura 19:** Distribución de las localizaciones en función de la causa atribuida. Aparecen dos modelos de rdistribución claramente diferenciados.

### *Discusión:*

El SECR ha sido previamente descrita en todas las edades y por igual en ambos sexos y su asociación más frecuentemente es con traumatismos oculares previos y con distrofias de membrana basal epitelial (DMBE) (Letko et al. 2005).

Nuestra serie de 100 pacientes coincide en edades y sexo con lo descrito previamente (54% hombres, 46% mujeres, edad media 44.54 años y rango 15-85) (Reeves et al. 2010). Cabe resaltar que a pesar de que el rango de

edad es muy amplio la mayoría de los pacientes son pacientes en edades medias de la vida (70% de pacientes entre los 30 y los 60 años). Además esta distribución aparentemente normal de edades demostró ser diferente según la causa del SECR. La causa más frecuentemente observada en nuestra serie es traumática (45% de pacientes). Son traumatismos menores con objetos pequeños que producen erosiones epiteliales que se resuelven sin problemas en días. El objeto traumático más frecuente es la uña, en especial de niños hacia sus padres o cuidadores, pero puede ser casi cualquier objeto. Una hoja papel o de plástico, una nuez, un soldado de juguete, un sombrero de paja o la antena de un langostino son ejemplos encontrados en nuestra serie. Estas erosiones no dejan leucomas corneales y, es interesante señalar que no guardan relación con la localización del epitelio afecto por la enfermedad.

El segundo grupo de SECR más frecuente es el causado por DMBE (14% de pacientes). Este porcentaje es algo menor que el descrito en otras series (Reidy et al 29%, Hykin et al 19.65%), (Reidy et al. 2000; Hykin et al. 1994) posiblemente porque hemos sido muy estrictos en el criterio de DMBE. A menudo el ojo afecto con SECR presenta microquistes y alteraciones de la membrana basal del epitelio. Nosotros sólo hemos incluido en el grupo de DMBE aquellos pacientes que presentaban estas alteraciones en ambos ojos. Pensamos que las alteraciones de la membrana basal del ojo afecto pueden ser consecuencia de la patología, que a menudo ha presentado erosiones repetidas y por lo tanto no queda claro si estos cambios en la membrana basal son primarios o consecuencia de erosiones anteriores.

Por otro lado y sorprendentemente hemos encontrado como causa de SECR el tratamiento previo con PRK en 20 ojos (14% de pacientes), mismo número que DMBE. La asociación entre cirugía queratorefractiva y SECR ha sido descrita anteriormente (Puk et al. 1996; Ti et al. 2001). Si bien parece que en series anteriores aquellos pacientes tratados mediante técnica LASIK tenían

una mayor incidencia de SECR, no ha sido así en nuestro estudio (LASIK 9 ojos de 7 pacientes) y tampoco puede ser atribuido este resultado a estar en un entorno donde se realice un número mayor de cirugías mediante PRK que mediante LASIK. LASIK es más frecuente que PRK en nuestro entorno. A partir de los datos obtenidos aquí el tratamiento de PRK debiera ser considerado como factor de riesgo de padecer SECR, lo que resulta aún más paradójico cuando la PRK en su variante terapéutica PTK ha sido descrita como uno de los tratamientos con mejores resultados para tratar el SECR. El tratamiento mediante PTK o desbridamiento con alcohol recientemente descrito (Dua et al. 2006) se basa en que un nuevo proceso de reparación del epitelio puede crear nuevas estructuras de unión que lo adhieran fuertemente al estroma (Szentmary et al. 2006). Sin embargo según los datos de este estudio provocar una repitelización de la córnea puede ser también la causa desencadenante de un SECR. El mismo proceso puede ser causa y tratamiento y no podemos saber por qué con el conocimiento actual sobre la fisiopatología de esta enfermedad.

Por último en cuanto a causas atribuidas quedan en nuestra serie 22 ojos (20% de pacientes) donde no se ha podido atribuir una causa concreta. Se trata de pacientes que no refieren un traumatismo a pesar de nuestra anamnesis dirigida ni observamos signos de DMB ni han tenido cirugías previas desencadenantes de la sintomatología. En cuanto a otros factores predisponentes descritos no hemos encontrado asociación entre SECR y diabetes y si hemos encontrado una elevada incidencia de disfunción de glándulas de meibomio (DGM). El aumento en las concentraciones de Metilmetaloproteinasas MMPs descrito en la DGM se ha postulado como uno de los agentes causales o favorecedor de los cambios estructurales en la membrana basal de los pacientes con SECR (Afonso et al. 1999; Garrana et al. 1999). La DGM ha sido uno de los parámetros explorado en cada caso



por la importancia que tiene en el manejo de la enfermedad. Un 60% de nuestros pacientes presentaban DGM moderada o severa que precisó tratamiento. Es un porcentaje alto pero difícil de comparar con población sana por falta de estudios de prevalencia, en parte debida a su variabilidad de presentación. Recientemente se ha descrito una prevalencia de un 30% en población sana y 45% en pacientes con ojo seco en un estudio realizado sobre población en España (Viso et al. 2011). Según este estudio nuestro dato de un 60% quedaría ampliamente por encima y apoyaría la asociación de DGM y SECR, observado frecuentemente en la consulta. Sin embargo creemos que se necesitan más estudios poblacionales sobre DGM y su relación con las diversas patologías de la superficie ocular. Destacamos que en nuestra serie este porcentaje asciende hasta un 70 % en el grupo de pacientes sin causa aparente y desciende hasta un 35% entre los pacientes con DMBE.

Retomando la edad de nuestros pacientes una vez descritos los grupos causales observamos claras diferencias en las distribuciones de edades entre los distintos grupos. Nos encontramos que los pacientes cuya causa de SECR es una cirugía queratorefractiva son más jóvenes que la media y mucho más jóvenes que aquellos pacientes con diagnóstico de DMBE. Muy ilustrativa es la diferencia entre PRK y DMB donde el 85% de los pacientes de PRK como causa son menores de 50 años mientras el 64% del grupo DMBE son mayores de 50 años (Figura 17). Esta diferencia se puede explicar por la edad media de los pacientes sometidos a esta cirugía y por la edad media de aparición de la DMBE. La DMBE puede aparecer a partir de los 30 años, especialmente en mujeres, pero es más frecuente a partir de los 50 años. Son también ligeramente más jóvenes que el total de casos los pacientes cuya causa fue traumática. De esta manera nuestra distribución normal de edades para esta serie de casos, que coincide con lo establecido para esta patología,

en realidad se divide en grupos de pacientes de mayor o menor edad en función de la causa atribuida (Fig. 16).

En cuanto a la localización de las lesiones nuestra serie coincide con lo anteriormente publicado, (Reidy et al. 2000; Hykin et al. 1994); (Brown et al. 1976) siendo la córnea paracentral inferior la zona más frecuentemente afectada (68.37% casos, 50.42% como única localización afectada). Según nuestra serie y lo anteriormente publicado existe una clara agrupación de casos en esta zona concreta de la córnea sin todavía tener una explicación para ello. Cabe resaltar que es precisamente la zona por la que primero se rompe la película lagrimal en pacientes sanos cuando medimos el tiempo de rotura de la lágrima (TBUT) (Vanley et al. 1977; Begley et al. 2006). La segunda localización más frecuente y a menudo más sutil en la exploración, por lo que puede pasar desapercibida, es la córnea superior, la zona que normalmente queda cubierta por el párpado. En nuestra serie un 21% de los casos presentan esta localización, la misma frecuencia que los casos en los que la afectación es generalizada. La particularidad de esta zona con respecto al resto es un contacto permanente con la conjuntiva tarsal del párpado superior.

El contacto del resto de la córnea con el párpado de manera continua sólo se produce durante la noche coincidiendo con el empeoramiento sintomático de los pacientes y sin que conozcamos la causa de este fenómeno. La zona superior de la córnea también tiene un contacto permanente con el borde libre palpebral y quizás esté más expuesta a los cambios o el microambiente generado aquí por la DGM, por ejemplo el aumento de las MMPs (Afonso et al. 1999). Las zonas superior e inferior de la córnea son las zonas más frecuentemente afectadas en DGM severas que presentan hipertrofias epiteliales o queratitis infecciosas en estas zonas. Las zonas temporal o nasal son las menos afectadas, un 12,81% de los casos (Fig. 17).

Al analizar la localización de las lesiones en función de la causa atribuida también se observaron diferencias. Si bien la localización más frecuente en todos los casos sigue siendo la inferior, lo es en distinta proporción según la causa atribuida. En el grupo de SECR causada por traumatismo la localización inferior aparece en un 63% de los casos en contraste con el grupo de DMB donde se afecta tan solo en un 31% de los casos. En el grupo de DMB la localización está más repartida entre todas las posibilidades, algo que frecuentemente observamos en la clínica. Las zonas de epitelio afectado en caso de DMB son mucho más variables. Pero además hemos observado dos tipos de patrones de distribución del epitelio afectado. Uno sería con claro predominio de la localización inferior (más del 60 % de los casos con afectación inferior). Con este patrón de distribución coincide el grupo en el que no se ha podido encontrar una causa al SECR. En estos casos la localización inferior asciende a un 70,83% de los casos. En el otro patrón de distribución nos encontramos con una localización más variable donde los porcentajes se reparten más entre las distintas posibilidades. Sería el patrón “tipo DMB” y en él se encuentran también los grupos cuya causa atribuida ha sido una cirugía refractiva, tanto PRK como LASIK (Fig. 18).

En nuestra opinión estos patrones responden a posibles diferencias en la patogenia de la enfermedad según su agente causal. También creemos que es posible que gran parte de los casos sin causa aparente hayan podido deberse a traumatismos oculares olvidados o inadvertidos.

En conclusión a este estudio hemos descrito los distintos patrones de localización del SECR según su etiología, donde a pesar de la preponderancia de la localización paracentral inferior creemos que es importante investigar las áreas atípicas de localización, pues en nuestra experiencia esto ocurre en aproximadamente un tercio de los casos y en proporción mayor en los casos no traumáticos. Hemos observado como la

cirugía refractiva en sus técnicas de PRK y LASIK pueden ser desencadenantes de un SECR a pesar de ser también la PTK un tratamiento descrito para esta patología. Finalmente también hemos observado una relación entre el SECR y la DGM que es importante para el manejo clínico de la patología. Sin embargo la incidencia real de DGM en población normal y la manera en que una DGM favorece un SECR son cuestiones que requieren futuras investigaciones.

## 2. Estudio de la erosión corneal recidivante mediante tomografía de coherencia óptica

Los resultados y conclusiones de este estudio fueron publicados en la revista *Cornea* en marzo de 2015: *Diez-Feijóo E, Durán JA. Optical coherence tomography findings in recurrent corneal erosion syndrome.*

*Cornea 2015;34:290-5.*

(Anexo II)

Muchas de las figuras y una discusión extendida de las conclusiones fueron publicadas como capítulo en la comunicación solicitada de la SEO en su 92º congreso: *E. Díez Feijóo, J. A. Durán de la Colina. Alteraciones de la membrana basal de la córnea en OCT de segmento anterior: glaucoma, córnea y cristalino. Ed. J. A. Urcola y J. V. Vila. SEO, 2016.*

(Anexo III)



## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### *Inclusión de pacientes en el estudio*

De la muestra de los 100 pacientes descritos en el capítulo anterior se incluyeron 25 pacientes en este nuevo estudio. Además, como grupo control se reclutaron entre acompañantes de pacientes a 10 sujetos sanos. Previamente al inicio del estudio se obtuvo el permiso del comité ético de la institución (Anexo IV). Todo el estudio se llevó a cabo en la unidad de córnea y superficie ocular del Instituto Clínico Quirúrgico Oftalmológico (ICQO) de Bilbao.

Los sujetos sanos seleccionados fueron 5 mujeres y 5 hombres con media de edad de 52,6 años y un rango de los 32 años a los 80 de la persona con mayor edad. Estas personas no presentaban ningún antecedente clínico ni quirúrgico de interés ni presentaban ningún hallazgo patológico en la exploración bajo lámpara de hendidura de su córnea y superficie ocular.

Los pacientes con SECR fueron 13 (52%) mujeres y 12 (48%) hombres con una media de edad de 53,4 años (rango de edades 36-79 años). La inclusión de los pacientes en este estudio no alteró en ningún caso el protocolo de actuación del centro en el manejo de los pacientes con SECR.

De los 25 pacientes con SECR, 10 se encontraban en fase aguda de la enfermedad y fueron reclutados a través del servicio de urgencias del centro. En estos casos los pacientes fueron examinados por los investigadores en la lámpara de hendidura y se trató de discernir la causa de la enfermedad. El tratamiento de estas erosiones se realizó mediante vendaje con lente de contacto terapéutico y profilaxis antibiótica con Tobramicina en colirio 4 veces al día hasta la retirada de la lente de contacto.

Los 15 pacientes restantes se encontraban en período intercrisis de la enfermedad con diversos grados de sintomatología desde asintomáticos a molestias diarias y fueron reclutados por los investigadores en la consulta de córnea y superficie ocular. Todos presentaban los síntomas típicos de molestias matinales. En todos los casos incluidos en el estudio se observaban en la lámpara de hendidura los signos típicos de afectación de la adherencia epitelial: zonas negras en la tinción de fluoresceína y/o signos de distrofia de membrana basal del epitelio.

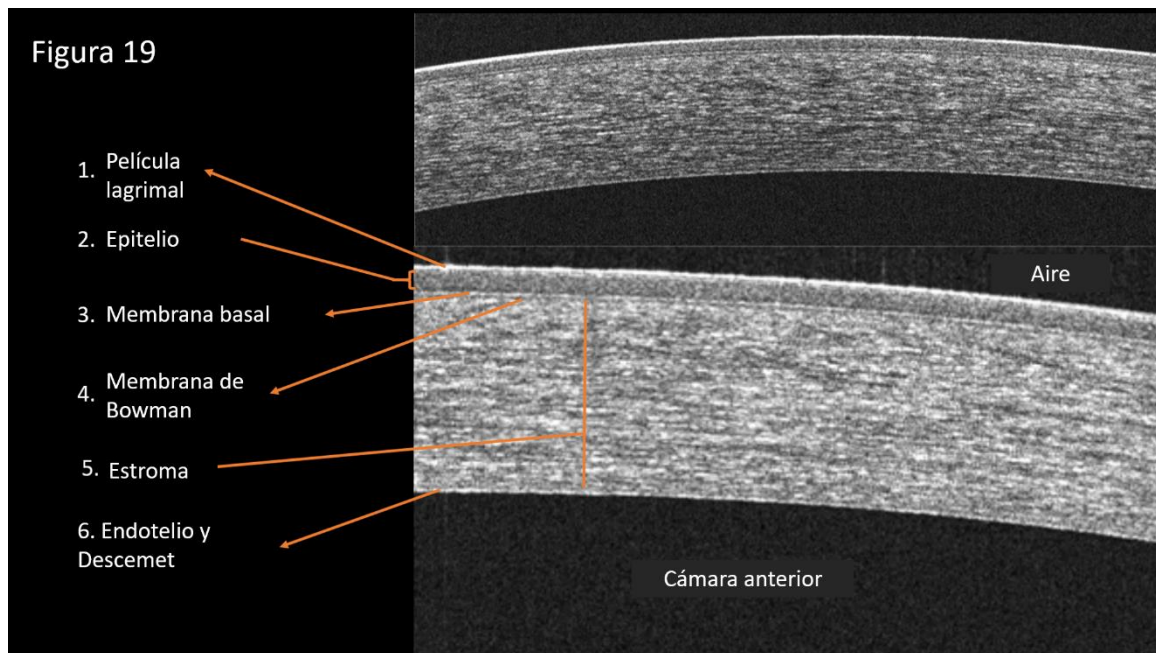
Se obtuvieron imágenes mediante HD-OCT de las córneas afectadas y las córneas sanas utilizando la plataforma Cirrus de Zeiss. El programa utilizado para la obtención de las imágenes fue *Anterior segment 5 line raster* con el cual se obtienen imágenes de secciones de la córnea de 3 mm de largo y una mejor resolución de 5  $\mu\text{m}$  según el fabricante (Zeiss, Alemania). Esta resolución disminuye claramente al alejarnos del centro de la córnea ya que el haz de la OCT incide sobre córnea de manera tangencial. Este hecho ha sido una limitación en el estudio de lesiones de la córnea periférica. En ocasiones esta disminución de la resolución se puede sortear moviendo la cabeza del paciente o haciendo mirar al paciente en una dirección concreta de manera que la OCT actúe de manera más perpendicular con el tejido que queremos estudiar.

Se obtuvieron imágenes de varias zonas de las córneas pero especialmente de aquellas identificadas en la lámpara de hendidura como patológicas: erosiones epiteliales, roturas o edemas epiteliales, zonas negras en la tinción de fluoresceína o signos de distrofia de membrana basal del epitelio. En el seguimiento de los pacientes con sintomatología aguda y tratamiento con lente de contacto las imágenes se obtuvieron sin quitar la lente de contacto. Además de la OCT se realizaron fotos en la lámpara de hendidura para poder



correlacionar y comparar los signos de la exploración con lámpara de hendidura con las imágenes de la OCT.

## RESULTADOS Y DISCUSION

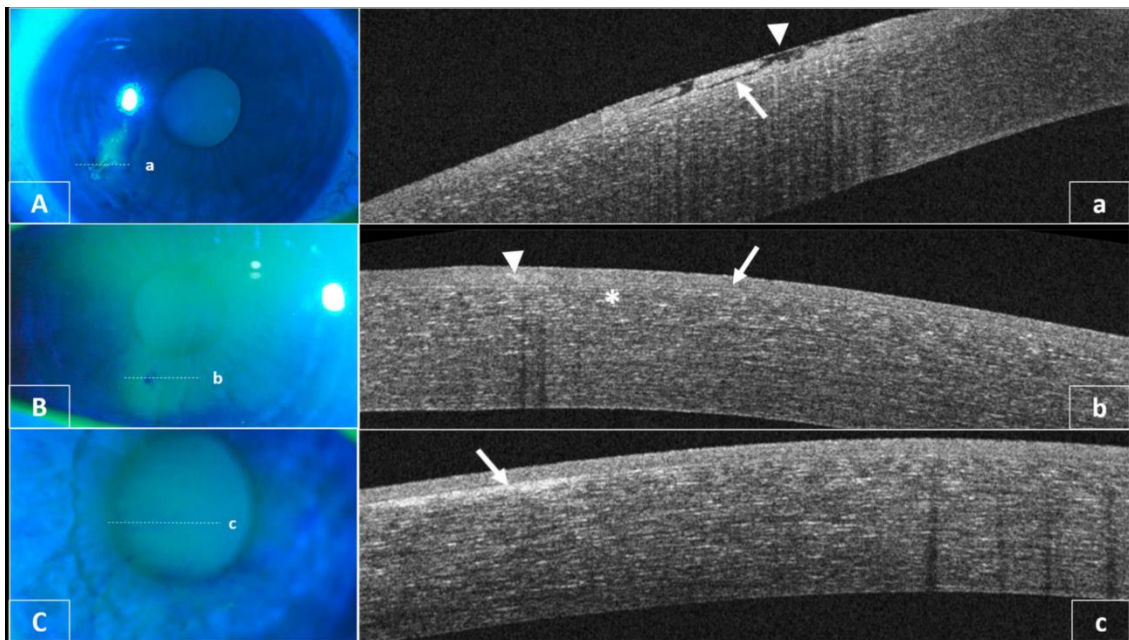


**Figura 20:** Tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT-SA) de una córnea normal. En la imagen inferior ampliada podemos observar las diferentes capas discriminables mediante esta técnica.

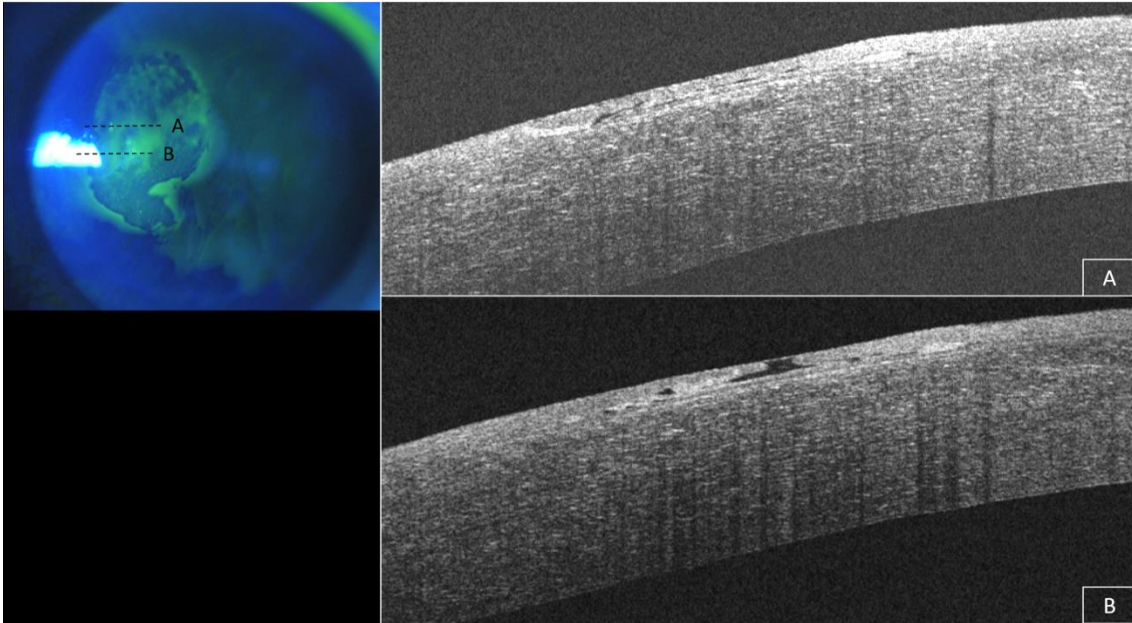
En la figura 20 vemos el complejo de unión epitelio estroma cómo se observa en pacientes sanos. Resalta en este espacio una línea hiperreflectante inmediatamente inferior al epitelio y superior a una banda hiporefectante identificada como la membrana de Bowman. Esta línea hiperreflectante se ha identificado con la membrana basal del epitelio y es característica de las corneas sin patología o cirugía previa.

### *OCT en la fase aguda del SECR:*

Durante la fase aguda de la erosión epitelial se puede observar un engrosamiento del epitelio en la zona afectada acompañado de un aumento de la reflectividad del estroma anterior (Figura 21). En ocasiones se pueden observar múltiples roturas irregulares del epitelio, defectos epiteliales, los bordes del epitelio suelen ser redondeados y en muchos casos se observa una separación entre el epitelio y la membrana de Bowman (Figura 22).

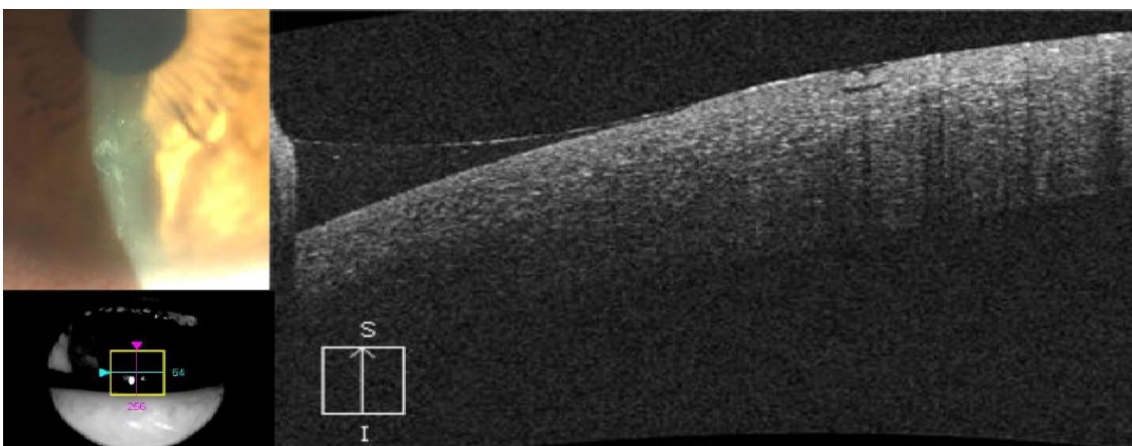


**Figura 21:** Fotografía en lámpara de hendidura e imagen de OCT-SA de tres pacientes con SECR. **A,** Paciente en fase aguda con roturas irregulares de epitelio cubiertas por la película lagrimal (punta de flecha). **B,** Paciente con SECR sintomática pero en período intercrisis. Se observan inclusiones intraepiteliales hiperreflectantes (punta de flecha); y zonas de ausencia de membrana basal (asterisco) intercaladas con zonas de normalidad (flecha). **C,** Paciente sintomático con hiperreflectividad del estroma anterior coincidiendo con lesiones aparentes en lámpara de hendidura.



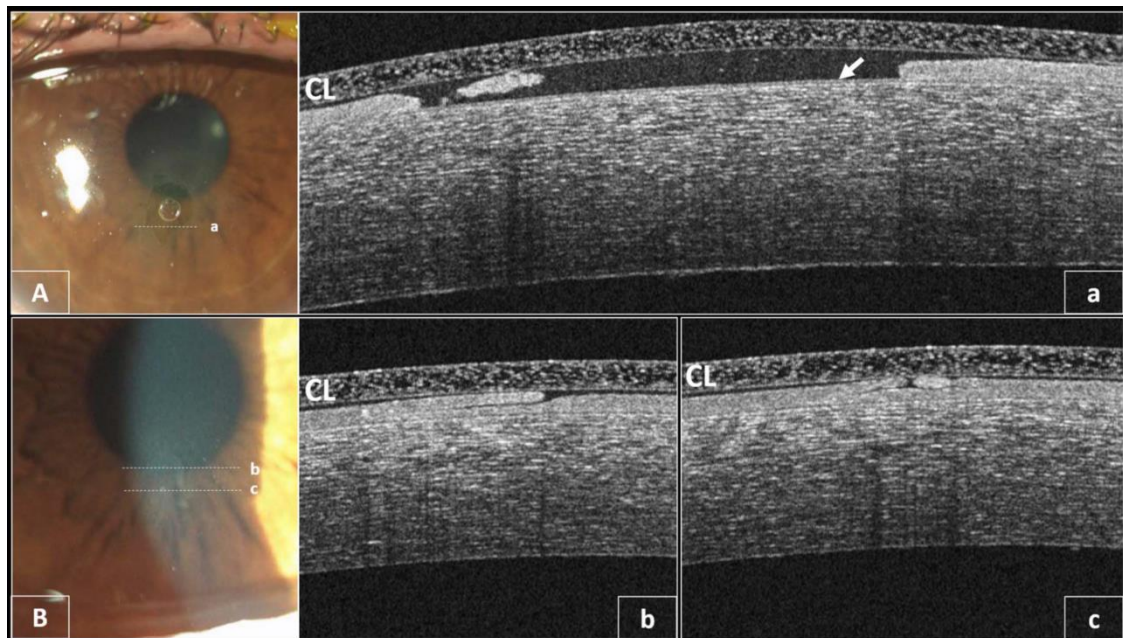
**Figura 22:** OCT-SA de una córnea en fase aguda de SECR. **A** En esta imagen podemos observar 2 hojas epiteliales deslizándose una sobre la otra pero con una clara separación entre ellas. **B** En esta imagen podemos observar 2 hojas epiteliales a punto de contactar y el defecto epitelial recubierto por la película lagrimal.

En todos los casos observados durante la fase aguda de la enfermedad no es posible distinguir la membrana basal del epitelio en las zonas afectadas. La membrana de Bowman es normalmente visible en el lecho de la erosión. Se observa también como la película lagrimal cubre los defectos epiteliales, los meniscos lagrimales están aumentados en todos los casos de erosión aguda y en las erosiones de localización inferior se puede observar la relación entre el menisco lagrimal y la sutura epitelial (Figura 23).



**Figura 23:** Relación entre menisco lagrimal y los bordes de la herida en un corte vertical observado mediante OCT-SA.

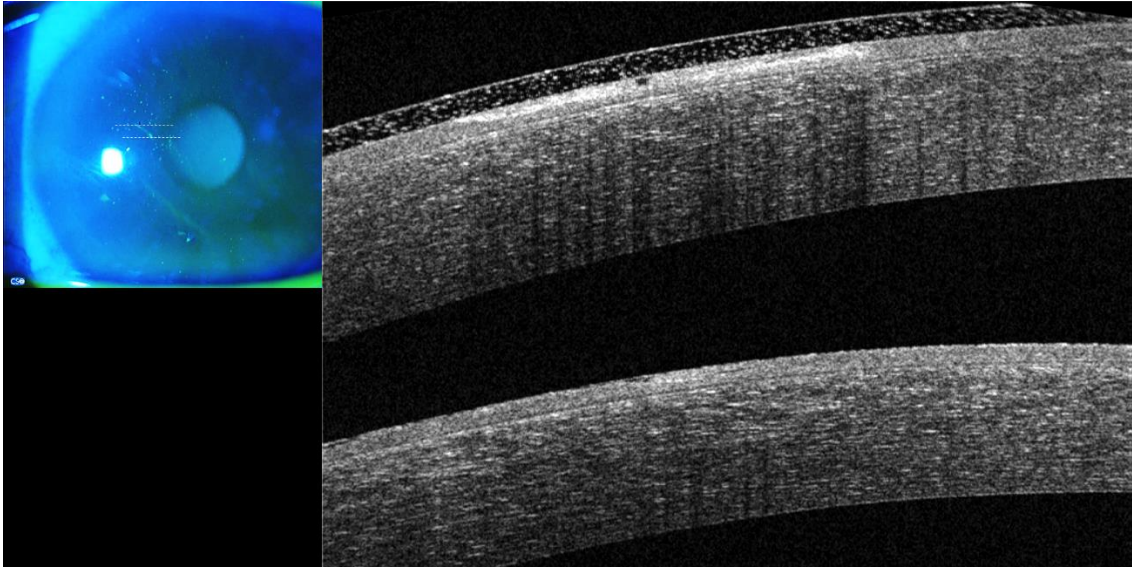
En el tratamiento de la fase aguda también se puede observar la relación entre el epitelio, la película lagrimal y la lente de contacto terapéutico (Figura 24:A). En el caso de la reepitelización bajo una lente de contacto podemos seguir con detalle todo el proceso, como se observa en la figura 24:B.



**Figura 24:** Evolución de la epitelización bajo lente de contacto en un paciente con SECR. **A.** Se puede observar la línea hiporefectante que marca la membrana de Bowman (flecha) en el lecho de la herida epitelial. **B.** Imágenes obtenidas 4 días después en los que se observa con detalle la sutura epitelial y su arquitectura. Nótese que en **b** dos sabanas epiteliales se superponen.

Queremos destacar aquí las imágenes realizadas de la cicatrización epitelial bajo lente de contacto. En la imagen de la Figura 24 B, b se puede observar claramente como un frente de epitelio se desliza por una lámina ya formada de epitelio que cubre el lecho de la herida.

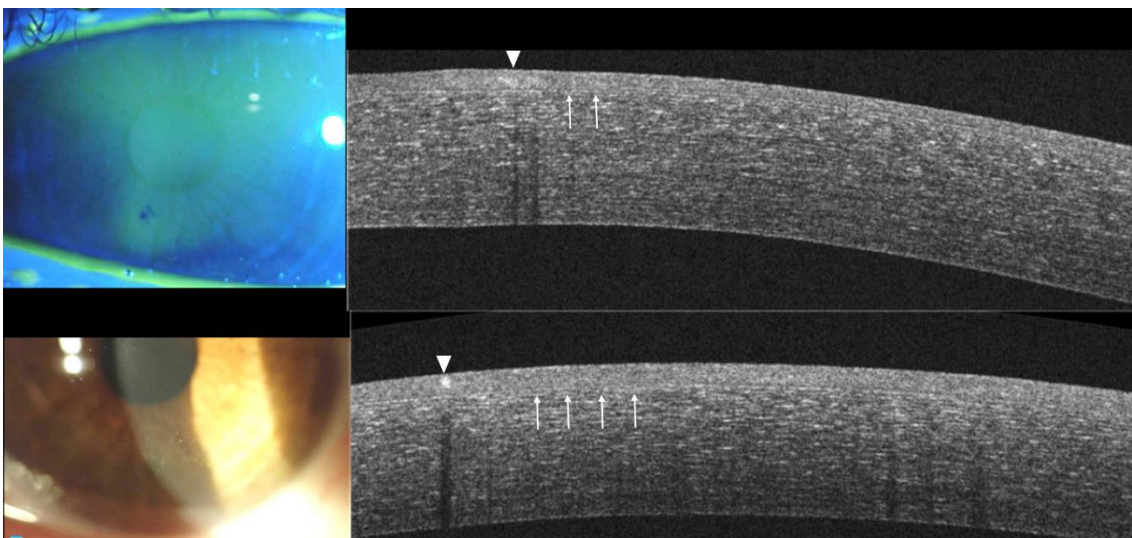
En la figura 25 podemos observar un nuevo ejemplo donde se aprecia el mismo signo en dos imágenes con y sin lente de contacto terapéutico.



**Figura 25:** Paciente con SECR aguda en fase de curación. En la imagen superior de OCT-SA (realizada bajo lente de contacto) podemos observar 2 hojas epiteliales enfrentadas y deslizándose por una capa de epitelio más profundo. En la imagen inferior ya sin lente de contacto vemos cómo persiste cierta separación entre ambas capas epiteliales.

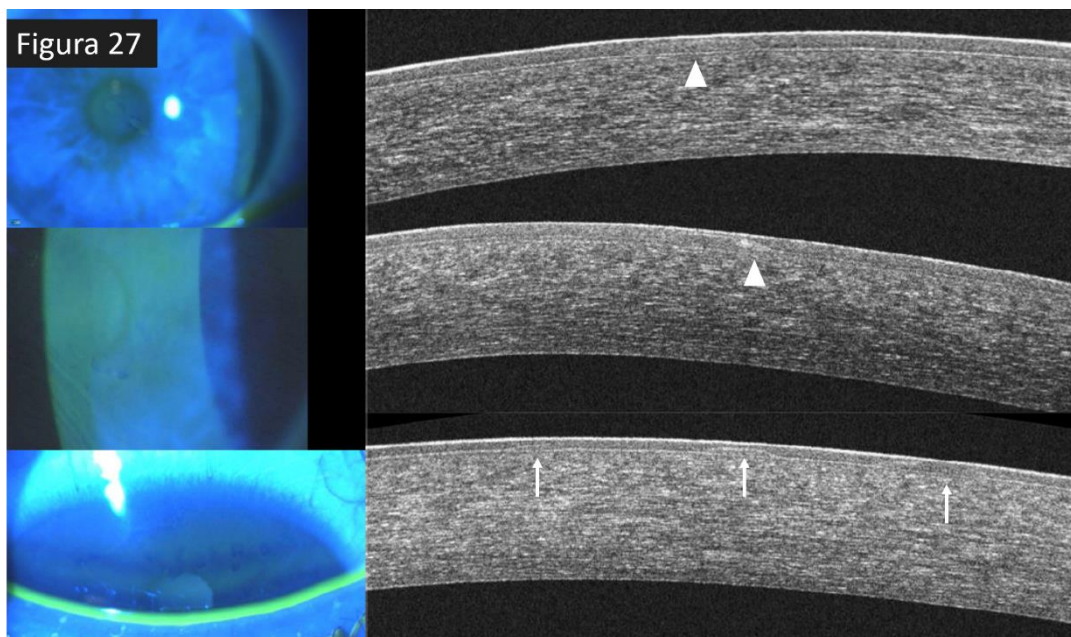
*OCT-SA en la fase crónica o entre episodios en el SECR:*

Varios signos clínicos han sido observados mediante OCT-SA en los pacientes en período intercrisis o fase crónica de la enfermedad. Se han observado inclusiones intraepiteliales hipereflectantes y ausencia de membrana basal como se puede observar en la figura 26.



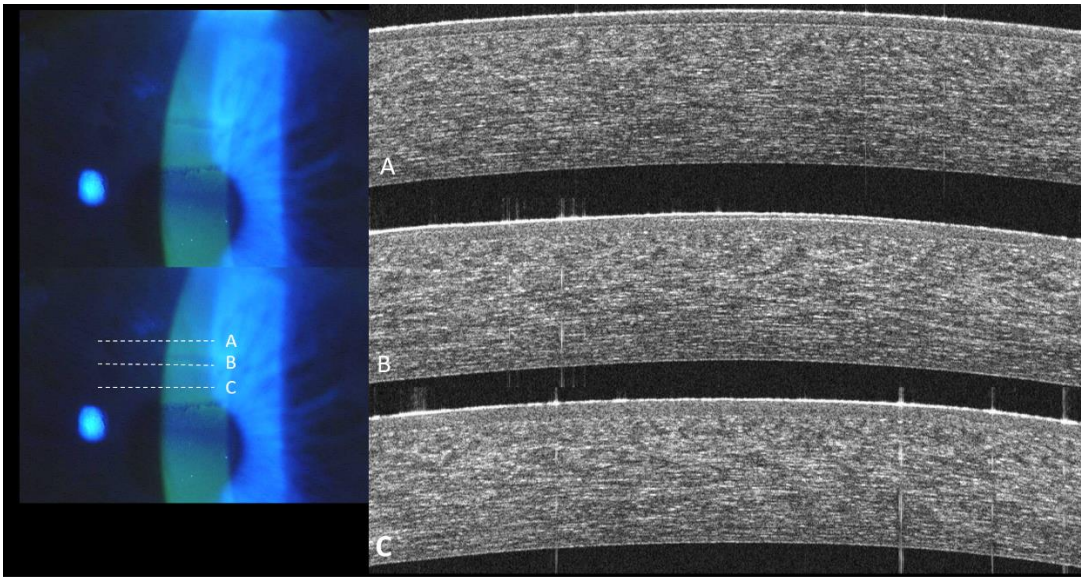
**Figura 26:** Paciente con SECR en período intercrisis donde podemos observar inclusiones intraepiteliales (triángulos) y áreas de ausencia de membrana basal epitelial (flechas).

También se han observado anomalías en la membrana basal del epitelio de los pacientes que refieren sintomatología leve. En estos pacientes se observa una coincidencia entre las “zonas negras” de la tinción de fluoresceína con los hallazgos observados mediante OCT-SA. Las alteraciones de la membrana basal observadas mediante OCT-SA son: ausencia de membrana basal, desdoblamiento de la membrana basal y membrana basal intraepitelial (Figura 27 y 28).

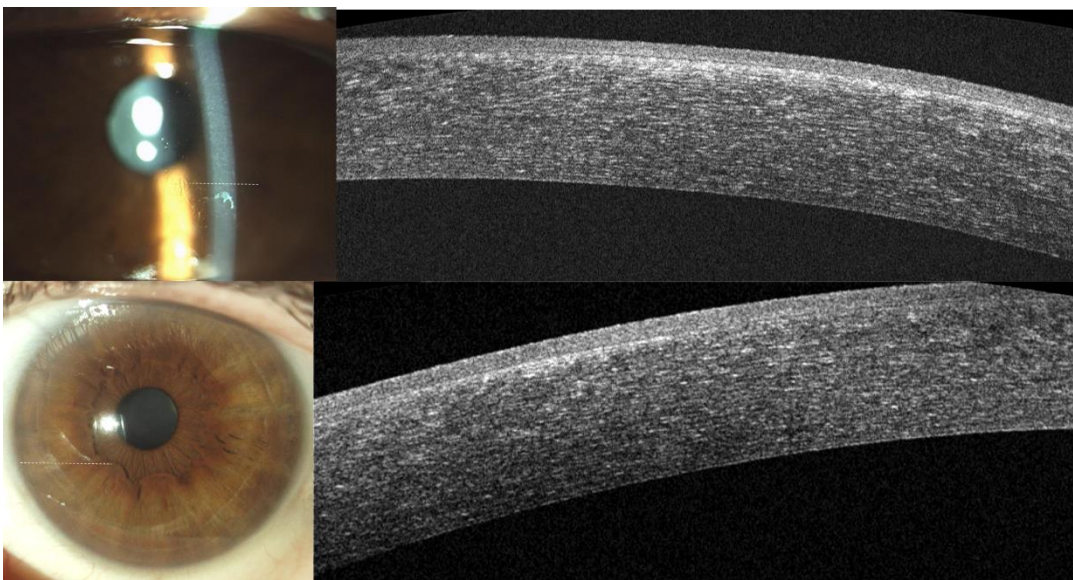


**Figura 27:** Tres pacientes con distrofia de membrana basal donde se observa en las imágenes de OCT-SA: desdoblamiento de membrana basal (triángulos) y membrana basal intraepitelial (flechas). Obsérvese la correlación las imágenes de lámpara de

A nivel de estroma anterior también se ha observado aumento anómalo de la reflectividad en algunos casos. Todos estos hallazgos no son únicos si no que han sido observados en diferentes pacientes en estadios similares de la patología. Estos hallazgos en la práctica clínica parecen relacionarse con el riesgo de padecer una erosión epitelial aguda.



**Figura 28:** Claro ejemplo de correlación entre OCT-SA y lámpara de hendidura. A medida que penetramos en la lesión observamos: **(A)** membrana basal epitelial normal, **(B)** membrana basal intraepitelial y **(C)** ausencia de membrana basal.



**Figura 29:** Dos ejemplos de pacientes con sintomatología en período intercrisis y con signos de hiperreflectividad del estroma anterior.

FASE AGUDA	PERÍODO INTERCRISIS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema epitelial.</li> <li>• Roturas epiteliales irregulares.</li> <li>• Aumento de reflectividad en el estroma anterior</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de membrana basal.</li> <li>• Membrana basal intraepitelial.</li> <li>• Inclusiones intraepiteliales hiperreflectantes</li> <li>• Aumento de reflectividad en el estroma anterior</li> </ul>

**Tabla II:** Resumen de los signos descritos en SECR mediante OCT-SA.

## *Discusión*

Como hemos resaltado a lo largo de toda esta Tesis el SECR tiene una localización muy específica en la anatomía de la córnea que es la unión del epitelio y el estroma (Reeves et al. 2010) (Goldman et al. 1969). El aumento de la resolución de los dispositivos OCT para segmento anterior nos ha permitido acercarnos a estas estructuras como si se tratase de histología *in vivo*, como ya se hace desde hace años en retina. En este estudio, en primer lugar hemos querido describir cómo se observa la unión del epitelio al estroma en corneas normales. Schmoll y colaboradores publicaban recientemente un estudio en el que obtenían medidas del epitelio y de la membrana de Bowman de 9 pacientes mediante OCT (Schmoll et al. 2012). Sin embargo, los estudios sobre membrana basal de epitelio siguen siendo escasos y es por ello que hemos decidido tomar nuestros propios controles sanos con 20 ojos de 10 pacientes. En todos ellos hemos observado en el lugar topográfico de la membrana basal una línea claramente reconocible de mayor reflectividad que el tejido inmediatamente superior e inferior a él. Inmediatamente inferior a esta línea aparece otra de unos 12-14 micras de menor reflectividad que la membrana basal e identificada como la membrana de Bowman. Esto coincide con la descripción de la histología de la córnea normal (Nishida et al. 2011). La membrana de Bowman ha sido recientemente estudiada en pacientes intervenidos de cirugía refractiva (Yao et al. 2013). Tanto en las imágenes de corneas normales obtenidas en este estudio como en los trabajos anteriormente publicados pueden surgir dudas sobre si la identificación de estas dos estructuras es correcta. Y como aquí afirmamos, la línea hiperreflectante forma parte de la membrana basal del epitelio y no de la membrana de Bowman. Esta confusión puede darse por la proximidad topográfica de estas dos estructuras y por los pocos estudios que existen sobre este tema. Sin embargo en las imágenes obtenidas en este estudio la duda queda despejada por dos observaciones: la aparición de



membrana basal hiperreflectante intraepitelial en los casos de distrofia de membrana basal (Figura 27 y 28) y la observación de la membrana de Bowman hiporreflectante en el lecho de la herida epitelial (Figura 24:A, flecha). Ambos signos serán discutidos posteriormente en los hallazgos clínicos del SECR.

Una hipótesis acerca de la hiperreflectividad de la membrana basal podría ser la siguiente: La membrana basal del epitelio está formada principalmente por diferentes tipos de colágeno (colágeno Tipo IV y VII) a su vez diferentes de los mayoritarios en el resto del estroma (colágeno tipo I) (Nishida et al. 2011). Estos colágenos forman una banda densa entre epitelio y estroma que podemos observar en los cortes histológicos típicos de la córnea. Es muy probable que sea esta capa densa de colágeno la que al ofrecer mayor resistencia al paso de la luz provoca la aparición de esta línea de reflectividad mayor. Aun siendo una estructura pequeña, inferior en grosor a la membrana de Bowman es posible verla destacada en las imágenes de OCT por este aumento de la resistencia al paso de la luz que ocurre al atravesarla. De la misma manera que observamos de manera exagerada la superficie del menisco en la película lagrimal.

El reconocer bien la línea de la membrana basal del epitelio es un dato de normalidad de esta estructura y nos permitirá su análisis en situaciones patológicas.

Al estudiar las características del SECR mediante OCT-SA en la fase aguda de la enfermedad hemos podido describir las dos presentaciones clínicas típicas: desprendimiento de zonas amplias de epitelio que producen pliegues e intenso dolor y la erosión epitelial. En ambos casos se puede observar la ausencia de la línea de la membrana basal, edema epitelial y roturas irregulares del epitelio cubiertos por la lágrima. En algunos casos se observan inclusiones intraepiteliales de material hiperreflectante. Todos

estos signos se pueden observar en las figuras 21 y 22. La ausencia de membrana basal y el edema intraepitelial fueron descritos en el año 1969 por Goldman et al (Goldman et al. 1969). Estos hallazgos fueron posteriormente ratificados y ampliados por otros estudios durante la década de los 70 (Tripathi et al. 1972; Fogle et al. 1975; Kenyon, 1979). Los hallazgos ahora descritos *in vivo* y mediante OCT-SA no hacen más que confirmar estos hallazgos y la posibilidad de monitorizar todo el proceso de forma no invasiva, lo que puede ayudar al estudio tanto de esta enfermedad cómo de cualquier proceso de cicatrización corneal. En la fase aguda de la enfermedad la OCT-SA puede tener un valor sobre todo en el estudio la cicatrización y la formación de membrana basal en estos casos. Destacamos las imágenes realizadas de la cicatrización epitelial bajo lente de contacto donde se puede observar claramente como un frente de epitelio se desliza por una lámina ya formada de epitelio que cubre el lecho de la herida (Figura 24 y 25). En la resolución de estas erosiones epiteliales y en especial en presencia de distrofia de membrana basal del epitelio se ha descrito desdoblamiento de la membrana basal (Fogle et al. 1975). En la imagen se puede observar como el espacio entre las dos láminas de epitelio pudiera ser un lugar donde apareciera una membrana basal anómala. Probablemente y cómo hipótesis esto pudiera ocurrir más fácilmente en heridas irregulares con múltiples roturas y con unos bordes de la herida completamente móviles al estar despegados del estroma, condiciones que se dan en la SECR y que se pueden observar en el caso de la Figura 22.

El conocer el proceso de cicatrización en estos casos puede tener relevancia para intentar modificar su curso natural mediante intervenciones terapéuticas como desbridamiento epitelial selectivo, medicaciones o necesidad de lente de vendaje.

La OCT-SA también añade información clínicamente relevante en los pacientes con sintomatología crónica o en periodo intercrisis: con sintomatología ocasional por las mañanas y eventual erosión epitelial aguda en el futuro. En estos casos hemos observado dos signos claramente diferenciables y con significación clínica. El primero de ellos es la alteración de la membrana basal del epitelio tipo distrofia de membrana basal. Estos signos se encuentran en los pacientes con DMBE y se correlacionan con la tinción de fluoresceína. Nos ayudan para confirmar la localización del epitelio afectado y pueden limitar el tratamiento en el caso de realizar micropunciones al área afectada. Lo que se observa mediante OCT-SA es el desdoblamiento de la membrana basal con inclusiones intraepiteliales de membrana basal anómala o verdaderas islas de epitelio con ausencia de membrana basal muy visible en la distrofia de Cogan tipo mapa (Figura 28). Diferentes casos observados se pueden ver en la Figura 27. En todos los casos podemos delimitar perfectamente las zonas de epitelio sanas con las afectadas y la coincidencia con la imagen de fluoresceína y la sintomatología es total. La presencia de membrana basal intraepitelial en DMBE y en SECR fue muy bien descrita mediante diferentes estudios histológicos en la década de los 70 (Waring et al. 1978; Kenyon, 1979). Lo que podemos ver ahora por primera vez son imágenes *in vivo* de estas lesiones de una manera fácil, no invasiva y económica. Por primera vez podemos caracterizar perfectamente estas lesiones en los pacientes de nuestra consulta y monitorizar de una manera más exhaustiva el resultado de cualquier intervención que realicemos (micropunciones, PTK, desbridamiento epitelial...)

El otro signo importante es la hiperreflectividad estromal anterior. La inflamación subepitelial en SECR también ha sido descrita en la literatura mediante estudios histológicos (Fogle et al. 1975; Aitken et al. 1995). La inflamación se observa en la OCT-SA a través de un aumento de la

reflectividad de los tejidos inflamados, de tal manera que podemos localizar y medir la inflamación en la córnea, un hallazgo que ya ha sido puesto en valor por otros autores (Mantopoulos et al. 2010). En el caso específico de la córnea, la inflamación se produce por quimiotaxis de células inflamatorias desde el limbo esclerocorneal (Li et al. 2007). Estas células migran con mayor facilidad por el estroma anterior y se acumulan en mayor número en estas capas más superficiales del estroma (Li et al. 2006). El aumento de la celularidad del estroma anterior es lo que provoca el aumento de la reflectividad de este tejido en esta zona y la imagen mediante OCT-SA es una buena manera de monitorizar inflamación en la córnea. La reacción inflamatoria además es necesaria para la cicatrización, acompañando todo el proceso de cierre de la herida (Wilson et al. 2001). Hemos observado hiperreflectividad estromal anterior en el período intercrisis de pacientes con síntomas ocasionales de SECR. La hiperreflectividad estromal anterior se localiza en todos los casos asociada a los lugares identificados como problemáticos en la lámpara de hendidura (Figuras 21:C y 29). En muchos casos el signo de hiperreflectividad estromal anterior se acompaña de edema epitelial. La identificación de estos signos mediante OCT-SA se correlaciona bien con el tener sintomatología. A la vista de lo anteriormente descrito, un epitelio sospechoso en la exploración bajo lámpara de hendidura que además presenta una hiperreflectividad estromal anterior y/o alteraciones de la membrana basal en el estudio mediante OCT-SA es probable que nos indique mayor fragilidad de la adherencia de este epitelio y mayor riesgo de erosión. Sería interesante poder especificar con mayor detalle cuales son los signos específicos de riesgo para poder tratar con mayor agresividad a estos pacientes. Este es el estudio en el que nos encontramos actualmente.

En este estudio hemos querido mostrar los diferentes hallazgos obtenidos mediante OCT-SA de pacientes con SECR. Creemos en la utilidad de esta

exploración para el mejor manejo de nuestros pacientes y el potencial de esta tecnología para el estudio de la patología corneal tanto como herramienta clínica cómo para la realización de estudios clínicos sobre cicatrización e inflamación en la córnea.

La OCT-SA permite incrementar nuestro conocimiento en muchas patologías oculares. La posibilidad de estudiar in vivo los pacientes con SECR nos va a permitir conocer cuestiones todavía abiertas sobre su fisiopatología y la eficacia de las diferentes propuestas terapéuticas.



**3. Eficacia del tratamiento del  
Síndrome de Erosión Corneal  
Recidivante mediante  
micropunciones corneales:**





## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Estudio prospectivo de 2 años de duración sobre pacientes con SECR. Se incluyen en este estudio 100 pacientes con SECR que son los mismos empleados en el primer capítulo y primer estudio de esta Tesis.

Tras la aprobación por el comité ético de la institución; Instituto Clínico Quirúrgico Oftalmológico (ICQO) se inicia la inclusión de pacientes en el estudio en mayo de 2012. Todos los pacientes son informados de su inclusión en un estudio para conocer la evolución de su enfermedad y su respuesta al tratamiento.

Todos los pacientes dan su consentimiento para la utilización de sus datos clínicos para su posterior análisis en la elaboración de este estudio.

La inclusión de pacientes finaliza en junio de 2013. Durante todo el estudio los pacientes son visitados por los mismos doctores del centro (JAD y EDF).

La participación en este estudio no altera las visitas programadas normales de estos pacientes cuya periodicidad es establecida solo por criterios clínicos. Estos criterios clínicos son normalmente una visita mensual mientras persiste la sintomatología. Si desaparecen los síntomas se realiza una visita a los 2 meses y si persisten asintomáticos se realiza una nueva visita a los 6 meses y al año del control de la sintomatología. Estas visitas pueden variar según criterios clínicos específicos de cada caso o por motivos personales del paciente.

Tras ser debidamente informados sobre las características de su enfermedad los pacientes son conscientes de las posibles recaídas sintomáticas en cualquier momento y por ello disponen en todo momento del servicio de urgencias del centro que puede atenderlos cualquier día sin necesidad de concertar cita.

Los pacientes vistos en urgencias son derivados en el mismo día o posteriormente para su control en la consulta de superficie ocular.

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de los tratamientos y para ello se recogen los siguientes datos: número de recidivas ocurridas durante el tiempo de seguimiento y actividad de la enfermedad al final del estudio. Se considera actividad de la enfermedad cuando al final del seguimiento están presente alguno de los siguientes signos clínicos: sintomatología típica de molestias matinales o signos de epitelio no adherido visible en la exploración bajo lámpara de hendidura.

Los signos clínicos de epitelio no adherido han sido comentados previamente en el primer capítulo de esta Tesis (capítulo IV.1.a).

Las demás variables recogidas para el análisis estadístico son: primer tratamiento, segundo tratamiento, tercer tratamiento, número de micropunciones, blefaritis al diagnóstico y tratamiento con tetraciclinas orales.

El análisis estadístico en este caso se realizó con SPSS. Las variables cualitativas fueron comparadas mediante la prueba de Chi-cuadrado. Para comparar tres o más grupos de datos y buscar relación de dependencia se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Tras 2 años de seguimiento iniciados con la población del primer estudio de este trabajo finalmente fueron incluidos para el análisis de tratamientos 102 ojos de 85 pacientes. 15 pacientes no pudieron ser incluidos finalmente por falta de seguimiento durante el estudio. Las características finales en cuanto a edad, sexo y causa atribuida se pueden observar en la siguiente tabla:

Causa	Nº Hombres/NºMujeres	Edad: Hombr/Mujer
Trauma	22 / 15	47,1 / 45,8
DMBE	7 / 8	52,1 / 52,2
C. Refract.	6 / 13	36 / 44,8
Espontánea	9 / 5	50,2 / 40,4
<b>TOTAL</b>	<b>44 / 41</b>	<b>47 / 46,1</b>

**Tabla III:** Distribución de la muestra según causa, sexo y edad.

La eficacia final de todos los tratamientos tras dos años de seguimiento es de 83,33% (85 ojos asintomáticos) con 17 ojos (16,67%) que persisten con algún tipo de sintomatología o signos de despegamiento epitelial al finalizar el estudio.

El número promedio de recidivas con erosiones epiteliales durante los 2 años de seguimiento fue de 1,27 y no se encontraron diferencias significativas entre el número de recidivas y los distintos grupos causales. El número total de recidivas en cada grupo causal puede verse detallado en la siguiente tabla.

	Sin recidivas	1 Recidiva	2 Recidivas	>3 Recidivas
Traumatismo	6 (15,8%)	17 (44,7%)	11 (28,9%)	4 (10,5%)
Distrofia MB	7 (31,8%)	8 (36,4%)	5 (22,7%)	2 (9,1%)
C. Refractiva	10 (35,7%)	3 (10,7%)	12 (42,9%)	3 (10,7%)
Espontánea	5 (35,7%)	5 (35,7%)	1 (7,1%)	3 (21,4%)
TOTAL	28 (27,4%)	33 (32,4%)	29 (28,4%)	12 (11,8%)

**Tabla IV:** Sobre 102 ojos: número de recidivas según el grupo causal a lo largo de 2 años de seguimiento.

### *Tratamientos*

El tratamiento más frecuentemente empleado por los investigadores como primer tratamiento fue el tratamiento médico, 48%, seguido de las micropunciones con un 40% y completado con desepitelización 8% y PTK 4%.

La razón para elegir uno u otro tratamiento como primera elección ha sido en función de la gravedad de los síntomas en la primera visita. Por lo general pacientes no tratados previamente y con sintomatología moderada y una única recidiva o dos muy separadas fueron tratados con tratamiento médico. Pacientes con sintomatología clara, recidivas frecuentes o poco espaciadas, o ya tratados previamente en urgencias u otros centros con tratamiento médico se realizaron micropunciones corneales como tratamiento de elección salvo afectación del eje visual. Los pacientes que cumplían los criterios anteriormente descritos para tratar con micropunciones pero se observaron lesiones epiteliales o distrofias de membrana basal epitelial se trataron con desepitelización de dichas lesiones. Por último solo fueron tratados directamente con PTK aquellos pacientes con SECR muy recalcitrante, con intervenciones fallidas anteriores en otros centros y en

ocasiones derivados específicamente para realizar PTK por fracaso terapéutico continuado.

La eficacia de este primer tratamiento fue de 20,59%, 21 ojos que no necesitaron nuevos tratamientos ni tuvieron nuevas recidivas y obtuvo el siguiente resultado según el tratamiento elegido:

- Tratamiento médico: 4 ojos (8%)
- Micropunciones: 16 ojos (39%)
- Deseptelización: 0 ojos (0%)
- PTK: 4 ojos (50%)

Los tratamientos realizados como segundo tratamiento tras recidiva tuvieron la siguiente distribución:

- Tratamiento médico: 13 ojos (17,58 %)
- Micropunciones: 58 ojos (78,38 %)
- Deseptelización: 1 ojo (1,35%)
- PTK: 2 ojos (2,70%)

La eficacia del segundo tratamiento en global fue de 77,02 %.

- Tratamiento médico: 13 ojos tratados, 3 ojos sintomáticos (76,92%)
- Micropunciones: 58 ojos, 12 ojos sintomáticos o requirió tercer tratamiento (79,31 %)
- Deseptelización: 1 ojo y 1 ojo sintomático (0%)
- PTK: 2 ojos y 1 ojo requirió tercer tratamiento: (50 %)

6 ojos requirieron un tercer tratamiento, 4 ojos se trataron con PTK, un ojo con tratamiento médico y un ojo con micropunciones. De los 4 ojos tratados con PTK, 2 de ellos requirieron micropunciones como cuarto tratamiento.

### *Micropunciones*

En total 81 (79,41%) ojos del estudio fueron tratados con micropunciones en algún momento con una eficacia global total de 88,89%, 72 ojos asintomáticos. Los ojos tratados únicamente con micropunciones fueron 33 con una eficacia de 81,82% (30 ojos asintomáticos).

El número de micropunciones realizado sobre los pacientes fue el siguiente:

Nº de micropunciones	Pacientes	%
1	44	54,32
2	27	33,33
3	7	8,64
>3	3	3,70
<b>TOTAL</b>	<b>81</b>	

**Tabla V:** Número de micropunciones realizadas sobre un total de 81 pacientes.

El número de micropunciones en función de la causa atribuida obtuvo una distribución muy dispersa y sin resultado estadísticamente significativo. El grupo que más micropunciones requirió fue el de cirugía refractiva como causa de la enfermedad y el que menos micropunciones requirió fue el grupo de antecedente traumático.

Causa atribuida	Nº Promedio de micropunciones
Traumatismo	1,48
Distrofia de MB	1,53
Cirugía refractiva	1,95
Espontáneo	1,67
<b>TOTAL</b>	<b>1,63</b>

**Tabla VI:** Promedio de micropunciones en función de la causa atribuida.

Al comparar el número de micropunciones entre los grupos de pacientes con blefaritis y sin blefaritis sí se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa. Comparamos aquí el total de pacientes incluyendo los que no requirieron micropunciones (valor 0), es decir, que fue suficiente el tratamiento médico y por tanto no necesitaron micropunciones:

Blefaritis	Nº Promedio de micropunciones
Sin blefaritis (n=43)	0,93
Con blefaritis (n=58)	1,51
Valor de P (Prueba de Kruskal-Wallis)	0,00431

**Tabla VII:** Número promedio de micropunciones en los grupos con y sin blefaritis del total de 101 ojos. Diferencia estadísticamente significativa.

Entre aquellos que sí requirieron micropunciones, también se constata un mayor número de tratamiento en el grupo con blefaritis. Sin embargo en este caso la diferencia no alcanza significación estadística:

Blefaritis	Nº Promedio de micropunciones
Sin blefaritis (n=28)	1,42
Con blefaritis (n=50)	1,76
Valor de P (Prueba de Kruskal-Wallis)	0,1285

**Tabla VII:** Número promedio de micropunciones en los grupos con y sin blefaritis de los pacientes que requirieron tratamiento con micropunciones (78 ojos).

Además de en el número de micropunciones, también se obtuvieron valores estadísticamente significativos al comparar la presencia de blefaritis con el número de recaídas durante el seguimiento:

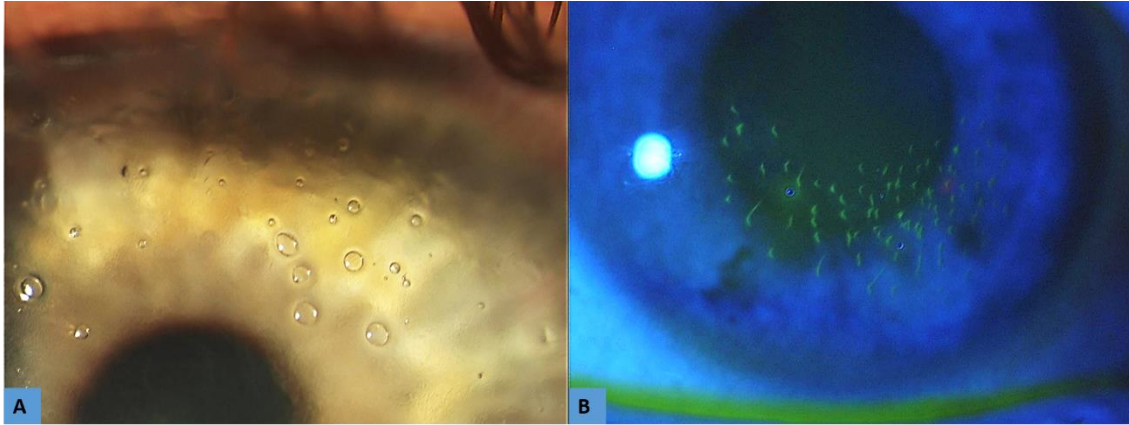
Blefaritis	Nº Promedio de recaídas
Sin blefaritis (n=43)	1,0
Con blefaritis (n=58)	1,47
Valor de P (Prueba de Kruskal-Wallis)	0,0436

**Tabla VIII:** Número promedio de recaídas en los grupos con y sin blefaritis. Diferencia estadísticamente significativa.

## *Discusión*

Lo que hemos tratado de realizar en este estudio prospectivo de 2 años es evaluar la eficacia del tratamiento del SECR teniendo en cuenta dos particularidades importantes. Primero, que analizaremos nuestros resultados sobre un grupo de pacientes intensamente estudiado por nosotros en cuanto a las características de aparición de la enfermedad cuyos resultados fueron comentados en el primer capítulo de esta Tesis. Este hecho nos ha permitido estudiar con más detalle si existe relación entre la eficacia de nuestro tratamiento y la causa atribuida, la localización o la presencia de blefaritis. En segundo lugar es importante resaltar que hemos tratado estos pacientes según nuestra experiencia y criterio que coincide con las recomendaciones actuales de tanto sociedades científicas como últimas publicaciones sobre el tratamiento del SECR. Hemos tratado a los pacientes utilizando un protocolo de actuación en escalera comenzando con tratamientos conservadores (lubricación, lentes de contacto terapéutico, doxiciclina oral en los casos de blefaritis) y continuando con medidas quirúrgicas (desepitelizaciones, micropunciones y PTK). Este algoritmo coincide en gran medida con el aconsejado por la American Academy of Ophthalmology (Thakrar et al., 2013) y que a día de hoy se puede consultar en su página web ([www.aaopt.org](http://www.aaopt.org); consultado abril de 2017). Este tipo de abordaje escalonado y con la PTK como tratamiento de reserva para los casos más agresivos es el aconsejado también por Sujata Das y colaboradores en las conclusiones de su completísima revisión del 2008 (Das et al., 2008). De los tratamientos quirúrgicos intermedios, en nuestro caso, hemos realizado Micropunciones estromales por las ventajas en cuanto a la sencillez de la intervención para el paciente al poder ser realizado en la consulta, la posibilidad de repetir el tratamiento y su bajo precio.





**Figura 30:** Dos imágenes de lámpara de hendidura de dos pacientes inmediatamente después de ser tratados con micropunciones. **A:** Micropunciones en región superior de la córnea, las burbujas que se observan son subepiteliales y demuestran la separación entre epitelio y estroma. **B:** Micropunciones en región paracentral inferior de la córnea teñidas con fluoresceína.

El primer dato llamativo de nuestro estudio es que a pesar de un tratamiento personalizado y un seguimiento exhaustivo 17 ojos (16,67%) persisten con alguna sintomatología o se observan signos de despegamiento epitelial en la exploración bajo lámpara de hendidura. En total obtenemos una eficacia completa (sin síntomas ni signos de despegamiento) en el 83,33 % de nuestros pacientes. No existen numerosos artículos prospectivos sobre eficacia de tratamiento en Síndrome de Erosión Corneal Recidivante en poblaciones de más de 50 pacientes y la mayoría de las que existen nos ilustran la eficacia de un tratamiento en concreto. De todas maneras observamos como la eficacia de cualquier tratamiento difícilmente mejora nuestro resultado. En una revisión realizada en 1998 por Heyworth se recogen datos de eficacia de estudios realizados durante los años 90: Öhman y colaboradores publican eficacia de tratamiento de SECR mediante PTK en 76 pacientes con un resultado de 21 (23%) con persistencia sintomática (Öhman et al., 1994). Rubinfeld y colaboradores en su artículo sobre Micropunciones nos comentan como a pesar de curar a 24 de 25 pacientes, algunos “few” continúan con sintomatología y muchos “many” continúan

utilizando lubricación nocturna (Rubinfeld et al, 1990). En otra publicación sobre queratectomía superficial Buxton publica que 11 de 33 casos tratados (33%) continuaban con sintomatología (Buxton et al., 1987). A la pregunta de si hemos mejorado nuestros resultados desde entonces vemos en primer lugar las eficacias recogidas por la revisión de Das en 2008 que tras analizar todos los tipos de tratamiento quirúrgico se concluye que el tratamiento con PTK es el que obtiene mejores datos de eficacia pero teniendo en cuenta la relación coste-beneficio no son suficientemente buenos como para desbancar a los otros tipos de tratamientos (queratectomías superficiales o micropunciones). Como ejemplo de eficacia de PTK tenemos la serie de Dausch con 55 de 74 (74%) pacientes tratados con éxito (Dausch et al., 1993). Jain presenta 71 de 77 (92%) pacientes tratados con éxito (Jain et al., 1999). Cavanaugh y su grupo obtienen una eficacia sobre 43 de 48 (90%) pacientes con distrofia de membrana basal epitelial (Cavanaugh et al., 1999) y Seiz y colaboradores obtienen una eficacia del 92% con 107 sobre 116 pacientes tratados (Seiz et al., 2002). Otra serie larga publicada por Maini de 76 ojos tratado con PTK ilustra muy bien lo que podemos esperar al tratar estos pacientes. De los 76 ojos tratados con PTK un 11% requirieron retratamiento con una nueva PTK por que recurrieron con nuevas macroerosiones y a pesar de ello tras 5 años de seguimiento 2 de los 8 pacientes retratados (25%) persisten con sensación de cuerpo extraño que requiere lubricación ocasional (Maini et al., 2002).

Otra prueba de que la búsqueda de un tratamiento más eficaz para el SECR la vemos en artículos más recientes, proponiendo otros abordajes, en su mayoría mediante la recuperación de maniobras descritas anteriormente, como la desepitelización con alcohol. Recientemente Singh y colaboradores en un artículo también firmado por Harminder S Dua, con amplia experiencia publicada en SECR, publicaban un estudio prospectivo sobre 20 pacientes

con SECR recalcitrante (SECR que recidiva después de varios tratamientos previos) y con un éxito del 83% (Singh et al. 2007). El estudio concluye el éxito del tratamiento para el SECR y ciertamente pensamos que esos son los números realistas de la eficacia del tratamiento del SECR con los medios actuales. Obsérvese que en este caso el resultado de eficacia coincide también con el obtenido en este estudio mediante una estrategia diferente. En cuanto a las medidas de eficacia de los tratamientos sobre el SECR es importante resaltar el siguiente hecho. Dado que la mayoría de los pacientes que han tenido sintomatología alguna vez en la vida se resuelven con tratamiento conservador puede parecer para un oftalmólogo general que ha tratado estos pacientes en ocasiones que la eficacia del tratamiento es mayor. Sin embargo cuando estos pacientes llegan a las consultas especializadas de superficie ocular ya suelen ser pacientes con SECR recalcitrante como en el caso del artículo de Singh. Y es aquí cuando por desgracia vemos en la práctica diaria y en los estudios cómo actualmente la eficacia del tratamiento del SECR se suele quedar en estas cifras por debajo del 85%. Podemos encontrar artículos en la literatura que mejoran claramente este resultado y se acercan o sobrepasan el 90% de eficacia, lo hemos visto antes con los artículos sobre PTK y existen otros ejemplos recientes como el publicado por Wong y colaboradores donde se realiza un estudio comparativo y aleatorizado entre el tratamiento mediante queratectomía superficial con cepillo de diamante y el desbridamiento epitelial (Wong et al., 2009). Se tratan 25 pacientes con cepillo de diamante y 23 mediante desbridamiento epitelial. En este estudio se encuentran diferencias significativas entre ambos tratamientos con un resultado de recurrencia de tan solo un 6% en el grupo tratado con cepillo de diamante frente a un 15-18% de los tratados por desbridamiento epitelial. Sin embargo cabe resaltar que en este caso la eficacia ha sido medida en cuanto a recurrencia de erosiones y no se nos dan los datos sobre sintomatología resultante. El tratamiento con cepillo de

diamante también ha sido defendido por Aldave y colaboradores con buenos resultados visuales en lesiones que afectan el eje visual (Aldave et al., 2009).

### *Micro punciones*

En nuestro caso el tratamiento de elección en SECR recalcitrante o tras el fracaso del tratamiento médico han sido las micropunciones empleadas en el 40 % de los pacientes como tratamiento de primera elección (todos casos recalcitrantes y derivados por fracaso de tratamiento médico) y en el 78,4 % de los pacientes tratados por segunda vez. En total 81 ojos (79,41%) fueron tratados en algún momento con micropunciones. La decisión de tratar mediante micropunciones se debe a la facilidad de poder realizarlas en consulta simplemente con una aguja y a su seguridad con índice muy bajo de complicaciones derivadas de las cicatrices inducidas en el estroma (Seitz et al., 2008) (Zauberman et al., 2014). La eficacia del tratamiento con micropunciones en ojos que no recibieron otros tratamientos salvo lubricación tuvo una eficacia de 81,82 %. De nuevo vemos como la eficacia es similar a la obtenida de manera general con la combinación de tratamientos. Sin embargo esto no nos debe de llevar al equívoco de que no importa con que tratemos, obtendremos resultados similares. El alcanzar esos resultados se debe a la personalización de los tratamientos y en el caso de las micropunciones a requerir de varios retratamientos. Y esto es un dato importante que resaltar en cuanto a nuestros resultados ya que un 45 % de los pacientes tratados con micropunciones requirieron un nuevo tratamiento, casi uno de cada dos, lo cual pensamos que es importante advertir a los pacientes cuando se les realiza esta intervención para no provocar frustración por tener que repetir el tratamiento. Además en nuestra serie un 12 % requirió un tercer tratamiento e incluso 3 (3,7%) pacientes requirieron más de 3 micropunciones a lo largo del seguimiento. Decir que en general los

retratamientos fueron bien asimilados por los pacientes ya que en general todos ellos notaron mejoría con cada nueva sesión de micropunciones. Sin embargo podemos afirmar que a la vista de nuestros datos tratar pacientes de SECR mediante micropunciones supone tener que realizar retratamientos con frecuencia. Hay pocas series con las que comparar estos datos en la bibliografía pero afortunadamente el grupo de Zauberman ha publicado recientemente datos de eficacia de micropunciones sobre una serie de 35 ojos de 30 pacientes. Tras un seguimiento de 14 meses se obtuvo un 62,9% de ojos asintomáticos. 17 % de los pacientes requirieron un retratamiento que se hizo en su mayoría repitiendo las micropunciones (66%) pero también mediante queratectomía superficial (16,6%) y PTK (16,7%). Aunque en un grupo más pequeño de pacientes y con menor seguimiento los datos publicados por Zauberman son comparables con los obtenidos en esta serie. Cabe resaltar que no se observaron complicaciones durante el estudio de Zauberman. Tanto los resultados de Zauberman como los nuestros vienen a confirmar que las micropunciones son un tratamiento efectivo y sencillo para el SECR pero que en muchos casos debe de repetirse o combinarse con otros tratamientos para obtener unos buenos resultados finales. Observese como tanto Zauberman como nosotros reservamos la PTK como tratamiento del SECR cuando han fracasado medidas menos agresivas y esto está totalmente en consonancia con la evidencia recogida en la literatura (Maini et al. 2002)

Otro de los objetivos perseguidos por este estudio era el intentar discernir una impresión que teníamos en la consulta a cerca de que determinados grupos causales parecían tener un peor comportamiento en cuanto a resistencia al tratamiento y a número de recidivas. La hipótesis era que los pacientes con SECR de origen en una distrofia de membrana basal o tras cirugía refractiva tenían una peor evolución. A la luz de los resultados y tras dos años de seguimiento podemos afirmar que no hemos encontrado esas

diferencias en cuanto a los datos obtenidos. El número de recidivas fue muy similar entre los cuatro grupos, como podemos observar en la tabla IV y los valores promedios de recidivas fueron muy similares en todos los grupos. Interesantemente, esto mismo fue lo que encontraron en su estudio realizado durante 4 años sobre 117 pacientes Heyworth y colaboradores (Heyworth et al., 1998) donde tampoco se encontró diferencia significativa al comparar el número de recidivas entre dos grupos causales de SECR, origen traumático frente a origen distrófico. En el estudio de Heyworth tampoco encontraron diferencias significativas en cuanto al número de tratamientos requeridos entre ambos grupos. El mismo resultado hemos obtenido nosotros al comparar el número de micropunciones en función de los grupos causales. Las diferencias entre los promedios de número de veces tratados no alcanzaron diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, sí vimos en este caso una tendencia que iba en dirección de nuestra hipótesis. El grupo con menor promedio de tratamientos fue el de origen traumático, (1,49), frente a 1,95 del grupo cuyo origen fue una cirugía refractiva. En todo caso estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Por último, un factor que hemos analizado es la posible influencia de la blefaritis en la evolución de la enfermedad. Cada vez existe más evidencia a cerca de la relación entre disfunción de glándulas de meibomio o blefaritis y SECR, hasta tal punto que el tratamiento de ésta aparece actualmente en las guías de tratamiento del SECR como en la recomendada por la American Academy of Ophthalmology (Thakrar et al., 2013). La fuerte presencia de la blefaritis en nuestro grupo de 100 pacientes fue uno de los datos más relevantes de la primera parte de esta Tesis. Un 60 % de nuestros pacientes presentan blefaritis que requiere tratamiento en el momento del diagnóstico de SECR (capítulo IV.1.a). El aumento en las concentraciones de Metilmetaloproteinasas MMPs descrito en la disfunción de glándulas de

meibomio (DGM) se ha postulado como uno de los agentes causales o favorecedor de los cambios estructurales en la membrana basal de los pacientes con SECR (Sakimoto et al. 2007). Es por ello que cada vez más autores defienden el uso de tetraciclinas orales en combinación con corticoides para el tratamiento del SECR, es el caso de Wang y colaboradores que publican una eficacia del 73% en el tratamiento del SECR con doxiciclina oral combinada con fluorometolona tópica (Wang et al., 2008). Nosotros creemos desde hace tiempo en la necesidad de tratar eficazmente la blefaritis siempre que aparezca asociada al SECR y es lo que hemos hecho también en este estudio.

Lo que ha sido una sorpresa al observar los resultados es comprobar diferencias significativas en el número de recidivas y en el número de micropunciones entre los pacientes que presentan blefaritis frente al resto. Los pacientes con blefaritis han sufrido más recidivas en promedio 1,47 frente a 1,0 ( $p=0,043$ ) y han requerido más micropunciones con un promedio de 1,51 frente a 0,93 ( $p=0,0043$ ). Estos dos datos nos permiten afirmar con claridad que al menos en nuestra población la blefaritis ha sido un factor claramente diferencial en la evolución y tratamiento del SECR, produciendo mayor virulencia de la enfermedad (recidivas) y mayor resistencia al tratamiento (número de micropunciones). Este hallazgo refuerza claramente la relación entre blefaritis y SECR y es coherente con el conocimiento teórico sobre la enfermedad. Este resultado es uno de los principales hallazgos de este estudio en especial por la dificultad de realizar estudios sobre blefaritis y SECR. No disponemos de estudios sobre prevalencia de la enfermedad en parte a su variabilidad de presentación y a su diagnóstico principalmente clínico.

En conclusión pensamos que el tratamiento del SECR mediante un protocolo escalonado es una manera eficaz y correcta de tratar la enfermedad en

consonancia con los resultados obtenidos y el conocimiento bibliográfico de la enfermedad. Las micropunciones corneales son un tratamiento seguro y efectivo para el tratamiento del SECR que no mejora con medidas conservadoras, aunque teniendo en cuenta que a menudo debe de ser repetido o combinado con otros tratamientos. No existe ningún tratamiento de la enfermedad que nos garantice una curación por encima del 90% de los casos o incluso menos, por lo que el tratamiento del SECR sigue siendo un tema abierto a nuevo conocimiento y nuevos abordajes terapéuticos. A la luz de nuestros datos y de los recogidos en la bibliografía la blefaritis o la disfunción de glándulas de meibomio tiene una fuerte relación con el SECR y puede ser causa de una mayor virulencia de la enfermedad y de una mayor resistencia a los tratamientos. Aun así disponemos hoy en día de suficiente conocimiento y herramientas terapéuticas para mejorar la calidad de vida de prácticamente la totalidad de nuestros pacientes con SECR.



## **V. DISCUSIÓN:**



## V. DISCUSIÓN

Hemos discutido por separado los resultados de cada estudio en los precedentes capítulos siguiendo la línea temporal en la que se realizaron. De esa manera hemos podido concentrarnos en los detalles y particularidades de cada uno de los estudios. Sin embargo nos parece necesario recapitular, reunir y discutir en conjunto el significado, hallazgos y valor de esta Tesis.

En primer lugar, esta Tesis continúa una amplia tradición y experiencia clínica en el tratamiento del SECR que comienza mucho antes del planteamiento de este trabajo y también continúa una larga tradición investigadora en oftalmología realizada en colaboración con el departamento de Biología Celular e Histología de la UPV/EHU.

Nuestro interés investigador acerca del SECR surge por la necesidad de querer mejorar nuestra práctica clínica y dar una mejor respuesta a un tipo de paciente que día a día nos exige y nos demanda respuestas y tratamientos mejores para la enfermedad. La fisiopatología del SECR es desconocida y el tratamiento correcto es un tema abierto que se encuentra actualmente en continua revisión y discusión. Estas son pobres respuestas para satisfacer la demanda de nuestros pacientes y también deben de ser insuficientes a nosotros como clínicos e investigadores.

Por todo ello en el año 2012 comenzamos a incluir pacientes con SECR para intentar responder a dos simples preguntas: ¿Podemos conocer mejor el comportamiento de esta enfermedad? ¿Podemos mejorar el tratamiento de esta enfermedad?

Existe en la comunidad científica una larga tradición investigadora sobre el SECR, especialmente desde los años 70, intentando responder a estas mismas preguntas (Brown et al. 1976; Kenyon, 1979). Y a pesar de los

esfuerzos y de la descripción de nuevos abordajes terapéuticos, especialmente con el desarrollo del láser de excimer en su aplicación terapéutica PTK, seguimos sin grandes avances en cuanto a la fisiopatología e incluso a la mejor manera de tratar (Das et al., 2008). Esto es en parte debido a la dificultad de conseguir un gran número de estos pacientes porque, aunque es una patología frecuente, gran número de ellos acuden de manera muy irregular a las consultas, o muchas veces son tratados directamente en urgencias. A lo largo de todo el estudio ha sido necesaria una estrecha colaboración y comunicación entre la unidad de urgencias y la consulta de superficie ocular para poder evaluar, tratar y seguir correctamente a estos pacientes. Creemos que esta colaboración estrecha entre las dos unidades es importante en el manejo clínico del SECR para mejorar la sensación de desamparo que en muchas ocasiones presentan estos pacientes, que viven con el miedo a una nueva recaída que les lleve de nuevo a urgencias donde no es infrecuente que cada vez reciban una atención diferente.

Una vez establecidos los mecanismos para tener controlados a nuestros pacientes lo primero que realizamos fue el caracterizar bien a nuestra población de pacientes con SECR. Observar e investigar profundamente a nuestros pacientes para conocer mejor las formas de presentación clínica de la enfermedad e intentar dilucidar las causas de la misma. Los resultados de este primer trabajo (capítulo IV.1) coinciden en gran parte con lo anteriormente publicado en lo que se refiere a la muestra de pacientes estudiados (edad, causas atribuidas y localizaciones más frecuentes en la córnea) (Hykin et al., 1994) (Reeves et al., 2010). Sin embargo cabe destacar varios hallazgos de importancia. En primer lugar hemos encontrado una importante incidencia de SECR en pacientes con cirugía refractiva previa y especialmente pacientes tratados con PRK (20 ojos, 14%). Además, este grupo de pacientes con antecedente de LASIK o PRK coincidían en la

distribución de localización de lesiones en la córnea con el grupo de DMBE. El estudio de las localizaciones de las lesiones ha supuesto uno de los grandes esfuerzos de interés en este primer trabajo. Al realizar un estudio detallado de estas lesiones en cada caso hemos podido comparar estas distribuciones entre las causas atribuidas y comprobar que efectivamente existen grandes diferencias entre los grupos. Uno de los hechos comprobados es el anteriormente comentado de que los pacientes con cirugía refractiva previa y SECR se comportan de forma muy similar a los pacientes con DMBE, por lo cual se podría sospechar que la cirugía ha desencadenado la sintomatología en una córnea que previamente tenía DMBE. Este es el conocimiento principalmente aceptado por la comunidad científica (Ti. 2001). Sin embargo queda la duda de si siempre se nos pasan inadvertidos estas DMBE en la indicación de la cirugía refractiva o si existe algún otro mecanismo, la misma duda se ha planteado antes en la literatura (Puk et al., 1996) La única certeza reforzada en este estudio es que la cirugía refractiva puede ser causa desencadenante de SECR.

Volviendo a las localizaciones de la enfermedad en la córnea parecía evidente y así hemos observado, que los pacientes con antecedente traumático tenían una localización más predecible y frecuente en la zona paracentral inferior de la córnea y que aquellos con DMBE tendrían una localización mucho más difusa y variable. Estos hallazgos refuerzan el conocimiento previo de la enfermedad. Sin embargo, si cabe destacar dos hallazgos inesperados en cuanto a la localización, el primero es el hecho de que los pacientes con SECR sin causa atribuida tenían una localización claramente comparable a la del grupo con antecedente traumático. Esto nos ha llevado a sospechar que probablemente la mayoría de estos casos tengan también un origen traumático o mecánico. Cabe la posibilidad de pensar en pequeños traumatismos inadvertidos u olvidados por el paciente. Pero

también podría apoyar a uno de los mecanismos que se ha propuesto en la literatura como causa de la enfermedad que es el sufrimiento del epitelio corneal en la fase REM del sueño por los movimientos sacádicos del ojo (Hoffman et al., 2003). En nuestro estudio estos pacientes en realidad serían del grupo de antecedente traumático y puede ser una pista para entender la causa del SECR en aquellos casos que no presentan signos de DMBE ni recuerdan antecedente traumático.

Es también un hallazgo destacable por sorprendente en cuanto a la localización y por su importancia en el manejo clínico de la enfermedad ha sido la frecuencia de lesiones perilímbicas superiores (21,4 % de todas las localizaciones). No entendemos la causa de este dato y en el momento de nuestra publicación de este hallazgo lo hacíamos con cautela, por ser los primeros en resaltarlo. Por eso hemos recibido con entusiasmo el trabajo publicado en el 2015 por Rac y colaboradores (Rac et al., 2015) donde observan el mismo comportamiento en 25,8% de sus pacientes con SECR recalcitrante y con erosiones en otros lugares de la córnea. La importancia de este hecho, ahora reforzado por este nuevo artículo, radica en que debemos mirar específicamente en este lugar la adherencia epitelial cuando tratamos SECR mediante técnicas quirúrgicas. El pasar por alto estas zonas nos puede llevar a un fracaso terapéutico. Esto es especialmente importante si decidimos tratar con PTK, ya que normalmente estas zonas quedarán fuera del área de actuación del láser y pueden ser motivo de fracaso terapéutico. No sabemos por qué específicamente esta área perilímbica superior es propensa a estar afectada y serán necesarios nuevos estudios enfocados en este hecho para entender mejor este hallazgo. Sin embargo una hipótesis que podría estar entre las causas de este problema es su relación anatómica con el borde libre del párpado superior, y por tanto, con las glándulas de

meibomio, lo cual entronca directamente con nuestro siguiente hallazgo destacable de este primer estudio: blefaritis y SECR.

La blefaritis es una de las causas propuestas como desencadenante del SECR (Garrana et al. 1999; Sakimoto et al., 2007) y es por ello que hemos centrado nuestra atención y estudiado la presencia de blefaritis o disfunción de glándulas de meibomio en nuestra población con SECR. El resultado es llamativo con un 60 % de incidencia de blefaritis que requirió tratamiento específico en nuestra población a estudio. Como hemos resaltado antes, en este trabajo es difícil conocer la prevalencia de blefaritis en población normal, pero en un estudio reciente realizado en nuestro medio por Viso y colaboradores (Viso et al., 2011) esa prevalencia era de un 30 %, muy por debajo de nuestro dato. Creemos que nuestro estudio refuerza fuertemente la relación entre SECR y blefaritis. Relación que sorprendentemente hemos visto reforzada en el tercer estudio realizado (capítulo IV.3) donde al analizar los resultados de nuestro tratamiento este grupo de pacientes se ha comportado con mayor virulencia (mayor número de recidivas durante el seguimiento) y ha sido más resistente al tratamiento (mayor número de micropunciones), ambos resultados alcanzando significación estadística. Esta fuerte relación entre la blefaritis y el SECR es uno de los principales hallazgos de esta Tesis, reforzando con datos clínicos relevantes el conocimiento teórico existente en la literatura.

En su conjunto el primer trabajo aumenta y refuerza el conocimiento acerca de la presentación clínica de la SECR y unido al tercer trabajo refuerza especialmente la importancia de la blefaritis entre las causas de la enfermedad y su influencia directa en su evolución y tratamiento. Estos hallazgos contribuyen a una mejor comprensión y caracterización de nuestros pacientes con SECR en la consulta y pueden ser de utilidad para futuros investigadores de la fisiopatología del SECR.

Coincidiendo con la realización de esta Tesis aparecen en la práctica clínica los primeros dispositivos de OCT de segmento anterior (OCT-SA) que nos permiten discriminar con claridad el epitelio corneal. Teníamos experiencia clínica e investigadora en el uso de esta tecnología con dispositivos anteriores como con OCT Visante de Carl Zeiss (Durán et al., 2013). Al poder observar ahora el epitelio corneal, la nueva tecnología nos llegó como anillo al dedo para poder aplicarla para el mejor manejo y comprensión de nuestros pacientes con SECR.

El segundo estudio de esta Tesis (capítulo IV.2) supone la mayor aportación en cuanto a nuevo conocimiento por el hecho de que hasta este momento no se había podido aplicar esta nueva tecnología sobre estos pacientes. Por tanto gran parte del mérito de la novedad viene dado por el hecho circunstancial de que por primera vez disponemos de esta tecnología en la consulta. Sin embargo es importante resaltar que no es fácil repetir un estudio con tantos pacientes de SECR, ya que ésta es una de las principales limitaciones en los estudios sobre esta patología. Pero además lo hacemos sobre una población que hemos caracterizado previamente de manera exhaustiva para completar el primer estudio de esta Tesis. De esta manera las imágenes y los signos clínicos descritos en esta parte del trabajo vienen reforzados por toda la información recogida en el primer estudio. Los pacientes incluidos en este estudio son una parte representativa de los 100 pacientes incluidos en primer lugar.

Lo que hicimos al incluir los pacientes en este nuevo estudio fue aplicar nuestro conocimiento sobre las características de la enfermedad anteriormente descritas para caracterizar los signos típicos del SECR mediante OCT según causa atribuida y según el momento de la enfermedad (fase aguda y fase crónica o período intercrisis).



En su conjunto los signos clínicos descritos y comentados en el segundo capítulo suponen una nueva manera de explorar a estos pacientes. En especial de caracterizar sus lesiones epiteliales hasta un punto imposible de hacer bajo lámpara de hendidura. Debe señalarse que para entender lo que veíamos en estas histologías *in vivo* tuvimos que apoyarnos en los estudios histológicos realizados sobre la enfermedad y sobre la distrofia de membrana basal epitelial realizados principalmente en la década de los 70 (Tripathi et al. 1972; Fogle et al. 1975). Gracias a estos trabajos comprobamos cómo lo que veíamos efectivamente coincide con lo conocido por estudios histológicos de la enfermedad pero con la posibilidad de poder obtener ahora esta información *in vivo* en la consulta. Esto supone una mejora muy importante en el diagnóstico personalizado del SECR y puede ser determinante para la elección del tratamiento más adecuado para cada caso. Sirva como ejemplo el hallazgo de membranas basales anómalas intraepiteliales. Hemos identificado este signo en algunos de nuestros pacientes (Figura 27 y 28), algo imposible de ver hasta ahora sin la ayuda de esta tecnología. Este signo era conocido en la fisiopatología de la enfermedad (Waring et al., 1978) (Kenyon et al., 1979). Pero el cambio que supone la aplicación de la OCT-SA al poder identificar este signo, especialmente en lesiones que afectan al eje visual, puede ayudarnos a decidimos por una técnica que elimine estas membranas anómalas (Querectomía superficial o PTK) frente a unas micropunciones que muy probablemente no eliminarán totalmente la presencia de estas membranas. Es por esto que los signos descritos en esta parte de la Tesis creemos que suponen un cambio importante en la práctica clínica para el manejo del SECR.

Además ponemos en relieve la importancia de la OCT-SA y de estos hallazgos para la investigación sobre fisiopatología de la enfermedad. La OCT-SA no es la única forma hoy en día de obtener imágenes de histología

*in vivo* ya que existe también la posibilidad de realizar biomicroscopía confocal. Los signos del SECR de origen traumático han sido estudiados por Takahashi (Takahashi et al., 2008) y colaboradores demostrando la capacidad de esta tecnología para el estudio del SECR. Sin embargo dada la mayor difusión de la tecnología OCT en la práctica clínica habitual y la velocidad a la que están mejorando las imágenes obtenidas por esta tecnología pensamos que existe un futuro muy prometedor para la investigación del SECR y otras patologías de la superficie ocular mediante OCT de segmento anterior.

Por último hemos querido comprobar la eficacia de un tratamiento personalizado y escalonado a lo largo de 2 años de seguimiento y cuyos resultados se han comentado en el capítulo IV.3. Existen en la literatura muchos estudios sobre tratamiento de SECR pero a menudo son para introducir o defender una técnica concreta y suelen ser series de pocos pacientes. En nuestro estudio hemos querido comprobar la eficacia total de un tratamiento integral, escalonado y personalizado que es el que realizamos en nuestras consultas para este tipo de pacientes. Es importante resaltar que no hemos introducido ningún cambio en el tratamiento de estos pacientes para la realización de este estudio. Los hemos tratado como consideramos que están mejor tratados según el conocimiento acumulado por nuestra experiencia y coincidiendo con las recomendaciones actuales de la literatura. En nuestro caso con la particularidad de ser las micropunciones nuestro tratamiento de elección en el SECR que no mejora con tratamiento médico. Queríamos, además, evaluar si nuestros resultados dependían del origen causal de la enfermedad o de algún otro factor caracterizado en la primera parte de la Tesis. Aunque los detalles de los resultados de este estudio se comentan en el capítulo anterior queremos resaltar aquí los hallazgos más destacados. El primero es que a pesar de todo el esfuerzo terapéutico nuestra

eficacia final se queda en un 83 %. Es cierto que la mejoría se obtiene en un porcentaje muchísimo mayor, prácticamente la totalidad de los pacientes mejoran. Pero lo cierto es que un 17% persisten sintomáticos o con signos de epitelio despegado y pudieran sufrir nuevas recidivas en el futuro. Por tanto la primera reflexión es que podemos y debemos buscar la manera de hacerlo mejor. Lo cierto es que hoy en día no importa la técnica que usemos, ese 83% es un dato realista de lo que podemos esperar cuando tratamos un alto número de estos pacientes, especialmente si se realiza en un centro de referencia al cual acuden los casos más recalcitrantes. Este dato es comparable con otros estudios publicadas (Heywoth et al. 1997) (Ravinder et al., 2007). Existen también en la literatura artículos con eficacias mayores del 90%, especialmente de PTK (Lohman et al. 1996) o incluso del 100% (Kremer et al., 1997). Pero creemos que dada las características de la enfermedad si ampliamos el número de pacientes y el tiempo de seguimiento y si además somos exigentes con la desaparición de los síntomas los datos de eficacia se acercan más al 80 % que al 90 %. Nuestro resultado refuerza esta hipótesis.

En cuanto a la relación entre el comportamiento de la enfermedad y las características estudiadas en la primera parte de la Tesis nos hemos encontrado dos sorpresas. La primera es que a pesar de la impresión general de que las formas de SECR causadas por DMBE son más virulentas y más difíciles de tratar no hemos observado una diferencia significativa entre estos pacientes y los de origen traumático. Es cierto que los pacientes con DMBE y especialmente el grupo con cirugía refractiva previa han sufrido más recidivas en promedio y han requerido un mayor número de tratamientos con micropunciones. Sin embargo estas diferencias no alcanzan significación estadística y por tanto debemos de afirmar que en nuestro estudio no existe una diferencia suficiente en cuanto a comportamiento entre los grupos

causales y en contra de lo presumido de antemano. Curiosamente, es el mismo resultado que obtuvo en su día el grupo de Heywoth. (Heywoth et al., 1994). Sin embargo sí ha sido una sorpresa la contundencia de los resultados de la blefaritis en la evolución de la enfermedad donde los datos han mostrado unas claras diferencias que han alcanzado significación estadística. Como ya hemos comentado al principio de esta discusión, la relación entre blefaritis y SECR se refuerza con los resultados obtenidos en este estudio y en consonancia con el conocimiento teórico que existía sobre este hecho, pero donde todavía no disponíamos de estudios clínicos que resaltarán su importancia en el pronóstico de la enfermedad. Es muy probable que veamos reforzados en el futuro estos datos con otros obtenidos por diferentes grupos investigadores para lo cual se necesitan nuevos estudios centrados en esta relación entre blefaritis y SECR.

Siendo un tópico terminar esta discusión con la afirmación de la necesidad de nuevos estudios debo decir que tras 5 años de investigación y especialmente al analizar los resultados finales sobre el tratamiento nos queda la sensación de que se nos plantean más nuevas preguntas que las respuestas que hayamos podido alcanzar en todo este tiempo de investigación. Creemos humildemente que este estudio contribuye al conocimiento de la presentación clínica del SECR dando alguna nueva pincelada y afianzando conocimiento ya publicado. Creemos que los signos clínicos de la enfermedad mediante OCT-SA descritos en este estudio son un cambio sustancial en nuestra práctica clínica y por último pensamos que en cuanto al tratamiento de la enfermedad queda mucho trabajo por hacer.

## **VI. CONCLUSIONES:**



## IV. CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral se presentan las siguientes conclusiones:

1. En cuanto a las causas de la enfermedad:
  - a. La cirugía refractiva mediante técnica LASIK o PRK es una de las causas de aparición de SECR. Sin embargo, destacamos los datos obtenidos de PRK como causa de SECR por su escasa presencia en la literatura.
  - b. La Blefaritis aparece asociada al SECR en un número elevado de casos y con una incidencia superior a la existente en población normal.
2. En cuanto a la localización de las lesiones:
  - a. Además de la localización paracentral inferior típica, cabe destacar la frecuencia de lesiones perilímbicas superiores (21%).
  - b. Existe un patrón típico de localización de las lesiones en función del agente causal del SECR. Pacientes con causa traumática o espontánea tuvieron, en mayor medida, una localización típica paracentral inferior. Pacientes con DMBE o cirugía refractiva previa presentaron una localización más dispersa.
3. Las nuevas técnicas diagnósticas de OCT-SA han demostrado capacidad para caracterizar y localizar las lesiones de los pacientes con SECR sintomático agudo. Estos hallazgos pueden ayudarnos en la toma de decisiones terapéuticas y en el control de la cicatrización de las erosiones epiteliales.
4. Las nuevas técnicas diagnósticas de OCT-SA han demostrado capacidad para detectar y diferenciar distintos tipos de lesiones

- epiteliales en los pacientes con SECR crónico, cuya presencia ayuda a la confirmación diagnóstica y a la toma de decisiones terapéuticas.
5. Las micropunciones corneales son un tratamiento efectivo para el SECR que no mejora con tratamiento médico. Integrado en un protocolo escalonado de actuación son una potente herramienta para controlar la sintomatología y el número de recidivas del SECR.
  6. En cuanto a la Blefaritis en la evolución de la enfermedad:
    - a. La presencia de Blefaritis en SECR es causa de mayor virulencia de la enfermedad manifestándose por un mayor número de recidivas.
    - b. La presencia de Blefaritis en SECR supone una mayor resistencia al tratamiento manifestándose por un mayor fracaso del tratamiento médico y una necesidad de tratar más veces con micropunciones.
  7. En cuanto a la eficacia global del tratamiento con micropunciones podemos concluir que con los protocolos actuales podemos alcanzar una remisión definitiva de los síntomas en alrededor de un 85% de los casos.



## **VII. BIBLIOGRAFÍA:**



## VII. BIBLIOGRAFÍA

1. AFONSO AA, SOBRIN L, MONROY DC et al: Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1alpha concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2506-12.
2. AITKEN DA, BEIROUTY ZA and LEE WR. Ultrastructural study of the corneal epithelium in the recurrent erosion syndrome. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 282-289.
3. ALDAVE AJ, KAMAL KM, VO RC, et al. Epithelial debridement and Bowman's layer polishing for visually significant epithelial irregularity and recurrent corneal erosions. *Cornea* 2009;28:1085-90.
4. AREVALO JF, LASAVE AF, ARIAS JD et al. Clinical applications of optical coherence tomography in the posterior pole: the 2011 José Manuel Espino Lecture - Part II. *Clin Ophthalmol* 2013;7:2181-2206.
5. ARITA R, MINOURA I, MORISHIGE N, et al. Development of Definitive and Reliable Grading Scales for Meibomian Gland Dysfunction. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:125-137
6. BEGLEY CG, HIMEBAUGH N, Renner D. Tear breakup dynamics: a technique for quantifying tear film instability. *Optom Vis Sci*. 2006;83:15-21.
7. BENITEZ del CASTILLO JM, de la CASA JM, SARDINA RC, et al. Treatment of recurrent corneal erosion using autologous serum. *Cornea* 2001; 20:807-10.
8. BENITEZ del CASTILLO JM; DURAN DE LA COLINA JA; RPDRIGUEZ ARES MT. *Superficie ocular*. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología. 2004.
9. BEUERMAN RW, PEDROZA L. Ultrastructure of the human cornea. *Microsc Res Tech* 33,320-35, 1996.
10. BONANNO JA. Identity and regulation of ion transport mechanisms in the corneal endothelium. *Progr Retin Eye Res* 2003;22:69-94
11. BONANNO JA. Molecular mechanisms underlying the corneal endothelial pump. *Exp Eye Res* 2012;95,2-7.

12. BOURNE W.M. Corneal endothelium—past, present, and future. *Eye Contact Lens*. 2010;36:310–314.
13. BROWN N, BRON A. Recurrent erosion of the cornea. *Br J Ophthalmol* 1976;60:84-96.
14. BUCK RC. Hemidesmosomes of normal and regenerating mouse corneal epithelium. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1982;41:1-16.
15. BUXTON JN, CONSTAD WH. Superficial epithelial keratectomy in the treatment of epithelial basement dystrophy. *Cornea* 1987;6:292–7.
16. BUXTON JN, FOX ML. Superficial epithelial keratectomy in the treatment of epithelial basement membrane dystrophy. A preliminary report. *Arch Ophthalmol* 101:392--5, 1983.
17. CAVANAUGH TB, LIND DM, CUTARELLI PE, et al. Phototherapeutic keratectomy for recurrent erosion syndrome in anterior basement membrane dystrophy. *Ophthalmology* 106:971--6, 1999
18. CHEN YT, HUANG CW, HUANG FC et al. The cleavage plane of corneal epithelial adhesion complex in traumatic recurrent corneal erosion. *Mol Vis*. 2006 Mar 23;12:196-204.
19. CHHABRA M, PRAUSNIZ JM, RADKE CJ. Modeling corneal metabolism and oxygen transport during contact lens wear. *Optom Vis Sci*.2009;86:454–466.
20. COATSAREILS G, CHENG S-Z, DONG G et al. Existing of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate: implications on epithelial stem cells. *Cell*. 1989;57:201-209.
21. CLAEISSON M, ARMITAGE WJ, STENEVI U. Corneal oedema after cataract surgery: predisposing factors and corneal graft outcome. *Acta Ophthalmol*.2008;87:154-159.
22. DAS S and SEITZ B. Recurrent Corneal Erosion Syndrome. *Survey of ophthalmology* 2008; 53:3-15.
23. DAUSCH D, LANDESZ M, KLEIN R, et al: Phototherapeutic keratectomy in recurrent corneal epithelial erosion. *Refract Corneal Surg* 9:419-24, 1993

24. DUA HS, FARAJ LA, SAID DG, Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Desceemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013;120:1778-85.
25. DUA HS, LAGNADO R, RAJ D, et al. Alcohol delamination of the corneal epithelium: an alternative in the management of recurrent corneal erosions. *Ophthalmol* 2006;113:404-11.
26. DURÁN JA, DIEZ-FEIJÓO E. Morphological study of posterior corneal grafts obtained for DSAEK comparing two different harvesting techniques. ARVO 2013. Panel 3090/D0025.
27. EBIHARA N, MIZUSHIMA H, MIYAZAKI K et al. The functions of exogenous and endogenous laminin-5 on corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2000;71:69-79.
28. EDELHAUSER HF and UBELS JL. The Cornea and the Sclera in Adler's Physiology of the Eye, Kaufman PL and Alm A. Missouri 2003.
29. FOGLE JA, KENYON KR, STARK WJ, et al: Defective epithelial adhesion in anterior corneal dystrophies. *Am J Ophthalmol* 79:925--40, 1975.
30. FRANCOIS J, NEETONS A: Erosion dystrophique recidivante de l'epithelium. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 104:271--88, 1953
31. FRANKE E: Ueber Erkankungen des Epithels der Hornhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 44:508--33, 1906.
32. FREEGARD TJ. The physical basis of transparency of the normal cornea. *Eye* 1997;11:465-471.
33. FUNDERBURG JL. Keratan sulfate: structure, biosynthesis and function. *Glycobiology*. 2000;10:951-958.
34. GARRANA RM, ZIESKE JD, ASSOULINE M et al. Matrix metalloproteinases in epithelia from human recurrent corneal erosion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:1266-70.
35. GEUIJEN CA, SONNENBERG A. Dynamics of the alpha6beta4 integrin in keratinocytes. *Mol Biol Cell* 2002; 13:3845-58.
36. GIPSON IK, JOYCE NC and ZIESKE JD. The Anatomy and Cell Biology of the Human Cornea, Limbus, Conjunctiva and Adnexa in *The Cornea*, Foster CS, Azar DT and Dohlman CH. Philadelphia 2005.

37. GIPSON IK, SPURR-MICHAUD SJ, TISDALE AS. Anchoring fibrils form a complex network in human and rabbit cornea . *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:212-20.
38. GOLDMAN JN, DOHLMAN CH, KRAVITT BA: The basement membrane of the human cornea in recurrent epithelial erosion syndrome. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 73:471--81, 1969.
39. HANNA C, BICKNELL DS, O'BRIAN JE. Cell turnover in the adult human eye. *Arch Ophthalmol*. 1961;65:695-698.
40. HANSEN E. Om den intermitterende keratitis vesicularis neuralgica af traumatisk opindelse. *Hospitalis-Tidende* 1872;51:201-3.
41. HE Z, CAMPOLMI N, GAIN P et al. Revisited microanatomy of the corneal endothelial periphery: new evidence for continuous centripetal migration of endothelial cells in humans. *Stem Cells*.2012;30:2523-34.
42. HEYWORTH P, MORLET N, RAYNER S. et al. Natural history of recurrent erosion syndrome—a 4 year review of 117 patients. *British Journal of Ophthalmology* 1998;82:26–28
43. HOFFMANN F, CURIO G. REM sleep and recurrent corneal erosion—a hypothesis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 220:51--3, 2003
44. HOLDEN BA, SWEENEY DF, VANNAS A, et al. Effect of long-term extended contact lens wear on the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26:1489-1501.
45. HUANG D, SWANSON EA, LIN CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-81
46. HYKIN PG, FOSS AE, PAVESIO C et al. The Natural History and Management of Recurrent Corneal Erosion: A Prospective Randomised Trial. *Eye* 1994;8:35-40.
47. IOZZO RV. Basement membrane proteoglycans: from cellar to ceiling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6, 646-56, 2005.
48. IVARSEN A, FLEDELIUS W, HJORTDAL JØ. Three-year changes in epithelial and stromal thickness after PRK or LASIK for high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2061-2066.

49. IZATT JA, HEE MR, SWANSON EA, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1584-9.
50. JAIN S, AUSTIN DJ. Phototherapeutic keratectomy for treatment of recurrent corneal erosion. *J Cataract Refract Surg* 25:1610--4, 1999
51. JENG BH, STEWART JM, MC LEOD SD et al. Relapsing diffuse lamellar keratitis after laser insitu keratomileusis associated with recurrent erosion syndrome. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:396-8.
52. JOHNSON DH, BOURNE WM, CAMPBELL RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:1942-1947.
53. KAZ SOONG H, FARJO Q, MEYER RF, et al. Diamond burr superficial keratectomy for recurrent corneal erosions. *Br J Ophthalmol* 2002;86:296–298
54. KENYON KR, GHINELLI E and CHAVES EV. Morphology and pathologic response in corneal and conjunctival disease in *The Cornea*, Foster CS, Azar DT and Dohlman CH. Philadelphia 2005.
55. KENYON KR: Recurrent corneal erosion: pathogenesis and therapy. *Int Ophthalmol Clin* 19:169--95, 1979.
56. KHODADOUST AA, SILVERSTEIN AM, KENYON DR, et al: Adhesion of regenerating corneal epithelium. The role of basement membrane. *Am J Ophthalmol* 65:339--48, 1968.
57. KREMER I, BLUMENTHAL M. Combined PRK and PTK in myopic patients with recurrent corneal erosion. *Br J Ophthalmol* 81:551--4, 1997
58. KRUEGEL J, MIOSGE N. Basement membrane components are key players in specialized extracellular matrices. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67:2879–2895.
59. KUWABARA T, PERKINS DG, COGAN DG. Sliding of the epithelium in experimental corneal wounds. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1976;15:4-14.
60. LARA MEDINA J, ISPA CALLÉN C, GONZALEZ del VALLE F et al. OCT de segmento anterior: Dispositivos, correlación anatómica y principales aplicaciones. En: Muñoz Negrete FJ,Rebolleda G, Díaz Llopis M. Tomografía de Coherencia Óptica. LXXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología, 2011. Págs. 113-118.

61. LAULE A, CABLE MK, HOFFMAN CE, et al. Endothelial cell population changes of human cornea during life. *Arch Ophthalmol.* 1978;96:2031-2035.
62. LEIGH AG: Therapeutic keratoplasty. *Trans Ophthalmol Soc UK* 79:439--52, 1959
63. LETKO E, FOSTER CS. Recurrent erosion syndrome, in *The Cornea*, (eds: CS Foster, DT Azar and CH Dohlman). LWW, Philadelphia 2005, pp 657-61.
64. LI Z, BURNS AR, RUMBAUT RE ET AL. Gamma delta T cells are necessary for platelet and neutrophil accumulation in limbal vessels and efficient epithelial repair after corneal abrasion. *Am J Pathol* 2007, 171:838–845.
65. LI Z, BURNS AR, SMITH CW. Two waves of neutrophil emigration in response to corneal epithelial abrasion: distinct adhesion molecule requirements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, 47:1947–1955.
66. LIU C, BUCKLEY R. The role of the therapeutic contact lens in the management of recurrent corneal erosions: a review of treatment strategies. *CLAO J* 22:79--82, 1996.
67. LOHMANN CP, SACHS H, MARSHALL J, et al. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent erosions:a clinical study. *Ophthalmic Surg Lasers* 27:768-72, 1996
68. LOSADA BAYO D, RUIZ CASAS D, ALMENDRAL GÓMEZ A et al. OCT. Recuerdo histórico y bases teóricas de funcionamiento. En: En: Muñoz Negrete FJ,Rebolleda G, Díaz Llopis M. Tomografía de Coherencia Óptica. LXXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología, 2011. Págs. 27-32.
69. MA DH, CHEN JK, ZHANG F et al. Regulation of corneal angiogenesis in limbal stem cell deficiency. *Prog Retin Eye Res.* 2006;25:563-590.
70. MAINI R, LOUGHNAN M S. Phototherapeutic keratectomy re-treatment for recurrent corneal erosion syndrome. *Br J Ophthalmol* 2002;86:270–272
71. MANTOPOULOS D, CRUZAT A, HAMRAH P. In Vivo Imaging of Corneal Inflammation: New Tools for Clinical Practice and Research. *Semin Ophthalmol.* 2010;25:178-85.
72. MARSHALL GE, KONSTAS AG, LEE WR. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix compounds in aged human cornea: I and II.



- Types I-VI collagen and laminin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991;229:157-171.
73. MARTIN JUSTICIA A, CINTRANO GURREA M, CEBALLOS S. OCT. Bases teóricas para la interpretación. En: Muñoz Negrete FJ, Rebolleda G, Díaz Llopis M. Tomografía de Coherencia Óptica. LXXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología, 2011. Págs. 33-36.
74. MC LEAN EN, MAC RAE SM, RICH LF: Recurrent erosion. Treatment by anterior stromal puncture. *Ophthalmology* 93:784--8, 1986
75. MC MENAMIN PG, STEELE C, MC GHEE CNJ. Cornea anatomy, physiology and healing. En *Excimer lasers in Ophthalmology*. Editor Charles McGhee (Martin Dunitz. Londres 1997; 41-63.
76. MÜLLER LJ, MARFURT CF, KRUSE F, et al. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res.* 2003;76:521-542.
77. MÜLLER LJ, VRENSEN GFJM, PELS L, et al. Architecture of the human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997, 38985-994.
78. NICHOLS KK, FOULKS GN, BRON AJ, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1922-1929.
79. NIEDERER RL, PERUMAL D, SHERWIN T, et al. Age-related differences in the normal human cornea: a laser scanning in vivo confocal microscopy study. *The British journal of ophthalmology.* 2007;91:1165–1169.
80. NISHIDA T, SAIKA S. Cornea and Sclera: Anatomy and Physiology. In: JH Krachmer, MJ Mannis and EJ Holland, ed. *Cornea Fundamentals, Diagnosis and Management*. Maryland Heights, Missouri: Mosby, 2011:3-24.
81. NISHIDA T, YASUMOTO K, OTORI T, et al. The network structure of corneal fibroblasts in the rat as revealed by scanning electron microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29:1887-1890.
82. ÖHMAN L, FAGERHOLM P, TENGROTH B. Treatment of recurrent corneal erosions with the excimer laser. *Acta Ophthalmol* 1994;72:461–3.

83. PAL-GOSH S, BLANCO T, TADVALKAR G, et al. MMP9 cleavage of the  $\beta$ 4 integrin ectodomain leads to recurrent epithelial erosions in mice. *Journal of Cell Science*. 2011; 124:2666-75.
84. PAL-GOSH S, PAJOOHESH-GANJI A, BROWN M et al.. A mouse model for the study of recurrent corneal epithelial erosions:  $\alpha$ 9 $\beta$ 1 integrin implicated in progression of the disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004;45:1775-1788.
85. PUK DE, PROBST LE, HOLLAND EJ. Recurrent erosion after photorefractive keratectomy. *Cornea* 1996;15:541-2.
86. PULIAFITO CA, HEE MR, LIN CP, REICHEL E et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995;102:217–29.
87. RAC K, LEE GA, VINCENT SJ. Superior Perilimbal Epitheliopathy in Recurrent Corneal Erosion Syndrome. *Cornea*. 2015 Sep;34(9):1110-3
88. RAMMAMURTHI S, RAHMAN MQ, DUTTON GN, et al. Pathogenesis, clinical features and management of recurrent corneal erosions. *Eye*. 2006; 20:635-44.
89. RAMOS JL, LI Y, HUANG D. Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37:81-9.
90. REEVES SW, KANG PC, ZLOGAR DF et all. Recurrent Corneal Erosion Syndrome: A Study of 364 Episodes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010;9:1-2.
91. REIDY JJ, PAULUS MP, GONA S. Recurrent erosion of the cornea: epidemiology and treatment. *Cornea* 2000; 19:767-71.
92. RODRIGES MM , FINE BS , LAIBSON PR , et al . Disorders of the corneal epithelium: a clinicopathologic study of dot, geographic, and fingerprint patterns. *Arch Ophthalmol* 1974;92:475-82.
93. RODRIGUES EB, JOHANSON M, PENHA FM. Anterior segment tomography with the cirrus optical coherence tomography. *J Ophthalmol* 2012;ID: 806989, 5 pages.
94. RUBINFELD RS, LAIBSON R, COHEN EJ, et al. Anterior stromal puncture for recurrent erosion: further experience and new instrumentation. *Ophthalmic Surg* 1990;21:318–26.

95. SACK RA, TAN KO, TAN A. Diurnal tear cycle: evidence for a nocturnal inflammatory constitutive tear fluid. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:626-640.
96. SAKIMOTO T, SHOJI J, YAMADA A et al. Upregulation of matrix metalloproteinase in tear fluid of patients with recurrent corneal erosion. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51:343-6.
97. SCHMOLL T, UNTERHUBER A, KOLBITSCH C et al. Precise thickness measurements of Bowman's layer, epithelium, and tear film. *Optom Vis Sci.* 2012;89:E795-E802.
98. SCHREIBER L: Die Behandlung der rezidivierenden Hornhauterosionen mit Scharlachsälbe. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 87:174--84, 1914
99. SCOTT JE. Proteoglycan collagen interaction and corneal ultrastructure. *Biochem Soc Trans* 1991;19:887-881.
100. SEITZ B, LANGENBUCHER A, HAFNER A, et al. Phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosion syndrome (e-PTK). Report on 116 consecutive interventions. *Ophthalmologie* 99:703--8, 2002.
101. SINGH RP, RAJ D, PHERWANI A, et al. Alcohol delamination of the corneal epithelium for recalcitrant recurrent corneal erosion syndrome: a prospective study of efficacy and safety. *Br J Ophthalmol* 2007;91:908–911.
102. SOBRIN L, YE HQ, AZAR DT. Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:1703-9.
103. SOONG HK, FARJO Q, MEYER RF, et al. Diamond burr superficial keratectomy for recurrent corneal erosions. *Br J Ophthalmol* 86:296--8, 2002
104. STEPP MA, SPURR-MICHAUD S, GIPSON IK. Integrins in the wounded and unwounded stratified squamous epithelium of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34:1829-44.
105. SUDA T, NISHIDA T, OHASHI Y, et al. Fibronectin appears at the site of corneal stromal wound in rabbits. *Curr Eye Res.* 1981;1:553-556.

106. SZENTMARY N, SEITZ B, LANGENBUCHER A, et al. Histologic and ultrastructural changes in corneas with granular and macular dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Cornea* 2006;25:257-63.
107. TAKAHASHI T, WAKUTA N, MORISHIGE M, et al. In vivo biopsy by laser confocal microscopy for evaluation of traumatic recurrent corneal erosion. *Mol Vis*. 2008;14:2333-9.
108. THAKRAR R and HEMMATI HD. Treatment of Recurrent Corneal Erosions. edited by Ingrid U. Scott, and Sharon Fekrat in *Ophthalmic Pearls*. EyeNet Magazine March 2013:39-41.
109. THOFT RA, FRIEND J. The X, Y, Z, hypothesis of corneal epithelial maintenance. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983;24:1442-1443.
110. THYGESON P: Observations on recurrent erosion of the cornea. *Am J Ophthalmol* 47:48-52,1959.
111. TI SE, TAN DT. Recurrent corneal erosion after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2001;20:156-8.
112. TORRICELLI AA, SINGH V, SANTHIAGO MR et al. The Corneal Epithelial Basement Membrane: Structure, Function, and Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:6390-400.
113. TRIPATHI RC, BRON AJ. Ultrastructural study of nontraumatic recurrent corneal erosion. *Br J Ophthalmol* 1972;56:73, Figure 5, page 79.)
114. TSENG SCG, TSUBOTA K. Important concepts for treating ocular surface and tear disorders. *Am J Ophthalmol* 1997;124:825-835
115. TUORI A, UUSITALO H, BURGESSON RE et al. The immunohistochemical composition of the human corneal basement membrane. *Cornea*. 1996;15:286–294.
116. VANLEY GT, LEOPOLD IH, GREGG TH. Interpretation of tear film breakup. *Arch Ophthalmol*. 1977;95:445-448.
117. VISO E, GUDE F, RODRÍGUEZ-ARES MT. The association of meibomian gland dysfunction and other common ocular diseases with dry eye: a population-based study in Spain. *Cornea* 2011;30:1-6.

118. WANG L, TSANG H, CORONEO M. Treatment of recurrent corneal erosion syndrome using the combination of oral doxycycline and topical corticosteroid. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36:8-12.
119. WARING GO, BOURNE BM, EDELHAUSER HF et al. The corneal endothelium normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology* 1982;89:531-590.
120. WARING GO, RODRIGUES MM, LAIBSON PR. Corneal Dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman's Layer and Stroma. *Surv Ophthalm* 1978;23:71-122.
121. WEISSMAN BA, FATT I, RASSON J. Diffusion of oxygen in human corneas in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981;21:123-125.
122. WILSON SE, MOHAN RR, AMBROSIO R et al. The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Prog Retin Eye Res* 2001;20: 625–637.
123. WONG VW, CHI SC, LAM DS. Diamond burr polishing for recurrent corneal erosions: results from a prospective randomized controlled trial. *Cornea* 2009;28:152-6.
124. YAO P, ZHAO J, LI M, et al. Microdistortions in Bowman's Layer Following Femtosecond Laser Small Incision Lenticule Extraction Observed by Fourier-Domain OCT. *J Refract Surg.* 2013;6:1-7.
125. ZAUBERMAN AN, ARTORNSOMBUDH P, ELBAZ U, et al. Anterior stromal puncture for the treatment of recurrent corneal erosion syndrome: patient clinical features and outcomes. *Am J Ophthalmol* 2014;157:273-9.



# **ANEXOS:**

## **ANEXO I**

Diez-Feijóo E, Grau AE, Abusleme EI, et al. Clinical presentation and causes of recurrent corneal erosion syndrome: review of 100 patients. *Cornea*. 2014;33:571-5.

## **ANEXO II**

Diez-Feijóo E, Durán JA. Optical coherence tomography findings in recurrent corneal erosion syndrome. *Cornea* 2015;34:290-5.

## **ANEXO III**

E. Díez Feijóo, J. A. Durán de la Colina. Alteraciones de la membrana basal de la córnea en OCT de segmento anterior: glaucoma, córnea y cristalino. Ed. J. A. Urcola y J. V. Vila. SEO, 2016.

## **ANEXO IV**

Resolución del comité ético interno del ICQO para la realización de la OCT-SA en los pacientes del segundo capítulo de este trabajo.





# Clinical Presentation and Causes of Recurrent Corneal Erosion Syndrome: Review of 100 Patients

Elío Díez-Feijóo, MD,\*† Arturo E. Grau, MD,‡ Eugenia I. Abusleme, MD,§  
and Juan A. Durán, MD, PhD\*†

**Purpose:** To study the clinical features and etiology of recurrent corneal erosion syndrome (RCES).

**Methods:** We examined a total of 100 patients (117 eyes) with the diagnosis of RCES who presented at our institution (Instituto Clínico Quirúrgico de Oftalmología, Bilbao, Spain). Studied data included demography, etiology, corneal location, and association with meibomian gland dysfunction (MGD).

**Results:** The mean age of patients was 44.5 (range, 14–80) years. Attributed causes of RCES were previous minor trauma (46 eyes, 39.3%), epithelial basement membrane corneal dystrophy (20 eyes, 17.1%), photorefractive keratectomy (20 eyes, 17.1%), laser-assisted in situ keratomileusis (9 eyes, 7.7%), and of unknown origin (22 eyes, 18.8%). The most frequent site of RCES was the inferior paracentral cornea (68.4%), followed by the upper cornea (21.3%) and widespread location (21.3%). An association with MGD was found in 59% of patients.

**Conclusions:** RCES has various etiologies, which explains the variety in the clinical presentation of the disorder. Interestingly, a significant number of RCES patients begin to manifest the syndrome after keratorefractive surgery, and a high percentage of patients also present with MGD.

**Key Words:** recurrent corneal erosion syndrome, corneal erosion, meibomian gland dysfunction, photorefractive keratectomy, epithelial basement membrane dystrophy

(*Cornea* 2014;0:1–5)

Recurrent corneal erosion syndrome (RCES) is a relatively common disorder, which is associated with intense ocular pain and chronic discomfort. This syndrome was first described in 1872 by Hansen,<sup>1</sup> who called it *intermittent neuralgic vesicular keratitis*. Occasionally, it can go unrecognized because the

patient can be asymptomatic on examination. The most frequent symptoms include pain, eye watering, and photophobia on waking, and it is not unusual that the pain wakes the patient during the night.<sup>2</sup> Symptoms usually decline or even disappear during the day. These patients may present with serious episodes of spontaneous epithelial erosion, which cause intense pain and normally require treatment in hospital emergency services. It is not uncommon that these emergency visits are the only care that the patients receive, and this leads to a sensation of anxiety and vulnerability because the patient is unsure whether the episode will occur again or what should be done to avoid its recurrence.

RCES affects men and women equally, and it can occur at any age.<sup>3</sup> Normally, it affects only 1 eye, but it can also occur bilaterally.<sup>4</sup> The most common clinical sign is the lack of adherence of the epithelium to the anterior stroma, which is the cause of the pain and frequent erosions. In addition, microcysts and alterations to the basement membrane of the epithelium can occur; these are apparent on slit-lamp examination.<sup>2,5</sup> The disorder is frequently associated with minor trauma of the affected eye, such as small epithelial erosions, which do not affect the stroma. These are normally caused by objects with moderately sharp edges, such as nails or plastic, and they usually cure without further complications.<sup>6</sup> However, occasionally symptoms of RCES can appear from weeks to years later. The disorder also occurs frequently in patients with dystrophy of the basement membrane of the epithelium, and in such cases, it can occur bilaterally.<sup>2</sup> The etiology of the disease is unknown, and treatment is usually successful, but only for acute episodes of erosion. Nevertheless, despite the multiple medical and surgical treatments, which have been reported, a significant percentage of these patients continue with the symptoms for protracted periods of time.<sup>7</sup>

This retrospective study of 100 cases corroborates most of the previous descriptions of RCES, although we have observed a different age distribution depending on the etiology. Two different location patterns for the affected corneal epithelium were also noted, and these were found to be etiology dependent. Keratorefractive surgery was discovered to be a risk factor for RCES, especially after photorefractive keratectomy (PRK). Finally, a high incidence of meibomian gland dysfunction (MGD) in RCES patients was detected.

## METHODS

Patients diagnosed with RCES had enrolled between May 2012 and June 2013 at the Cornea Clinic at the Instituto

Received for publication December 13, 2013; revision received February 12, 2014; accepted February 13, 2014.

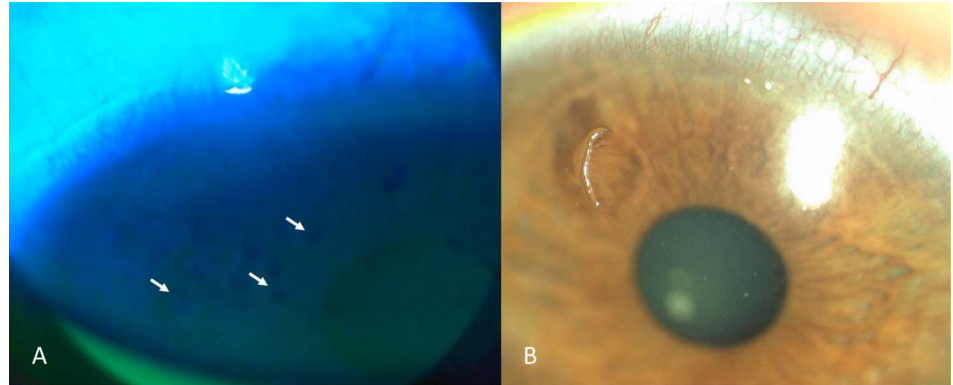
From the \*Instituto Clínico Quirúrgico de Oftalmología, Bilbao, Spain; †Basque Country University, Bilbao, Spain; ‡Hospital Sótero del Río, Santiago, Chile; and §Departamento de Oftalmología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Reprints: Elío Díez-Feijóo, Instituto Clínico Quirúrgico de Oftalmología, C/ Virgen de Begoña 34, E-48006 Bilbao, Spain (e-mail: eliodiezfeijoo@gmail.com).

Copyright © 2014 by Lippincott Williams & Wilkins

**FIGURE 1.** Image of the corneal surface showing black spots (arrows) that represent the areas of tear film irregularity. These black spots are apparent after fluorescein staining of the tear film of patients with RCES (A). Image of the same anterior ocular segment, illustrating loosely adherent epithelium of the upper cornea. The epithelium was found to slide easily when tested with a weck-cel (B).



Clinico Quirúrgico de Oftalmología (Bilbao, Spain). The diagnosis of RCES was based on the presence of typical symptoms in addition to clinical signs on examination. Symptoms consisted of repeated episodes of pain at night or on first awakening with redness and watering of the eye. Some patients had previously experienced repeated episodes of epithelial erosions that required emergency consultation. When previous minor eye trauma or surgery was reported, we examined whether these correlated with the onset of symptoms. The principal sign apparent with slit-lamp examination consisted of loosely adherent epithelium. Affected areas of the epithelium were identified as black spots after fluorescein staining of the tear film (Fig. 1A). Adherence of the epithelium was tested with a weck-cel sponge after topical anesthesia of the cornea. Sliding of the epithelium was demonstrated by folds created with the weck-cel sponge (Fig. 1B). We looked for signs of epithelial basement membrane corneal dystrophy (EBMD) in all patients. EBMD was defined as the presence of microcystic or map-dot-fingerprint changes in the epithelium of both eyes.

Relevant epidemiological data included sex, age (at the time of the diagnosis), affected eye, a history of surgery or trauma, presence of MGD, and localization of the affected epithelium. The diagnosis of MGD was positive only when the clinician decided to treat the condition with at least 1 of the following: daily hygiene of the lids margins, topical antibiotics, or oral tetracycline.

The affected areas of the cornea were recorded on a chart in 6 different possible locations (Fig. 2). In some cases, more than one area was involved. Patients were excluded when the epithelial erosions were associated with Reis-Buckler dystrophy, Salzmann nodular degeneration and band keratopathy, any stromal dystrophy, bullous keratopathy, and keratoconjunctivitis sicca.

## RESULTS

One hundred patients (117 affected eyes) were finally included in the study. Forty-six patients (46%) were male, and 54 (54%) were female; the average patient age was 44.5 (range, 14–80) years. The modal age was 33 years (6 patients). Patient ages exhibited a Gaussian distribution, with mild differences between the male and female profiles. Men and

women are affected at almost any age during their lifetime. Middle-aged patients are more often affected, creating a Gaussian distribution. The mean age was similar in both groups: 46.6 years for men (range, 23–82 years) and 46.3 years for women (range, 15–75 years). Most frequently affected males were in their 30s, whereas most frequently affected females were in their 40s.

Differences in age distribution were observed between the different etiology groups (Fig. 3). Seventeen patients presented bilateral RCES, 56 eyes were right eyes (47.4%), and 61 were left eyes (52.6%).

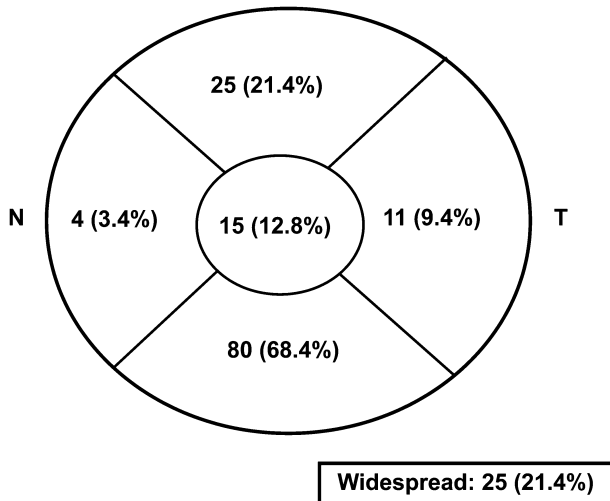
The most frequent causal factor was a previous minor trauma in 46 eyes (39.3%). The most common trauma was due to fingernail damage (45.2%), especially from a child. Other causes included EBMD (20 eyes or 17.1%), PRK (20 eyes or 17.1%), laser-assisted in situ keratomileusis (LASIK, 9 eyes or 7.7%), and of unknown cause (22 eyes or 18.8%). Among the 17 bilateral cases, 6 were caused by EBMD, 6 by PRK, 2 by LASIK, 2 were spontaneous, and 1 experienced a different trauma in each eye before developing RCES. All LASIK patients with RCES were female. Patients with RCES after refractive surgery did not have symptoms or signs of dry eye, Schirmer test findings were normal, as were the cornea sensitivity when tested with a cotton tip.

MGD was observed in 59 patients (59%), of whom 30 were male and 29 were female. In 11 of these patients, RCES was bilateral. MGD was observed in every etiological group (Table 1). Seventy-five percent of the patients with spontaneous RCES also presented with MGD.

Affected epithelium was most frequently found in the lower part of the cornea (68.4% of all cases) (Fig. 2). Differences were observed when data were analyzed in terms of location and causal factor. The traumatic group and the group of unknown origin had the lower part of the cornea affected in more than 60% of cases, whereas the EBMD, PRK, and LASIK groups presented a more varied location, affecting any area, and occasionally being widespread over the entire corneal surface (Fig. 4).

## DISCUSSION

RCES is a relatively common disorder affecting the structures that attach the epithelium to its basement



**FIGURE 2.** Chart used to record the location of the affected epithelium. Six possible locations were defined: upper, central, lower, nasal (N), temporal (T), and widespread. More than one location was possible in any case. The numbers indicate the mean number of eyes and the corresponding percentage of cases.

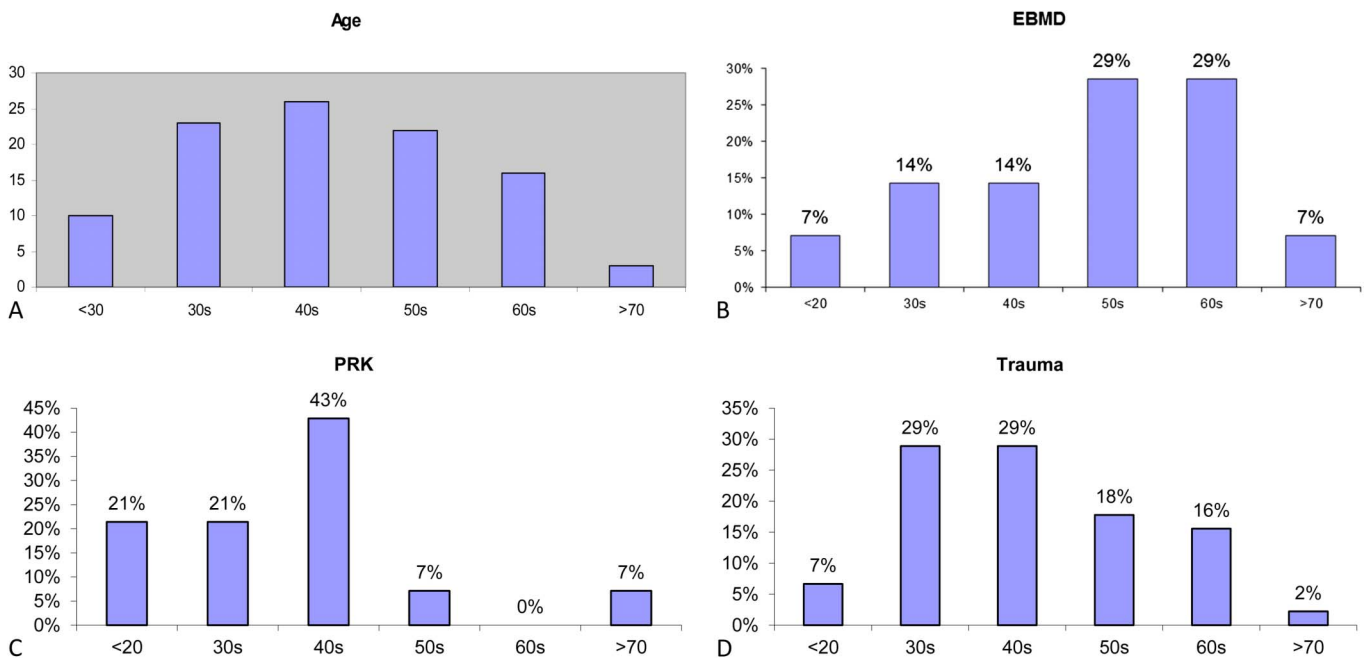
membrane and the anterior stroma.<sup>3,8</sup> This instability of the epithelium is the cause of the eye discomfort and of the recurrent erosions. It has been reported to occur at all ages and with the same incidence in both sexes, and it is most frequently associated with previous ocular trauma and with dystrophy of the basement membrane (EBMD).<sup>4</sup>

Our series of 100 patients coincides in age and sex with that reported previously (54% men and 46% women; mean

age, 44.5 years; and range, 15–85 years).<sup>3</sup> It is noteworthy that despite the ample age range, most patients were middle aged (70% were aged between 30 and 60 years). In addition, this apparently normal age distribution exhibited differences in terms of the cause of RCES. The most frequent cause in our series was trauma (45% of patients). These were minor traumas due to small objects causing epithelial erosions, which normally resolved within days. The most frequent traumatic object was the nail, especially those of children with their parents or caretakers. However, other reported traumatic objects included a sheet of paper or plastic, a nut, a toy soldier, a straw hat, or even the antenna of a shrimp. The resulting erosions did not leave corneal opacities, and interestingly, they did not seem to be correlated with the location of the epithelium affected by the disease.

Another common cause of RCES is EBMD (17.1% of patients). This percentage is somewhat lower than that reported in other series (Hykin et al,<sup>2</sup> 19.7% and Reidy et al,<sup>9</sup> 29%). This apparent discrepancy may be because we used very stringent criteria for EBMD. Frequently, the affected eye in RCES presents microcysts and alterations of the epithelium basement membrane. However, we only included patients in the EBMD group who presented these features in both eyes. We consider that alterations in the basement membrane of the affected eye can be a consequence of the pathology, which often presents repeated erosions, and thus, it is not clear whether these changes in the basement membrane are primary or a consequence of previous erosions.

It was surprising to find that previous PRK treatment of 20 eyes (17.1% of patients) was a frequent cause of RCES, that is, the same percentage as for EBMD. The association between keratorefractive surgery (PRK, LASIK, and Intra-LASIK) and RCES has already been reported in the



**FIGURE 3.** Etiology and age distribution. We observed how the Gaussian distribution of ages (A) is skewed toward older patients when the cause is EBMD (B) or toward younger patients when the etiology is PRK (C) or trauma (D).

**TABLE 1.** Causative Factor in 117 Eyes of 100 patients With RCES and Association With MGD

	No. Eyes (%)	No. Patients	Bilateral	MGD (%)
Trauma	46 (39.31)	45	1	28 (62.20)
EBMD	20 (17.09)	14	6	5 (35.70)
PRK	20 (17.09)	14	6	6 (42.82)
LASIK	9 (7.69)	7	2	5 (71.42)
Unknown	22 (18.80)	20	2	15 (75)

We observed a high prevalence of MGD in traumatic cases and in the group with unknown etiology.

literature.<sup>10–13</sup> Among these techniques, in our study, PRK is more frequently associated with RCES. This difference could in principle be due to a sampling bias, for example, in a clinic in which a larger number of surgeries are performed through PRK than through LASIK. However, LASIK is more frequently performed than PRK in our setting. On the basis of our findings, PRK treatment should be considered as a risk factor for RCES. This is somewhat more paradoxical when we consider that PRK in its phototherapeutic keratectomy (PTK) variant has been reported to be one of the treatments with the best outcome for the management of RCES. Treatment through PTK or the recently reported alcohol debridement technique<sup>14</sup> is based on the finding that the induction of a new process of epithelial repair can create new binding structures that bind firmly to the stroma.<sup>15</sup> However, according to the present data, the creation of a new stromal bed can also be the triggering cause of RCES. Thus, the same process may be both the cause and the treatment, and this paradox cannot yet be explained on the basis of our current understanding of the pathophysiology of this disorder. It could be of interest to know how alcohol debridement, laser technique, or mechanical scraping of the epithelium may favor or prevent RCES after PRK. In our series of patients, most of the PRK patients had their epithelium removed by 20% alcohol, but still in some cases, the epithelium was removed by scraping.

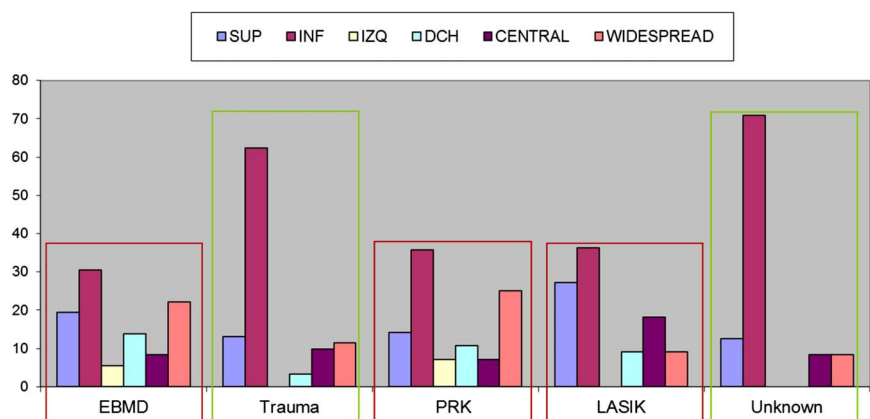
There were also 22 eyes (20% of patients) in our series for which no specific cause could be identified. These patients did not report any history of trauma despite our directed anamnesis. We did not find any signs of EBMD or of

previous surgery, which could have triggered the symptoms. Neither did we find any association between RCES and diabetes, a known risk factor for this disorder.

In contrast, a high incidence of MGD was found in our sample. The increased levels of matrix metalloproteinases reported in MGD have been postulated to be one of the causal agents, or at least an agent that favors the structural changes in the basement membrane of patients with RCES.<sup>16,17</sup> We carefully examined for the presence of MGD in each case because of the importance it has in the management of the disease. Sixty percent of our patients presented moderate-to-severe MGD, which required treatment. This percentage is apparently high, but it is difficult to compare with a healthy population because of the scarcity of prevalence studies, in part due to the variability with which MGD presents itself.<sup>18</sup> Recently, a prevalence of 30% has been reported in a healthy population and in a study conducted in a population in Spain, 45% of patients with dry eye were reported to have MGD.<sup>19</sup> Thus, our finding of a prevalence of 60% could be interpreted as being clearly above the norm and would support the association between MGD and RCES, which is frequently observed in the clinical setting. Nevertheless, we consider that more population studies of MGD and its relationship with the various ocular surface pathologies are necessary. It is noteworthy that in our series, the presence of MGD rises to 75% in the “unknown” group of patients, whereas it decreases to almost 35% among patients with EBMD.

On considering the age of our patients in terms of causal groups, we observed clear differences in the distribution of ages among the distinct groups. Thus, we found that patients whose cause of RCES was keratorefractive surgery were younger than average and much younger than patients diagnosed with EBMD. The difference between PRK and EBMD is illustrative because 85% of patients with PRK as the cause of RCES were younger than 50 years, whereas 64% of the EBMD group were older than 50 years (Fig. 3). This difference can be explained by the mean age of patients subjected to this surgery and to the mean age of appearance of EBMD. EBMD can appear from 30 years of age onward, especially in women, but it is more frequent from 50 years onward. Patients whose cause was traumatic were also slightly younger than the mean age of all cases. In this

**FIGURE 4.** Location of the affected epithelium depending on etiology. We observed 2 different patterns: PRK, LASIK, and EBMD patients presented a much more scattered location. In contrast, in the trauma group and in the group with unknown etiology, the location of the lesion was much more concentrated in the inferior part of the cornea. DCH, right; INF, lower; IZQ, left; SUP, upper.



way, the normal distribution of age for our series of cases, which is consistent with what has previously been reported for this pathology, can be divided into groups of patients, who are older or younger, as a function of the cause of the RCES (Fig. 3).

Regarding the location of the lesions, our series corroborates previous reports,<sup>2,9</sup> with the inferior paracentral cornea being the most frequently affected zone (68.4% cases, 50.4% as the only affected zone). According to both our data and those of others, there is a predominance of cases in this specific zone of the cornea, yet the reasons for this remain elusive. It should be remembered that this is precisely the zone in which the tear film first breaks in healthy patients when tear film break-up time is measured.<sup>20</sup> The second most frequently affected location, which often passes unnoticed on examination, is the upper cornea, the zone that is normally covered by the upper eyelid. In our series, 21.4% of cases presented affected epithelium in this location. This is the same frequency found for cases in which the lesion is widespread. What is different about this zone with respect to the rest is its permanent contact with the upper eyelid margin. It is possible that this area is more affected by the aggression from MGD, such as, for example, increased levels of matrix metalloproteinases.<sup>17</sup> Both the upper and lower zones of the cornea are those which are most affected in severe MGD. Curiously, it is precisely in these zones in which epithelial hypertrophy or infectious keratitis are present in severe MGD.<sup>20</sup> Contact of the rest of the cornea with the eyelid in a continuous manner only occurs during the night, thus coinciding with the worsening of patient symptoms. The temporal or nasal zones were less affected, representing 9% of cases (Fig. 2).

On analyzing the location of lesions as a function of the cause of the pathology, we also found revealing differences. Thus, although the most frequent location in all cases was the lower corneal zone, the degree of its predominance differs according to the cause. In the group of patients with RCES caused by trauma, the inferior location appears in 63% of cases, in contrast to the EBMD group, in which it is affected in only 31% of cases. In the EBMD group, the affected location is more widespread, in keeping with what is frequently observed in clinical practice. The epithelial zones that are affected in EBMD are much more variable.

In addition, we observed 2 patterns of distribution of the affected epithelium. One consists of the clear predominance of the lower location (more than 60% of cases present with lesions in the lower zone). This distribution pattern is found with the group for which we could not find a cause for the RCES. In these cases, the lower location rises to 70.8% of all cases. The other distribution pattern consists of a more variable location, in which the percentages are shared more among the different possibilities. This is the “EBMD-type” pattern that was found in the groups whose attributed cause is refractive surgery, both PRK and LASIK (Fig. 4). We consider it likely that these 2 patterns may reflect different physiopathologies of the disease. It is also possible that a large proportion of the cases of unknown origin may be due to ocular trauma that had been forgotten or went unnoticed.

In this study, we have described the different patterns of location of RCES according to its etiology. We have also found that refractive surgery in its PRK and LASIK forms may trigger RCES, despite the fact that PRK is also a treatment of choice for this pathology. Finally, we report a correlation between RCES and MGD, which should be taken into account during the clinical management of this pathology. Further research to investigate the mechanisms by means of which MGD can favor RCES is also warranted.

## REFERENCES

- Hansen E. Om den intermitterende keratitis vesicularis neuralgica af traumatisk opindelse. *Hospitalis-Tidende*. 1872;51:201–203.
- Hykin PG, Foss AE, Pavesio C, et al. The natural history and management of recurrent corneal erosion: a prospective randomised trial. *Eye (Lond)*. 1994;8:35–40.
- Reeves SW, Kang PC, Zlogar DF, et al. Recurrent corneal erosion syndrome: a study of 364 episodes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010;9:1–2.
- Letko E, Foster CS. Recurrent erosion syndrome. In: Foster CS, Azar DT, Dohlman CH, eds. *The Cornea*. Philadelphia, PA: LWW; 2005:657–661.
- Brown N, Bron A. Recurrent erosion of the cornea. *Br J Ophthalmol*. 1976;60:84–96.
- Das S, Seitz B. Recurrent corneal erosion syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2008;53:3–15.
- Watson SL, Barker NH. Interventions for recurrent corneal erosions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;17:CD001861.
- Chen YT, Huang CW, Huang FC, et al. The cleavage plane of corneal epithelial adhesion complex in traumatic recurrent corneal erosion. *Mol Vis*. 2006;12:196–204.
- Reidy JJ, Paulus MP, Gona S. Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment. *Cornea*. 2000;19:767–771.
- Puk DE, Probst LE, Holland EJ. Recurrent erosion after photorefractive keratectomy. *Cornea*. 1996;15:541–542.
- Hovanesian JA, Shah SS, Maloney RK. Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:577–584.
- Ti SE, Tan DT. Recurrent corneal erosion after laser in situ keratomileusis. *Cornea*. 2001;20:156–158.
- Kremer I. Recurrent corneal erosion following uneventful IntraLASIK treated by phototherapeutic keratectomy. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(suppl 7):S120–S125.
- Dua HS, Lagnado R, Raj D, et al. Alcohol delamination of the corneal epithelium: an alternative in the management of recurrent corneal erosions. *Ophthalmology*. 2006;113:404–411.
- Szentmáry N, Seitz B, Langenbucher A, et al. Histologic and ultrastructural changes in corneas with granular and macular dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Cornea*. 2006;25:257–263.
- Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC, et al. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1alpha concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:2506–2512.
- Garrana RM, Zieske JD, Assouline M, et al. Matrix metalloproteinases in epithelia from human recurrent corneal erosion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:1266–1270.
- Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1994–2005.
- Viso E, Gude F, Rodriguez-Ares MT. The association of meibomian gland dysfunction and other common ocular diseases with dry eye: a population-based study in Spain. *Cornea*. 2011;30:1–6.
- Sweeney DF, Millar TJ, Raju SR. Tear film stability: a review. *Exp Eye Res*. 2013 117;28–38. doi:10.1016/j.exer.2013.08.010.



# Optical Coherence Tomography Findings in Recurrent Corneal Erosion Syndrome

Elío Díez-Feijóo, MD,\* and Juan A. Durán, MD, PhD†

AU2

**Purpose:** To report the findings of optical coherence tomography (OCT) in the cornea of patients with recurrent corneal erosion syndrome (RCES).

**Methods:** Ten normal subjects and 25 patients with RCES were recruited for the study. Ten patients with RCES suffered from an acute episode of pain and 15 patients complained of typical chronic symptoms of RCES. All eyes were scanned with anterior segment 5 line raster acquisition protocol of the Cirrus HD-OCT platform (Zeiss). The etiology of RCES was investigated and treatment was provided following a standard clinical protocol. Scans were obtained at different stages of the pathology and each patient was followed-up after treatment.

**Results:** Tear film, epithelium, basement membrane, Bowman layer, stroma, and Descemet–endothelium complex were identified by OCT in all normal corneas. The same structures were identified in nonaffected areas of RCES corneas. The findings of OCT from patients suffering from acute RCES are as follows: anterior stromal hyperreflectivity (100%), epithelial edema (100%), and irregular breaks in the epithelium (90%). Undetected epithelial basement membrane (100%), intraepithelial basement membrane (60%), intraepithelial inclusions (60%), and anterior stromal hyperreflectivity (40%) were seen in patients with chronic RCES. These findings correlated well with the clinical symptoms and with previously described histological reports of RCES.

**Conclusions:** Corneal OCT can be useful to study and manage RCES. Specific OCT findings may clarify etiology, confirm a suspected diagnosis, and give advice on the decision to treat patients.

**Key Words:** recurrent corneal erosion syndrome, optical coherence tomography

(*Cornea* 2014;00:1–6)

Recurrent corneal erosion syndrome (RCES) is a relatively common disorder that is associated with intense ocular pain and chronic discomfort that usually arise upon awaking and improves during the day. The clinical presentation and causes of this syndrome are well known, but its physiopathology remains unclear and optimal treatment of these patients is an open issue.<sup>1</sup> Symptoms are known to arise from insufficient attachment of the epithelium to the underlying stroma through the structures of epithelial basement membrane.<sup>2</sup> This condition leads to the so-called “morning symptoms” and may be complicated by spontaneous corneal epithelial erosions. These acute epithelial erosions are frequently seen in emergency clinics. However, in between episodes, it is not uncommon that these patients are misdiagnosed, because the patient can be asymptomatic on examination.

Over the past decade, technologically, there has been outstanding development in optical coherence tomography (OCT) in obtaining images of the macula and optic nerve.<sup>3,4</sup> More recently developed OCT equipments allow the application of this technology to study the anterior segment of the eye.<sup>5</sup> They provide us with a new manner of observing the angle of the anterior chamber and also help in studying corneal opacities,<sup>6</sup> but it proved to be insufficient to clearly distinguish the different layers of the cornea, thereby limiting its application to corneal pathology. Nevertheless, recent improvements in image capturing equipment and image analysis software provide increasingly more information, thereby widening the application of this technology to studies of the cornea. The first high-resolution images were obtained with prototypes to demonstrate its capacity to provide useful information in diagnosing certain corneal diseases.<sup>7</sup> In particular, the epithelium and its binding to the stroma, where the main changes of RCES are located, can now be better observed using commercially available devices.

In this study, we describe our results of the OCT images of the cornea of healthy subjects and patients with RCES. These findings allow for better understanding of the physiopathology of this syndrome, contribute to clinical diagnosis, and improve the management of these patients.

## METHODS

Ten healthy subjects (20 eyes) and 25 patients with unilateral RCES were included in this study, which was conducted at the cornea and ocular surface unit of the Instituto de Oftalmología (Bilbao, Spain). Healthy subjects included 5 woman (50%) and 5 men (50%), with a mean age of 52.6 years (range, 32–80 years). These subjects did not report any

Received for publication July 8, 2014; revision received October 30, 2014; accepted November 2, 2014. Published online ahead of print XX XX, XXXX.

AU3 From the \*Instituto Clínico-Quirúrgico de Oftalmología, Bilbao, Spain; and †Instituto Clínico-Quirúrgico de Oftalmología, Spain Basque Country University, Bilbao, Spain.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

AU4 Reprints: Elío Díez-Feijóo, MD, Instituto Clínico-Quirúrgico de Oftalmología, Bilbao, Spain C/Virgen de Begoña 34, Bilbao 48006, Spain (e-mail: eliodiezfeijoo@gmail.com).

Copyright © 2014 by Lippincott Williams & Wilkins

symptoms of ocular discomfort, or had they undergone surgery. Slit-lamp examination revealed no pathological findings in the cornea or ocular surface. Patients with RCES included 13 woman (52%) and 12 men (48%), and their mean age was 53.4 years (range, 36–79 years). The present study did not alter in any case the standard protocol that is applied for the management of this disorder. Approval was obtained from internal institutional ethics committee.

Of the 25 patients with RCES, 10 were studied during the acute phase of the syndrome and 15 during the intercrisis period. The former were derived from our emergency service and each patient was subjected to anamnesis, to identify the causal agent (previous episodes, treatments, surgery, etc), and slit-lamp examination of both eyes. In these cases, treatment included a bandage contact lens, together with an antibiotic and corticoid eye drops, 4 times a day (Tobradex; Alcon, Fortworth, TX). The 15 patients seen during the intercrisis period presented typical symptoms (morning pain, chronic discomfort), and in all cases we found typical changes under slit lamp (map-dot-fingerprint and/or black zones with fluorescein staining).

We obtained images of healthy and diseased corneas using anterior segment 5 line raster image acquisition software of HD-OCT Cirrus platform (Zeiss, Jena, Germany). The line length is 3 mm and is composed of 4096 A-scans with better resolution of 5 μm in axial tissue. Resolution decreases when we move out from the central cornea and this fact is a study limitation when we try to study lesions on the periphery of the cornea. Resolution in this area may be increased by asking the patient to displace his eyes to obtain a perpendicular scan. Although we obtained images from various zones of the cornea of all examined subjects, we focused specifically on areas that presented biomicroscopic signs [erosion, epithelial basement membrane dystrophy (EBMD), black dots].

For acute cases, follow-up was performed maintaining the contact lens in place. Examination was completed with slit-lamp photography using white light and cobalt blue light following fluorescein staining, for correlation with OCT findings. Finally, we compared biomicroscopic findings and OCT images.

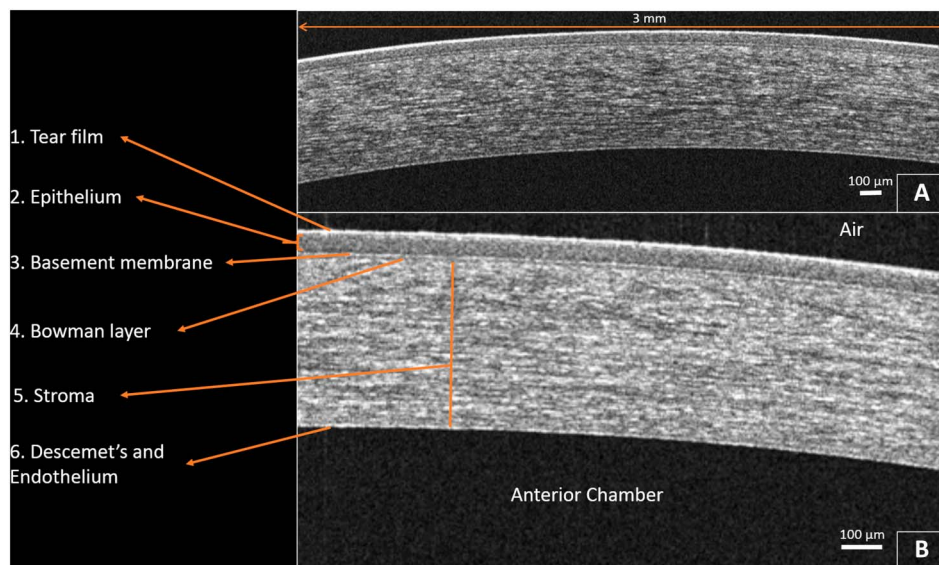
## RESULTS

### Normal Corneas

An OCT image of a normal cornea is illustrated in Figure 1. Similar images were obtained from all patients. In particular, we could clearly distinguish a number of structures in all images of the cornea of healthy subjects. The layers that we now describe are numbered from top to bottom in the image and from exterior to interior in the cornea: tear film, corneal epithelium, basement membrane, Bowman layer, stroma, and Descemet membrane–endothelium complex. The tear film can be observed as a hyperreflective line; this is the most reflective structure of the normal cornea. Corneal epithelium is seen as a poorly reflecting layer. Between the epithelium and stroma, a medium-to-high reflective line can be observed, which coincides topographically with the structures of the basement membrane; the hyporeflexive line from which the stroma begins coincides with Bowman layer. In normal corneas, the stroma is observed as a homogeneous structure throughout its extension. The last visible structure in the image is a line that is more reflective than the stroma, corresponding with Descemet membrane–endothelium complex.

### OCT Findings in Acute RCES

Epidemiological data and the cause attributed to patients with RCES included in this study are presented in Table 1. During the acute period of RCES, architecture of the wound may be seen. In some cases, multiple irregular breaks in the epithelium and epithelial defects with the edges of the epithelium usually rounded are seen (Fig. 2A). In most of cases, a separation between the epithelium and Bowman layer can be observed. During the acute phase of the disease, in all cases, no basement membrane could be distinguish in the affected areas, whereas this membrane was clearly apparent in the zones of healthy cornea in all subjects. The Bowman layer is



**FIGURE 1.** A, Complete image obtained by OCT of a normal cornea from a healthy subject at the center of the cornea. B, Amplified section of a normal cornea and layers that can be discriminated.



**TABLE 1.** Sex and Age Distribution of Patients and Attributed Causes of RCES

Patients	n	Mean Age, yr	Range, yr
Total	25	53.3	78–36
Men	13	49.6	67–36
Women	12	57.6	78–36

Causes of RCES	n	%	Acute, n (%)	Chronic, n (%)
Trauma	10	40	5 (50)	5 (50)
EBMD	8	32	3 (38)	5 (62)
Unknown	6	24	2 (33)	4 (67)
LASIK	1	4	0	1 (100)

LASIK, laser in situ keratomileusis.

normally visible in the center of the erosion and epithelial defects are covered by the tear film. Throughout the follow-up of the acute phase, the relationship between the epithelium, tear film, and therapeutic contact lens can be assessed (Fig. 3A). In the case of reepithelialization under a contact lens, we were able to obtain very novel images that allowed us to follow the process in detail, as can be seen in Figure 3B (corresponding to the same patient 4 days later).

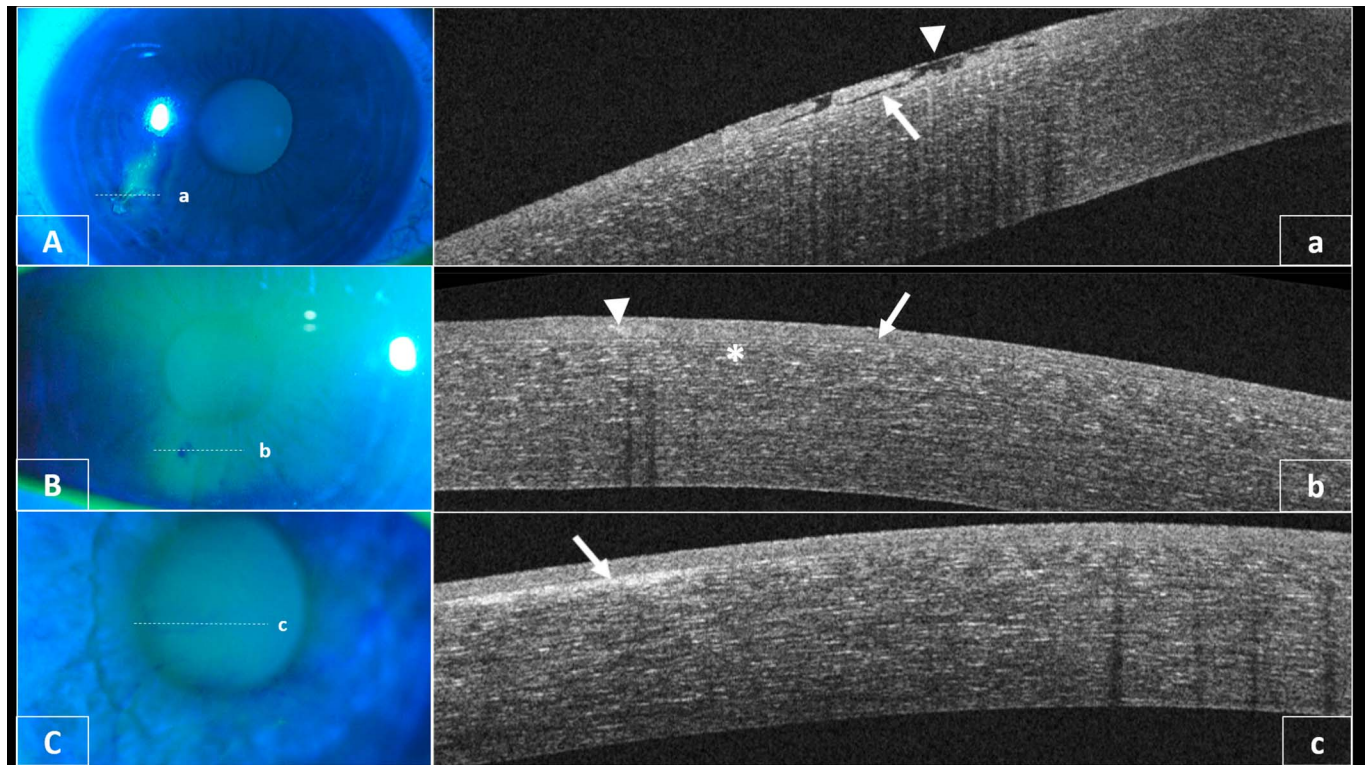
FIG 3

### OCT Findings in Chronic RCES

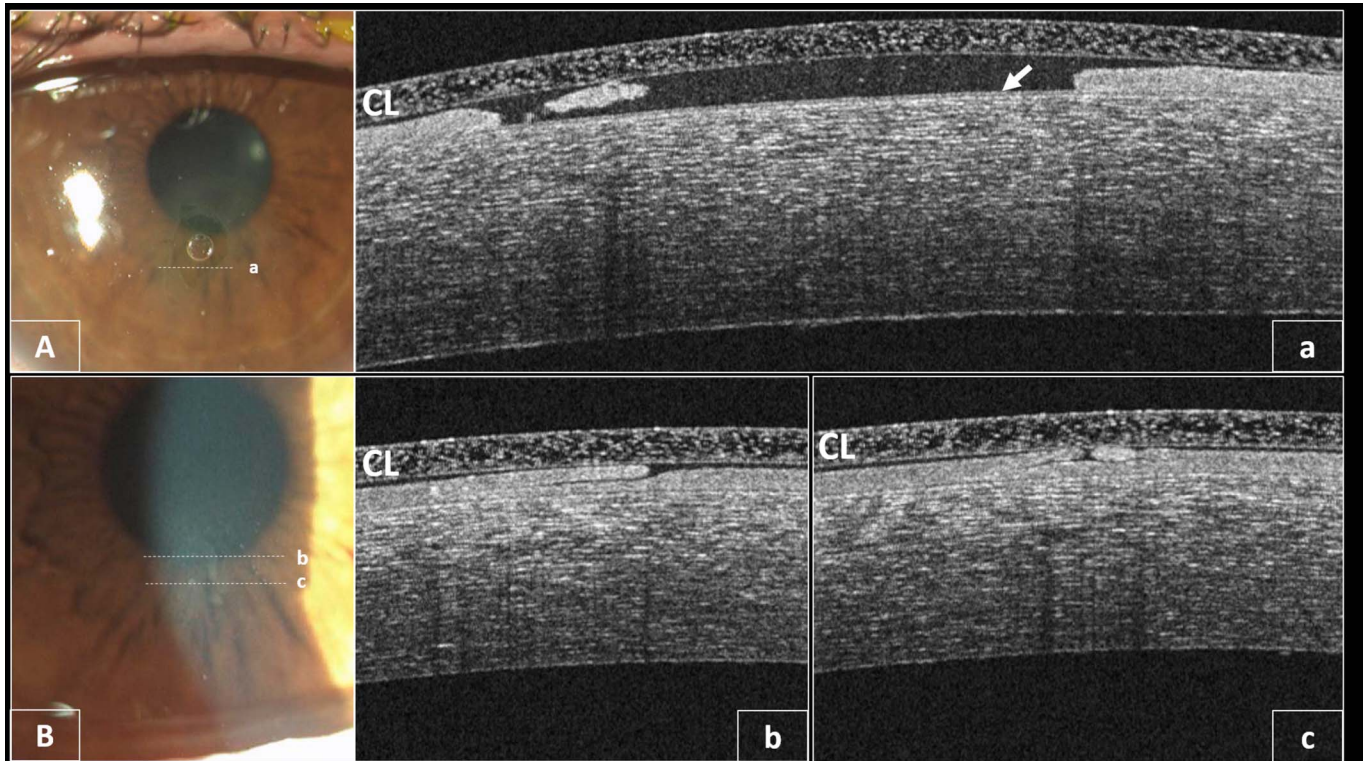
In the second group of patients included in this study, who presented with chronic symptoms, a number of characteristic signs were apparent in OCT images, such as changes in the basement membrane: absence of basement membrane, folding of basement membrane, intraepithelial basement membrane, and localized swelling of the epithelium (Figs. 2, 4). These findings coincided with black spots seen under slit-lamp examination after fluorescein staining. Moreover, in these cases, there is also coincidence with typical clinical signs, which have recently been reviewed by the present authors in a recent article.<sup>8</sup> Changes in epithelium were observed. These included microbreaks, focal edemas, and intraepithelial inclusions with high reflectivity. At the level of the anterior stroma, we also observed anomalous increase in reflectivity in many cases (Fig. 2C).

### DISCUSSION

RCES is a common disorder affecting the structures that attach the epithelium to its basement membrane and anterior stroma.<sup>2,9</sup> The enhanced resolution of OCT equipment for the anterior segment allows a more in-depth observation of these structures, providing an in vivo histology, in much the same way it is used for the retina.



**FIGURE 2.** Photograph and OCT from 3 patients with RCES. A, Patient with acute RCES with irregular epithelial breaks covered by the tear film (arrow head). A space between epithelium and stroma can be seen at the site of the lesion (arrow), showing the lack of adherence of the epithelium. B, Chronic patient with RCES with intraepithelial hyperreflective inclusions (arrowhead), distorted or absent hyperreflective line at basement membrane level (asterisk), and normal hyperreflective complex in some areas (arrow). C, Chronic patient with RCES with hyperreflectivity seen in the anterior stroma (arrow) below affected epithelium as observed on the slit-lamp photograph. No scarring or haze was observed in the patient but the epithelial lesion is seen on the photograph.



**FIGURE 3.** Photograph and OCT images of an acute epithelial erosion treated with a bandage contact lens. Notice that OCT images were taken with the contact lens in place (CL). A, Completed epithelial erosion covered by the contact lens and air bubble beneath the contact lens. Hyporeflective line corresponding to Bowman layer can be seen at the center of the wound (arrow). B, Images of the same patient taken 4 days after placing the contact lens. Architecture of the epithelial suture can be observed. Epithelial sliding between 2 epithelial sheets, one over the other (a) and meeting of 2 epithelial sheets (b). OCT images (a and b) show only the suture of the wound.

### OCT of Normal Cornea

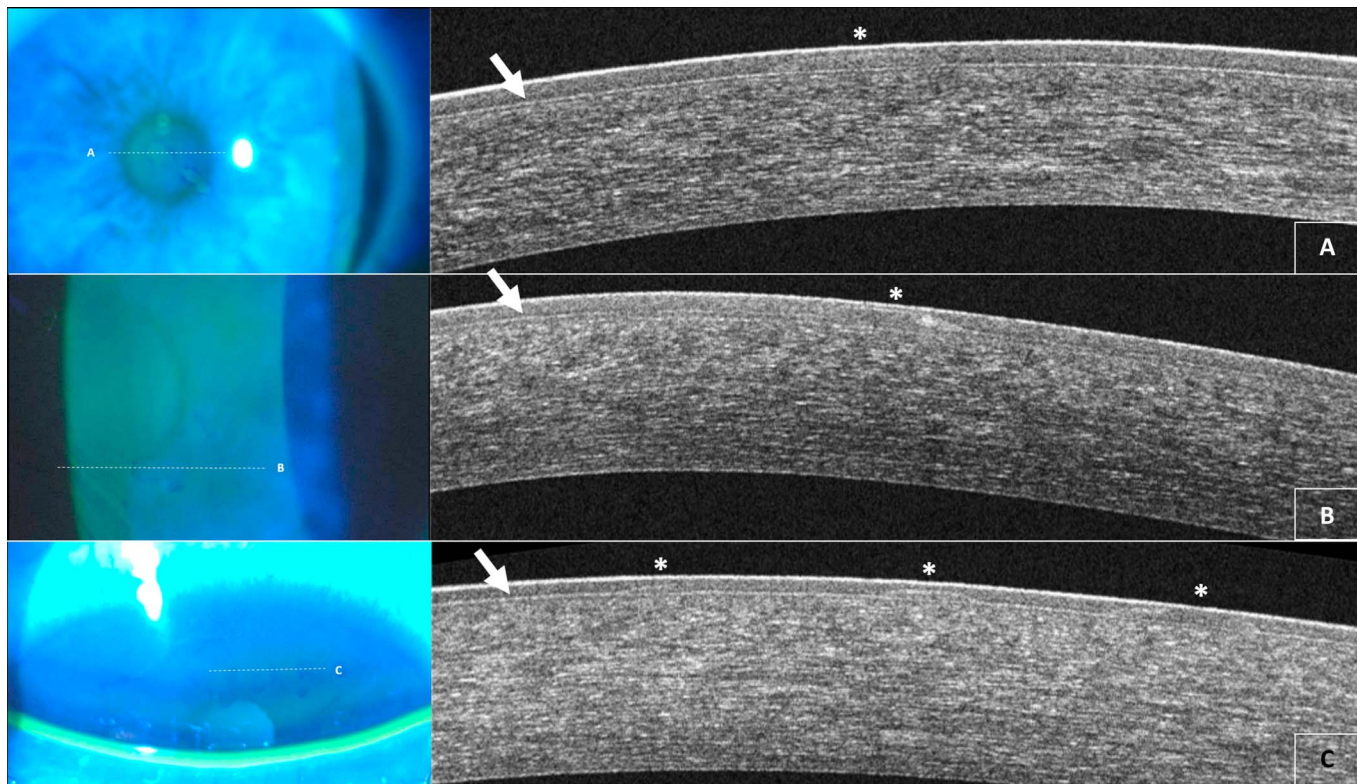
In this study, we first aimed at describing how the epithelium binds to the stroma in normal corneas. Using OCT, Schmolz et al<sup>10</sup> obtained measurements from the epithelium and Bowman layer of 9 patients. However, studies on basement membrane continue to be scarce and for this reason we decided to measure the basement membrane in healthy controls (20 eyes from 10 patients). In all these controls, we observed, in the topographic location of the basement membrane, a clearly discernible line with moderate reflectivity that was clearly distinguishable from the tissue that was immediately above and below it. Immediately below this line is another line that is 12- to 14- $\mu\text{m}$  thick (obtained by the caliper included in the Cirrus OCT program). This line was less reflective than the basement membrane and was identified as Bowman layer. This finding coincides with the classical description of the histology of normal cornea.<sup>11</sup> Bowman layer has recently been studied using OCT in patients who underwent refractive surgery.<sup>12</sup> In the images of normal corneas obtained in this study, and in previously published reports, doubts may reasonably arise about whether the identification of these 2 structures is precise. In addition, as we claim here, the hyperreflective line forms part of the basement membrane and not of Bowman layer. This question can be solved on the basis of 2 factors: the appearance of

intraepithelial hyperreflective basement membrane in cases of dystrophy of the basement membrane (Fig. 4) and the observation of hyporeflective Bowman layer in the center of the epithelial wound (Fig. 3A, arrow). Both these signs are

We hypothesize that the basement membrane is hyperreflective because it is composed of different types of collagen (types IV and VII collagen), which are in turn different from those that are most abundant in the rest of the stroma (type I collagen). The structure of the epithelial basement membrane has been reviewed by Torricelli et al.<sup>13</sup> The clear identification of this line of basement membrane is a sign of normality of this structure and this allows its analysis in pathological situations.

### OCT of RCES Corneas

In the acute phase of the disease, we were able to describe the 2 types of typical clinical presentations using OCT: detachment of wide areas of the epithelium that produce folds and intense pain, and epithelial erosion. In both cases, absence of basement membrane line, epithelial edema, and irregular breaks in the epithelium covered with tear, could be observed. In some cases, we observed intraepithelial inclusions with hyperreflective material. All these



**FIGURE 4.** Photograph and OCT images of 3 patients with RCES with slit lamp signs of EBMD (A, B, and C). In all 3 cases, we can distinguish between normal basement membrane (arrows) and abnormal complex with an intraepithelial hyperreflective line (asterisks). Notice the correlation between the photograph and OCT image. Patient A also had visual symptoms due to the lesion being in the center of the pupil. Image of patient C was captured in high resolution asking the patient to look down.

signs are presented in Figures 2, 3. Absence of basement membrane and intraepithelial edema were reported by Goldman et al<sup>14</sup> in 1969. These findings were subsequently corroborated and extended by other studies mainly during the 1970s.<sup>14–17</sup> The findings that we describe here in vivo corroborate these original claims and open up the possibility of monitoring the entire recovery process in a noninvasive manner. In the acute phase of the disease, OCT can reveal novel information about wound healing and reformation of basement membrane. In the present study, OCT provided images of epithelial wound healing under a contact lens; it can be clearly seen how an epithelial front slides over an already formed epithelial layer that covers the center of the wound (Fig. 3B). During the healing of these epithelial erosions and in particular, in the presence of dystrophy of the basement membrane, basement membrane ingrowth has been reported with the presence of extra sheets, both in normal and intraepithelial location.<sup>15</sup> In our images, it can be seen how the space between the 2 layers of the epithelium could be a place in which an anomalous basement membrane may form. We hypothesize that this may occur more easily in irregular wounds with multiple breaks and with wound edges that are completely motile, being unattached to the stroma. These conditions are found in RCES and can be observed in the case illustrated in Figure 2A.

OCT can also provide clinically relevant information in patients with chronic symptoms. In these cases, we found 2

clearly distinguishable signs with clinical significance. First, changes at the level of basement membrane, and second, anterior stromal hyperreflectivity. The former is found in patients with EBMD and correlates with the black spot seen after fluorescein staining. OCT marks the localization of the affected epithelium and can delimit the affected area. This sign is observed by backfolding of the basement membrane, intraepithelial inclusions of anomalous basement membrane that may be seen in 3 different patients in Figure 4. Description of patients with EBMD by OCT was reported previously by Vajzovic et al<sup>18</sup> using an ultrahigh-resolution OCT prototype.

As shown in Figure 4, it can perfectly distinguish the zones of healthy epithelium from the abnormal epithelium, matching with the fluorescein staining of the tear film. The presence of intraepithelial basement membrane in EBMD and RCES was very thoroughly characterized in a series of histological studies during the 1970s.<sup>16,19</sup> The second important sign is anterior stromal hyperreflectivity, which could be due to scarring or haze in the cornea but none of our patients presented any of those signs. Inflammation can also be seen in OCT as increased reflectance of the affected tissues and the value of this finding have already been expounded by other authors.<sup>20</sup> This increase in the cellularity of anterior stroma is what leads to an increase in the reflectance of this tissue in the zone, and OCT image is thus a good way to monitor corneal inflammation. The inflammatory reaction is also necessary for

wound healing, as it accompanies the entire process of wound closure.<sup>21</sup> Inflammation has been previously described in histological studies from corneas with RCES.<sup>14,16</sup> We have found anterior stromal hyperreflectivity during the intercrisis period in patients with occasional symptoms of RCES. This sign is localized in all cases at the sites identified by slit lamp as being problematic (Fig. 2C). In many cases, the sign of subepithelial inflammation is accompanied by epithelial edema. Identification of these signs by OCT correlates well with the presence of symptoms. As a consequence, an epithelium presenting this sign and/or alterations in the basement membrane is likely to have a more fragile adherence and a higher risk of erosion. It will be interesting in the near future to define in detail the specific signs of risk, to be able to treat these patients more efficiently.

The purpose of this study was to present the different findings obtained with OCT in corneas with RCES. We believe that this type of clinical examination is useful for optimal management of this disorder. The possibility of studying in vivo of patients with RCES will allow us to address with greater precision questions about the physiopathology of this syndrome and the efficacy of its different therapeutic approaches.

## REFERENCES

1. Das S, Seitz B. Recurrent corneal erosion syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2008;53:3–15.
2. Goldman JN, Dohlman CH, Kravitt BA. The basement membrane of the human cornea in recurrent epithelial erosion syndrome. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1969;73:471–481.
3. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995;102:217–229.
4. Arevalo JF, Lasave AF, Arias JD, et al. Clinical applications of optical coherence tomography in the posterior pole: the 2011 José Manuel Espino Lecture—Part II. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:2181–2206.
5. Ramos JL, Li Y, Huang D. Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography—a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37:81–89.
6. Rodrigues EB, Johanson M, Penha FM. Anterior segment tomography with the cirrus optical coherence tomography. *J Ophthalmol*. 2012;2012:806989. doi: 10.1155/2012/806989.
7. Shousa MA, Karp CL, Perez VL, et al. Diagnosis and management of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia using ultra high-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011;118:1531–1537.
8. Diez-Feijóo E, Grau AE, Abusleme EI, et al. Clinical presentation and causes of recurrent corneal erosion syndrome: review of 100 patients. *Cornea*. 2014;33:571–575.
9. Reeves SW, Kang PC, Zlogar DF, et al. Recurrent corneal erosion syndrome: a study of 364 episodes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010;9:1–2.
10. Schmoll T, Unterhuber A, Kolbitsch C, et al. Precise thickness measurements of Bowman's layer, epithelium, and tear film. *Optom Vis Sci*. 2012;89:795–802.
11. Nishida T, Saika S. Cornea and sclera: anatomy and physiology. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea Fundamentals, Diagnosis and Management*. Maryland Heights, MO: Mosby; 2011: 3–24.
12. Yao P, Zhao J, Li M, et al. Microdistortions in Bowman's layer following femtosecond laser small incision lenticule extraction observed by fourier-domain OCT. *J Refract Surg*. 2013;6:1–7.
13. Torricelli AA, Singh V, Santiago MR, et al. The corneal epithelial basement membrane: structure, function and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:6390–6400.
14. Tripathi RC, Bron AJ. Ultrastructural study of nontraumatic recurrent corneal erosion. *Br J Ophthalmol*. 1972;56:73–85.
15. Fogle JA, Kenyon KR, Stark WJ, et al. Defective epithelial adhesion in anterior corneal dystrophies. *Am J Ophthalmol*. 1975;79:925–940.
16. Kenyon KR. Recurrent corneal erosion: pathogenesis and therapy. *Int Ophthalmol Clin*. 1979;19:169–195.
17. Aitken DA, Beirouty ZA, Lee WR. Ultrastructural study of the corneal epithelium in the recurrent erosion syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:282–289.
18. Vajzovic LM, Karp CL, Haft P, et al. Ultra high-resolution anterior segment optical coherence tomography in the evaluation of anterior corneal dystrophies and degenerations. *Ophthalmology*. 2011;118:1291–1296.
19. Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman's layer and stroma. *Surv Ophthalmol*. 1978;23:71–122.
20. Mantopoulos D, Cruzat A, Hamrah P. In vivo imaging of corneal inflammation: new tools for clinical practice and research. *Semin Ophthalmol*. 2010;25:178–185.
21. Wilson SE, Mohan RR, Mohan RR, et al. The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma and inflammatory cells. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20:625–637.

AU6

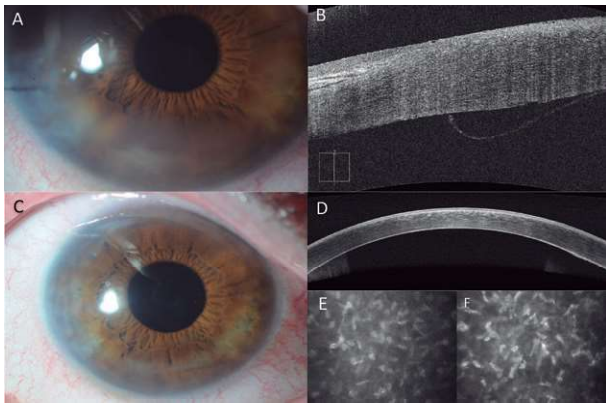


Fig. 12: DMEK. Biomicroscopía de 2 pacientes intervenidos de DMEK. A) BMC en la que se aprecia un área de edema corneal en el sector corneal inferior debido a una dehiscencia parcial del injerto. B) Detalle de imagen de OCT-SA del paciente anterior en el que se aprecia una dislocación parcial del injerto de DMEK orientado de forma correcta y pequeñas bullas epiteliales secundarias al edema. C) Paciente intervenido de DMEK en el que se aprecia una correcta adhesión del injerto y buena transparencia corneal. D) OCT-SA del paciente anterior en el que se aprecia la correcta adhesión del endotelio. E y F) MCIV del estroma posterior y anterior a las 48 horas de la cirugía que muestra características normales con un leve incremento de reflectividad de la matriz extracelular debido al edema subclínico.

5. Møller-Pedersen T, Vogel M, Li HF, Petrol WM, Cavanagh HD, Jester JV. Quantification of stromal thinning epithelial thickness, and corneal haze after photorefractive keratectomy using in vivo confocal microscopy. *Ophthalmology* 1997; 104: 360-368.
6. Burgin E, Ghirlando A, Gambato C, Midena E. Central corneal thickness: z-ring corneal confocal microscopy versus ultrasound pachymetry. *Cornea* 2007; 26: 303-307.
7. Menucci R, Favuzza E, Tartaro R, Busin M, Virgili G. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty in

Fuchs' corneal dystrophy: anterior segment optical coherence tomography and in vivo confocal analysis. *BMC Ophthalmology* 2015; 15: 19.

8. Ozgurhan EB, Kara N, Yildirim A, Bozkurt E, Uslu H, Demirok A. Evaluation of corneal microstructure in keratoconus: a confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol* 2013; 156: 885-893.
9. Bitirgen G, Ozkagnici A, Bozkurt B, Malik RA. In vivo corneal confocal microscopic analysis in patients with keratoconus. *Int J Ophthalmol* 2015; 8: 534-539.
10. Sandali O, El Sanharawi M, Temstet C, Hamiche T, Galan A, Ghouali W, Goemaere I, Basli E, Borderie V, Laroche L. Fourier-domain optical coherence tomography imaging in keratoconus: a corneal structural classification. *Ophthalmology* 2013; 120: 2403-2412.
11. Chiou AG, Kaufman SC, Beuerman RW, Ohta T, Soliman H, Kaufman HE. Confocal microscopy in cornea guttata and Fuchs' endothelial dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1999; 83(2): 185-189.
12. Kaufman SC, Musch DC, Belin MW, Cohen EJ, Meisler DM, Reinhard WJ. Confocal Microscopy: a report of the American academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2004; 111: 396-406.
13. Pang A, Mohamed-Noriega K, Chan A, Mehta J. Confocal microscopic findings in deep anterior lamellar keratoplasty performed after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. *Clinical Ophthalmology* 2014; 8: 234-249.
14. Kobayashi A, Mawatari Y, Yokogawa H, Sugiyama K. In vivo laser confocal microscopy after Descemet's stripping with automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 977-985.
15. Ham L, van der Wees, Melles GR. Causes of primary failure in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 639-644.
16. Saad A, sabatier P, Gatinel D. Graft orientation, Optical Coherence Tomography, and Endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2013; 120: 871
17. Kobayashi A, Yokogawa H, Yamazaki N, Masaki T, Sugiyama K. In vivo laser confocal microscopy after Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2013; 120: 923-930.

## 4.2 ALTERACIONES DE LA MEMBRANA BASAL DE LA CÓRNEA

### E. Díez Feijóo, J. A. Durán de la Colina

Las alteraciones de la membrana basal del epitelio corneal son una serie de patologías relativamente frecuentes en urgencias, por presentarse de forma aguda en la forma de erosión recidivante. A menudo plantean dificultades en su tratamiento para prevenir nuevos episodios. Conocemos bien su presentación clínica y sus causas más frecuentes pero su fisiopatología nos sigue siendo desconocida y su tratamiento definitivo es un tema de discusión habitual en las reuniones y publicaciones sobre superficie ocular (1).

La descripción del síndrome de erosión corneal recidivante (SECR) fue realizada por primera vez por Hansen en 1872 con el nombre de *neuralgia corneal vesicular* haciendo referencia a las zonas de epitelio despegado que son aparentes en los momentos agudos de la enfermedad (2). Toda la sintomatología de este síndrome sucede por deficiencias o anomalías en los complejos que unen epitelio y estroma lo que produce que el epitelio corneal no se encuentre firmemente adherido en algunas zonas. Como consecuencia de

esto se producen deslizamientos de epitelio, bullas epiteliales y laceraciones espontáneas (3). Esta unión entre epitelio y estroma es lo que vamos a poder observar por primera vez en nuestra consulta gracias a la tecnología OCT cómo si viéramos un corte histológico de la córnea. Las causas principales de la enfermedad es el antecedente traumático en forma de erosión o incisión lineal del epitelio corneal que cura inicialmente de forma normal y la distrofia de membrana basal del epitelio (4). La correcta identificación de la causa subyacente y la localización de la lesión son claves para el diagnóstico y de nuevo la OCT nos servirá para ambas cosas como veremos a continuación.

**DIAGNÓSTICO Y SIGNOS CLÍNICOS EN LA OCT-SA EN EROSIÓN CORNEAL RECIDIVANTE**

Los siguientes hallazgos en la OCT de pacientes con SECR han sido publicados recientemente (5). En la figura 1 vemos el complejo de unión epitelio estroma cómo se observa en pacientes sanos.

**Fase aguda**

Durante la fase aguda de la erosión epitelial (figs. 2 y 3) se puede observar un engrosamiento del epitelio en la zona afectada acompañado de un aumento de la reflectividad del estroma anterior. En ocasiones se pueden observar múltiples roturas irregulares del epitelio, defectos epiteliales, los bordes del epitelio suelen ser redondeados y en muchos casos se observa una separación entre el epitelio y la membrana de Bowman. En todos los casos observados durante la fase aguda de la enfermedad no es posible distinguir la membrana basal del epitelio en las zonas afectadas. La membrana de Bowman es normalmente visible en el lecho de la erosión.

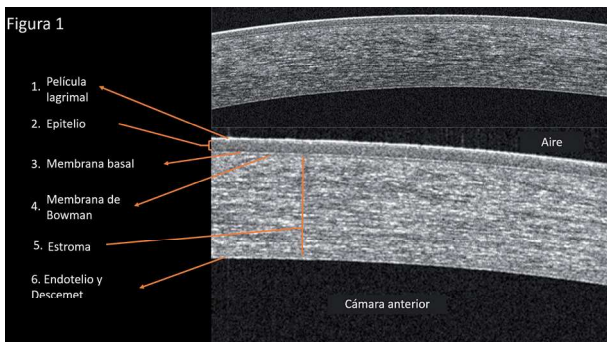


Fig. 1: Imagen de OCT en córnea central de paciente sano y ampliación con las distintas capas de la córnea que se pueden discriminar mediante OCT.

La ausencia de membrana basal y el edema intraepitelial fueron descritos en el año 1969 por Goldman et al. Estos hallazgos fueron posteriormente ratificados y ampliados por otros estudios durante la década de los 70 (6,7). Los hallazgos ahora descritos in vivo y mediante OCT no hacen más que confirmar estos hallazgos y la posibilidad de monitorizar todo el proceso de forma no invasiva lo que puede ayudar al estudio tanto de esta enfermedad cómo de cualquier proceso de cicatrización corneal. En la fase aguda de la enfermedad la OCT puede tener un valor sobre todo en el estudio la cicatrización y la formación de membrana basal en estos casos. Destacamos las imágenes realizadas de la cicatrización epitelial bajo lente de contacto donde se puede observar claramente como un frente de epitelio se desliza por una lámina ya formada de epitelio que cubre el le-

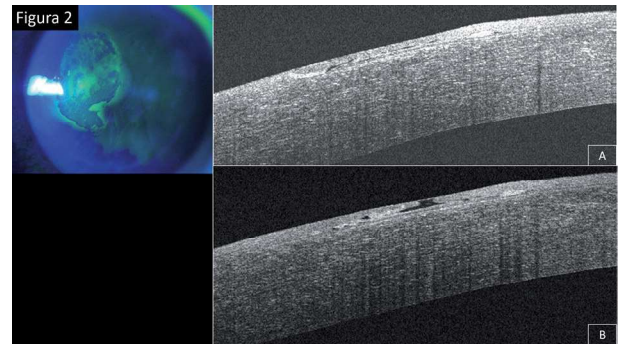


Fig. 2: Fotografía en lámpara de hendidura y distintos cortes de OCT en un paciente en fase aguda de SECR. Se observa con detalle la arquitectura de la lesión epitelial donde destacan las superposiciones de epitelio edematoso y despegado sobre zonas de epitelio adherido con líquido entre ellas.

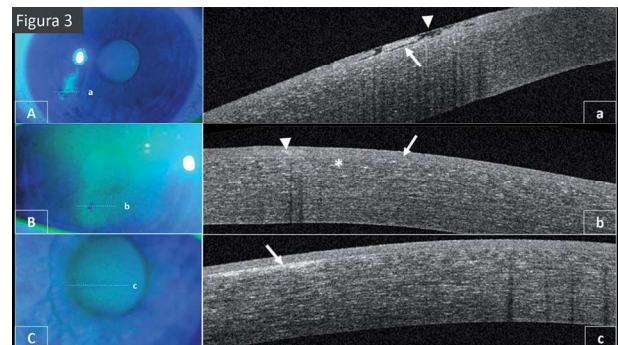


Fig. 3: Fotografía en lámpara de hendidura e imagen de OCT de tres pacientes con SECR. A: Paciente en fase aguda con roturas irregulares de epitelio cubiertas por la película lagrimal (punta de flecha). B: Paciente con SECR sintomática pero en período intercrisis. Se observan inclusiones intraepiteliales hiperreflectantes (punta de flecha); y zonas de ausencia de membrana basal (asterisco) intercaladas con zonas de normalidad (flecha).

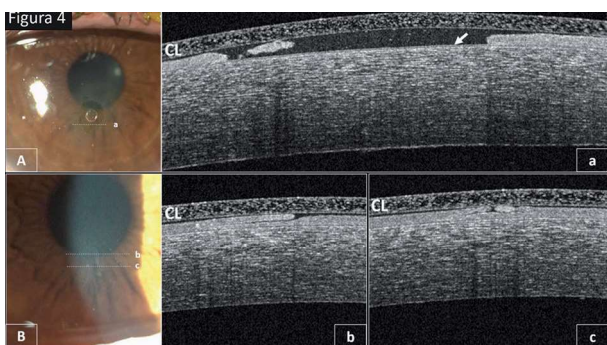


Fig. 4: Evolución de la epitelización bajo lente de contacto en un paciente con SECR. A Se puede observar la línea hiporeflectante que marca la membrana de Bowman (flecha) en el lecho de la herida epitelial. B Imágenes obtenidas 4 días después en los que se observa con detalle la sutura epitelial y su arquitectura. Nótese que en b dos sabanas epiteliales se superponen.

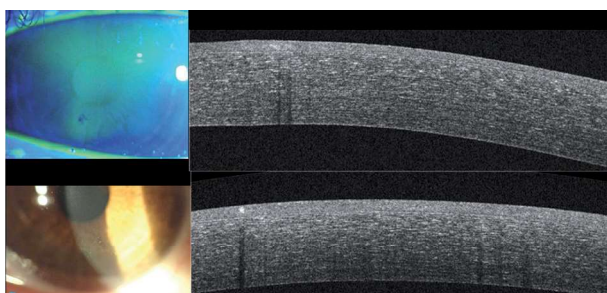


Fig. 5: Paciente con SECR sintomático en período intercrisis que presenta los siguientes signos en la imagen de OCT: ausencia de membrana basal, engrosamiento epitelial e inclusiones intraepiteliales hiperreflectantes.

cho de la herida (fig. 4). En la resolución de estas erosiones epiteliales y en especial en presencia de distrofia de membrana basal del epitelio se ha descrito desdoblamiento de la membrana basal (7). En la imagen se puede observar como el espacio entre las dos láminas de epitelio pudiera ser un lugar donde apareciera una membrana basal anómala.

### Fase entre episodios

Durante el período entre erosiones, se han observado anomalías en la membrana basal del epitelio de los pacientes que refieren sintomatología leve. En estos pacientes al correlacionar exploración bajo lámpara de hendidura y OCT se han podido observar anomalías de la membrana basal del epitelio que son coincidentes con los signos clínicos típicos (figs. 5 y 6). También se han observado alteraciones en el epitelio: microroturas, edemas focales, inclusiones intraepiteliales de reflectividad alta y quistes intraepiteliales de baja reflectividad. A nivel de estroma anterior también

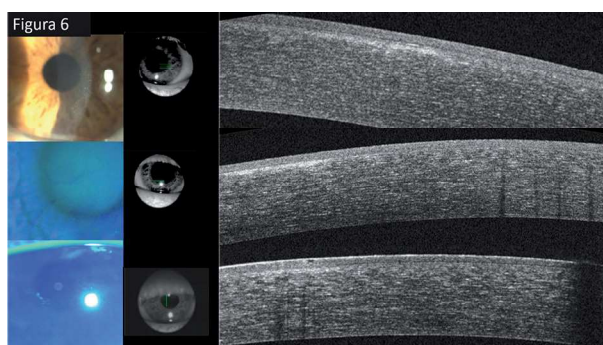


Fig. 6: Tres casos de pacientes con SECR sintomático y signo de hiperreflectividad en el estroma anterior.

se ha observado aumento anómalo de la reflectividad en algunos casos. Estos hallazgos se correlacionan con el riesgo de padecer una erosión epitelial aguda.

FASE AGUDA	PERÍODO INTERCRISIS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema epitelial.</li> <li>• Roturas epiteliales irregulares.</li> <li>• Aumento de reflectividad en el estroma anterior</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de membrana basal.</li> <li>• Membrana basal intraepitelial.</li> <li>• Inclusiones intraepiteliales hiperreflectantes</li> <li>• Aumento de reflectividad en el estroma anterior</li> </ul>

### MANEJO DEL PACIENTE CON ECR ENTRE EPISODIOS, UTILIDAD DE LA OCT

La OCT añade información clínicamente relevante en los pacientes con sintomatología crónica o en periodo intercrisis. En estos casos hemos observado dos signos claramente diferenciables y con significación clínica. El primero de ellos es la alteración de la membrana basal del epitelio tipo distrofia de membrana basal. Estos signos se encuentran en los pacientes con distrofia de la membrana basal epitelial (DMBE) y se correlacionan con la tinción de fluoresceína. Nos ayudan para confirmar la localización del epitelio afectado y pueden limitar el tratamiento en el caso de realizar micropunciones al área afectada. Lo que se observa mediante OCT es el desdoblamiento de la membrana basal con inclusiones intraepiteliales de membrana basal anómala (fig. 7) o verdaderas islas de epitelio con ausencia de membrana basal muy visible en la figura 9. La presencia de membrana basal intraepitelial en DMBE y en SECR fue muy bien descrita mediante diferentes estudios histológicos en la década de los 70 (8). Lo que podemos ver ahora por primera vez son imágenes in vivo de estas lesiones de una manera fácil, no invasiva y económica. Podremos además monitorizar el resultado de cualquier intervención que realicemos (micropunciones, PTK, desbridamiento...).

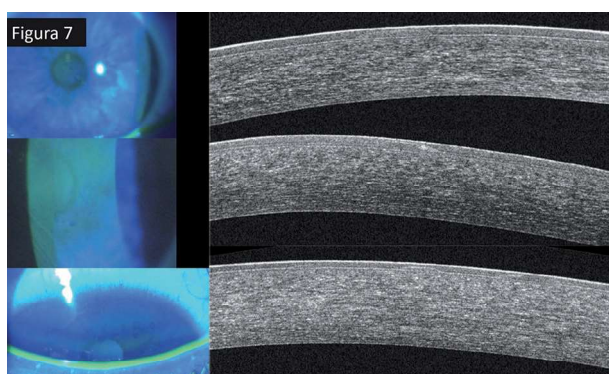


Fig. 7: Tres pacientes con distrofia de membrana basal donde se observa en las imágenes de OCT membrana basal intraepitelial.

El otro signo importante es la infiltración inflamatoria subepitelial. La inflamación subepitelial en SECR también ha sido descrita en la literatura mediante estudios histológicos (7,9). La inflamación se observa en la OCT a través de un aumento de la reflectividad de los tejidos inflamados de tal manera que podemos localizar y medir la inflamación en la córnea (10). En el caso específico de la córnea la inflamación se produce por quimiotaxis de células inflamatorias desde el limbo esclerocorneal. El aumento de la celularidad del estroma anterior es lo que provoca el aumento de la reflectividad en la OCT. Hemos observado reacción inflamatoria subepitelial en el período intercrisis de pacientes con síntomas ocasionales de SECR. La inflamación se localiza en todos los casos asociada a los lugares identificados como problemáticos en la lámpara de hendidura (figs. 6 y 8). En muchos casos el signo de inflamación subepitelial se acompaña de edema epitelial. La identificación de estos signos mediante OCT se correlaciona bien con el tener sintomatología y puede ayudarnos a decidir intensificar o modificar el tratamiento.

### TRATAMIENTOS DEL SECR Y OCT: CASOS CLÍNICOS

#### Desbridamientos epiteliales (mecánicos, con alcohol o con diamante)

La OCT nos será de utilidad para observar la arquitectura de la herida creada, seguir la epitelización con detalle y observar en qué estado quedan las estructuras de unión del epitelio. Es útil para conocer si se ha restablecido una membrana basal normal o si encontramos hallazgos patológicos o no se forma membrana alguna (fig. 9).

### Micropunciones

Se puede observar la profundidad y dirección de las micropunciones inmediatamente después del tratamiento. Hay un signo que aparece siempre que hacemos micropunciones por zonas con mala adherencia: burbujas subepiteliales de aire. La aparición de este signo reafirma la necesidad del tratamiento ya que confirma el deslizamiento epitelial en esa zona (figs. 10 y 11).

### PTK

Uno de los tratamientos con mayor efectividad y que podemos además utilizar cuando hay pequeños defectos refractivos. En este caso se realiza una abla-

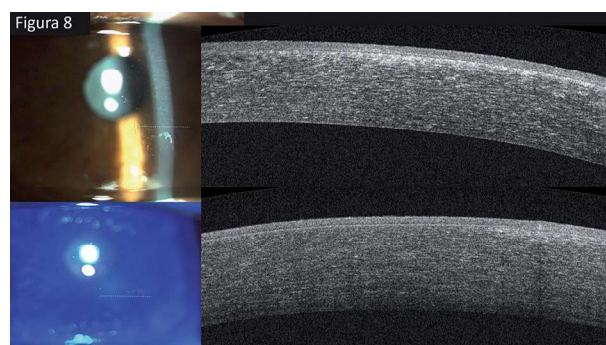


Fig. 8: Correlación entre lesión visible en lámpara de hendidura y signos de OCT en paciente con SECR sintomático.

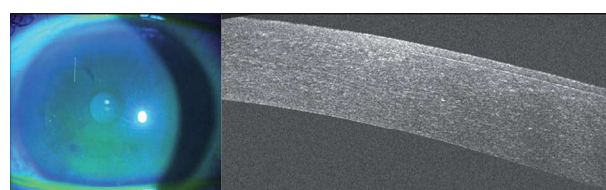


Fig. 9: Paciente con SECR tras la resolución de un episodio de erosión corneal. Obsérvese claramente como la membrana basal del epitelio no se ha restablecido en la zona de la erosión.

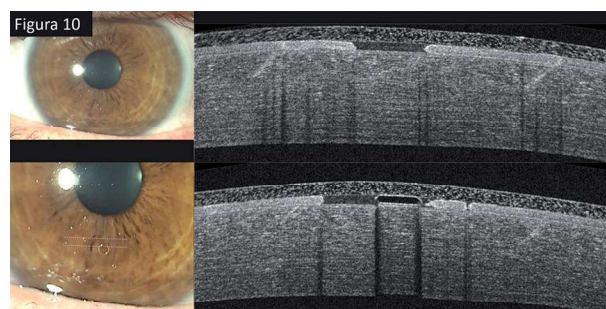


Fig. 10: Paciente tratado con desepitelización selectiva y micropunciones donde se observa la profundidad de la dirección y la profundidad de las mismas.



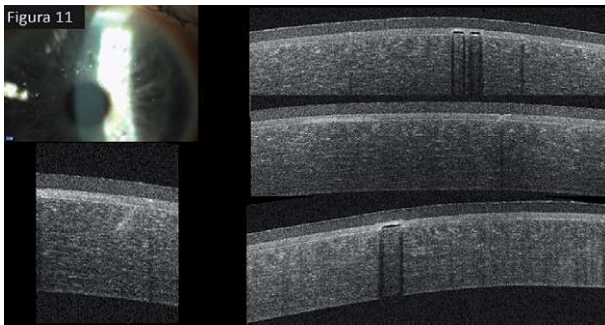


Fig. 11: Otro paciente tratado con micropunciones donde se pueden observar burbujas en el espacio subepitelial, lo que confirma que no existe adherencia entre epitelio y estroma.

ción más o menos limitada de la membrana de Bowman con lo que esta actuación es teóricamente más agresiva y más irreversible en cuanto a la manipulación que realizamos de las estructuras de la unión del epitelio y el estroma. La Bowman no se regenera. Algo que queda patente en las imágenes de OCT de los pacientes operados de PRK o PTK donde no se observa en ningún caso la línea de la membrana basal del epitelio por la pérdida de contraste con la membrana de Bowman (fig. 12).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Das S, Seitz B. Recurrent Corneal Erosion Syndrome. *Surv Ophthalmol* 2008; 53: 3-15.
2. Hansen E. Om den intermitterende keratitis vesicularis neuralgica af traumatisk opindelse. *Hospitalis-Tidende* 1872; 51: 201-3.
3. Goldman JN, Dohlman CH, Kravitt BA. The basement membrane of the human cornea in recurrent epithelial erosion syndrome. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1969; 73: 471-81.

## 4.4. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LOS ABSCESOS CORNEALES

*S. López-Plandolit Antolín, P. Fernández Avellaneda, J. M. Pérez Ruiz, R. Adrados Calleja*

### ESTADO ACTUAL DE LA APLICACIÓN DE LA OCT SA EN LOS ABSCESOS CORNEALES

La aplicación de la OCT-SA en la evaluación de los abscesos corneales aún se encuentra en fase de desarrollo y, si bien ya nos ofrece numerosas ventajas y aportaciones, también presenta ciertas limitaciones, como podemos ver en la tabla 1.

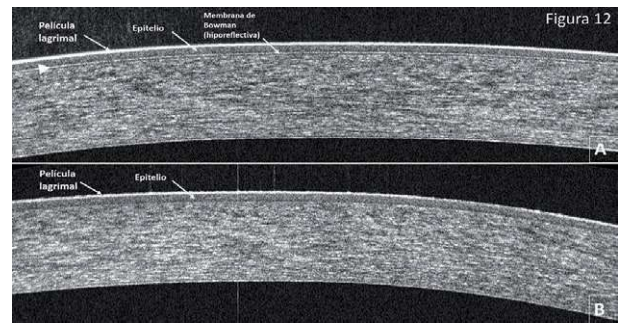


Fig. 12: A: Imagen de OCT preoperatoria de una córnea normal. Se observa claramente una línea hiperreflectante (arrow head) entre dos capas hiporeflectantes: epitelio y membrana de Bowman. B: Imagen de OCT postoperatoria del mismo paciente que la figura 14A al año de la cirugía. En este caso no se observa la línea hiperreflectante entre epitelio y Bowman, tampoco se puede distinguir la membrana de Bowman.

4. Diez-Feijóo E, Grau AE, Abusleme EI, et al. Clinical presentation and causes of recurrent corneal erosion syndrome: review of 100 patients. *Cornea*. 2014; 33: 571-5.
5. Diez-Feijóo E, Durán JA. Optical coherence tomography findings in recurrent corneal erosion syndrome. *Cornea* 2015; 34: 290-5.
6. Tripathi RC, Bron AJ. Ultrastructural study of nontraumatic recurrent corneal erosion. *Br J Ophthalmol* 1972; 56: 73-85.
7. Fogle JA, Kenyon KR, Stark WJ, et al. Defective epithelial adhesion in anterior corneal dystrophies. *Am J Ophthalmol* 1975; 79: 925-40.
8. Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal Dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman's Layer and Stroma. *Surv Ophthalmol* 1978; 23: 71-122.
9. Aitken DA, Beirouty ZA, Lee WR. Ultrastructural study of the corneal epithelium in the recurrent erosion syndrome. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 282-9.
10. Mantopoulos D, Cruzat A, Hamrah P. In Vivo Imaging of Corneal Inflammation: New Tools for Clinical Practice and Research. *Semin Ophthalmol*. 2010; 25: 178-85.

### Hiperreflectividad

El principal hallazgo tomográfico en el caso de los infiltrados corneales es la aparición de un área hiperreflectiva en el estroma. Sin embargo, la hiperreflectividad por sí sola no es un signo en absoluto específico, ya que tanto las infiltraciones inflamatorias y/o infecciosas como las cicatrices secundarias a las mis-

## INFORME COMISIÓN ÉTICA ICQO

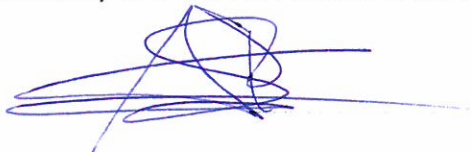
TÍTULO DEL PROYECTO: Anterior segment optical coherence tomography in patients diagnosed with acute or chronic recurrent corneal erosion syndrome.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Elío Díez-Feijóo

Reunida la Comisión Promotora del Comité de Ética Asistencial (CEA) del Instituto Clínico-Quirúrgico de Oftalmología (ICQO) el día 4 de noviembre de 2013, y tras evaluar el proyecto, se resuelve NO REMITIRLO a un comité ético de investigación clínica (CEIC) externo, por considerar que respeta los derechos de los pacientes y las normas éticas de investigación clínica vigentes.

*Assembled the Ethics Committee: Promotora del Comité Ético Asistencial (CEA) of the Instituto Clínico-Quirúrgico de Oftalmología (ICQO) on November 4, 2013 Institute of Ophthalmology (ICQO), and evaluated the project, resolved not to refer to an external clinical research ethics committee (CEIC), considering that it respects the rights of patients and the ethical standards of current clinical research.*

Bilbao, a 5 de noviembre de 2013.



 <b>ICQO</b> INSTITUTO CLÍNICO QUIRÚRGICO DE OFTALMOLOGIA	
-- 5 NOV. 2013	
ENTRADA	SALIDA
Nº _____	Nº _____

---

Ainhoa Bilbao  
(Secretaria de la Comisión Promotora del CEA del ICQO)