

Estudio morfológico y funcional del endotelio corneal tras la cirugía de cataratas.

David Díaz Valle

Departamento de Oftalmología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
Madrid, 1995

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Estudio morfológico y funcional del endotelio corneal
tras la cirugía de cataratas.

TESIS DOCTORAL

David Díaz Valle

Madrid, 1995.

Doña M^a Rosa Vilas Díaz, Profesora titular y directora del departamento de Cirugía II (Especialidades Quirúrgicas), de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICA: que el trabajo de investigación presentado por don David Díaz Valle, titulado "Estudio morfológico y funcional del endotelio corneal tras la cirugía de cataratas" reúne todas y cada una de las condiciones exigibles para la obtención del Grado de Doctor.

Y para que conste lo firma en Madrid, a dieciseis de mayo de mil novecientos noventa y cinco.

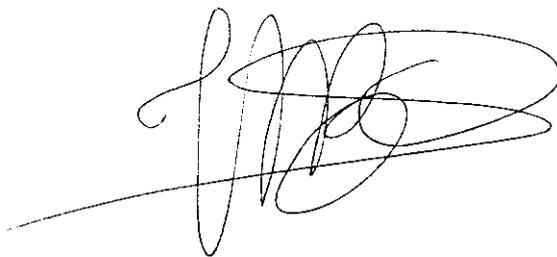
R. Vilas



Fdo. M^a R. Vilas Díaz.

Don José Manuel Benítez del Castillo Sánchez, Profesor Asociado de la
Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICA:que don David Díaz Valle ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a su tesis doctoral sobre: "Estudio morfológico y funcional del endotelio corneal tras la cirugía de cataratas". Revisado el presente trabajo, queda conforme con su presentación para ser juzgado, y para que conste, firmo el presente certificado en Madrid, a diecisiete de mayo de mil novecientos noventa y cinco.

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the left.

Fdo. J.M. Benítez del Castillo Sánchez.

A mis padres

A mis hermanas

A M^a José

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. J.M. Benítez del Castillo por su ayuda, su vocación científica e investigadora y su amistad.
- Al Prof. J. García Sánchez, maestro de generaciones de oftalmólogos, por su estímulo y sus consejos.
- A mis padres, David y Miguela, al resto de mi familia y a M^a José, por su constante apoyo y su paciencia.
- A los Dres. J. G^a. Gil de Bernabé y C. López Abad, y a todos los amigos y compañeros del departamento de Oftalmología del Hospital Universitario San Carlos, que de una forma u otra colaboraron en el desarrollo de esta tesis.
- A los Dres. Joaquín Navarro e Iñigo Angulo, por su ayuda y su amistad a lo largo de todo nuestro empeño común.

Indice

I.- INTRODUCCION

1.- EL ENDOTELIO CORNEAL

1.1.- EMBRIOLOGIA ENDOTELIAL.....	2
1.2.- MORFOLOGIA ENDOTELIAL.....	3
1.3.- FISILOGIA ENDOTELIAL.....	6
A) Función de barrera biológica.....	8
B) Función de bomba metabólica.....	10
1.4.- ENVEJECIMIENTO ENDOTELIAL.....	13
1.5.- REPARACION ENDOTELIAL.....	15
1.6.- ENDOTELIO CORNEAL Y CIRUGIA DE CATARATAS.....	18

2.- METODOS DE ESTUDIO ENDOTELIAL..... 22

2.1.- PAQUIMETRIA.....	23
2.2.- MICROSCOPIA ESPECULAR.....	26
A) Evolución histórica.....	26
B) Principios ópticos.....	28
2.3.- FLUOROFOTOMETRIA DEL SEGMENTO ANTERIOR.....	31
A) Introducción.....	31
B) Bases físicas de la fluorofotometría.....	32
a.- La fluoresceína.....	32
b.- El fluorofotómetro.....	34
c.- Fluorofotometría del segmento anterior.....	36
d.- Determinación de la permeabilidad del endotelio corneal.....	39

II.- JUSTIFICACION, HIPOTESIS DE TRABAJO

Y OBJETIVOS.....	42
------------------	----

III.- SUJETOS, MATERIAL Y METODOS.....	45
1.- SELECCION Y GRUPOS DE PACIENTES.....	46
2.- TECNICA QUIRURGICA.....	47
2.1.- Extracapsular.....	47
A) Capsulotomía en "abrelatas".....	48
B) Capsulotomía en "sonrisa".....	49
C) Capsulorrexis.....	50
2.2.- Facoemulsificación.....	51
3.- EXPERIENCIA QUIRURGICA.....	51
3.1.- Cirujano "experto".....	51
3.2.- Cirujano "novel".....	52
4.- EXPLORACION CLINICA.....	52
4.1.- Historia Clínica.....	52
4.2.- Paquimetría y cálculo de la profundidad de cámara anterior.....	53
4.3.- Fluorofotometría.....	53
A) El Fluorotron Master.....	53
B) El cabezal óptico.	55
C) El ordenador.....	57
D) La pantalla y la impresora.....	57
E) Características técnicas del aparato.....	58
F) El protocolo de Yablonski.....	59
G) Realización de la prueba.....	63

H) Rectas de regresión y obtención de la permeabilidad endotelial.....	65
4.4.- Microscopía especular.....	67
A) Densidad endotelial central.....	68
B) Area celular.	68
C) Coeficiente de variación.....	68
D) Porcentaje de hexagonalidad.....	69
E) Pérdida celular.....	69
5.- HOJAS DE PROTOCOLO.....	69
6.- TRATAMIENTO ESTADISTICO.....	70
IV.- RESULTADOS.....	71
1.- AGUDEZA VISUAL	72
1.1.- Preoperatoria.....	72
1.2.- Postoperatoria.....	72
2.- PRESION INTRAOCULAR.....	73
3.- PROFUNDIDAD DE CAMARA ANTERIOR.....	74
4.- SITUACION DEL IMPLANTE INTRAOCULAR.....	74
5.- ESPESOR CORNEAL CENTRAL	76
6.- ESTUDIO DE LA PERMEABILIDAD ENDOTELIAL.....	79
6.1.- Resultados preoperatorios.....	79

A) Permeabilidad endotelial y edad.....	80
B) Permeabilidad endotelial y otros parámetros preoperatorios.....	81
6.2.- Resultados postoperatorios.....	82
A) Permeabilidad endotelial postoperatoria.....	82
B) Factores intraoperatorios y postoperatorios.....	83
a.- Tiempo de cámara anterior abierta	84
b.- Tiempo de ultrasonidos	84
c.- Experiencia quirúrgica.....	85
d.- Técnica quirúrgica.....	86
e.- Experiencia y técnica quirúrgica.....	87
f.- Situación del implante.....	89
6.3.- Evolución en el tiempo de la permeabilidad endotelial postoperatoria.	
Relación entre los resultados preoperatorios y postoperatorios.....	90
7.- ESTUDIO DE LA MORFOLOGIA ENDOTELIAL.....	91
7.1.- Resultados preoperatorios.....	91
A) Densidad endotelial central.....	91
B) Area celular media.....	92
C) Porcentaje de hexagonalidad.....	93
D) Coeficiente de variación	93
7.2.- Resultados postoperatorios.....	94
A) Densidad endotelial central postoperatoria.....	94
a.- Tiempo de cámara anterior abierta	95
b.- Tiempo de ultrasonidos	95
c.- Experiencia quirúrgica.....	95
d.- Técnica quirúrgica.....	96
e.- Experiencia y técnica quirúrgica.....	96
f.- Situación del implante.....	97
B) Area celular postoperatoria.....	98

a.- Tiempo de cámara anterior abierta	99
b.- Tiempo de ultrasonidos	99
c.- Experiencia quirúrgica.....	99
d.- Técnica quirúrgica.....	100
e.- Experiencia y técnica quirúrgica.....	101
f.- Situación del implante.....	101
C) Porcentaje de hexagonalidad.....	102
a.- Tiempo de cámara anterior abierta	102
b.- Tiempo de ultrasonidos	102
c.- Experiencia quirúrgica.....	103
d.- Técnica quirúrgica.....	103
e.- Experiencia y técnica quirúrgica.....	104
f.- Situación del implante.....	104
D) Coeficiente de variación.....	105
a.- Tiempo de cámara anterior abierta	105
b.- Tiempo de ultrasonidos	105
c.- Experiencia quirúrgica.....	105
d.- Técnica quirúrgica.....	106
e.- Experiencia y técnica quirúrgica.....	106
f.- Situación del implante.....	107
E) Pérdida celular postoperatoria.....	107
a.- Tiempo de cámara anterior abierta	108
b.- Tiempo de ultrasonidos	108
c.- Experiencia quirúrgica.....	108
d.- Técnica quirúrgica.....	109
e.- Experiencia y técnica quirúrgica.....	110
f.- Situación del implante.....	112
7.3.- Relación entre los resultados preoperatorios y postoperatorios de los parámetros morfológicos endoteliales.....	112

7.4.- Interrelación entre los diferentes parámetros endoteliales preoperatorios y postoperatorios.....	115
A) Resultados preoperatorios.....	115
B) Resultados postoperatorios.....	116
8.- RELACION ENTRE PAQUIMETRÍA, PERMEABILIDAD Y MORFOLOGIA ENDOTELIAL.....	117
8.1.- Resultados preoperatorios.....	117
8.2.- Resultados postoperatorios.....	119
V. DISCUSION.....	122
1.- EL ENDOTELIO CORNEAL EN EL PERIODO PREOPERATORIO.....	123
1.1.- Paquimetría corneal como método aproximativo de estudio funcional.....	123
1.2.- La fluorofotometría como método de medida in vivo de la función de barrera endotelial.....	125
1.3.- Permeabilidad endotelial en sujetos sanos. Influencia de la edad.....	130
1.4.- Características morfológicas del endotelio corneal en la población normal..	131
1.5.- Evaluación morfo-funcional del endotelio corneal.....	136
2.- CAMBIOS ENDOTELIALES ASOCIADOS A LA CIRUGIA DE CATARATAS. MODIFICACIONES BIOMETRICAS Y PAQUIMETRICAS.....	139
2.1.- Espesor corneal y profundidad de cámara anterior postoperatorios.....	139
a) Espesor corneal.....	139

b) Profundidad de cámara anterior.....	141
2.2.- Alteración de la permeabilidad endotelial.....	143
a) Tiempo de cámara anterior abierta.....	146
b) Tiempo de ultrasonidos.....	146
c) Experiencia quirúrgica.....	147
d) Técnica quirúrgica.....	147
e) Técnica y experiencia quirúrgica.	148
f) Situación del implante.....	149
2.3.- Pérdida celular postoperatoria.	151
a) Tiempo de cámara anterior abierta.....	156
b) Tiempo de ultrasonidos.....	157
c) Experiencia quirúrgica.....	158
d) Técnica quirúrgica.....	158
e) Técnica y experiencia quirúrgica.....	160
f) Situación del implante.....	161
VI.- CONCLUSIONES.....	163
VII.- BIBLIOGRAFIA.....	165

I.- Introducción.

1. EL ENDOTELIO CORNEAL

1.1.-EMBRIOLOGIA ENDOTELIAL

El ojo y las estructuras periorbitales están formadas por células que derivan de cuatro tejidos embriológicamente distintos: ectodermo superficial, mesodermo, tubo y cresta neural. La cresta neural desempeña un papel fundamental en el desarrollo del globo ocular⁸⁶ (Johnson 1979). Se ha podido comprobar usando células marcadas radiactivamente en embriones de pollo que el endotelio corneal está formado por células derivadas de la cresta neural⁸⁵ (Johnson 1966).

El desarrollo corneal se inicia en los embriones de 7 a 9 mm de longitud, aproximadamente a los 39 días de gestación, en forma de dos hileras de células endoteliales que descansan sobre una membrana basal. Hacia la octava semana de gestación, células procedentes de la cresta neural adoptan una forma de monocapa o endotelio emigrando centralmente desde el anillo de la vesícula óptica. Células de origen similar formarán la superficie anterior del iris y la malla trabecular¹⁸³ (Wulle 1972).

Se han demostrado algunas influencias inductoras importantes sobre el proceso de formación del endotelio corneal y su función. Así, la eventual formación de esta monocapa parece estar determinada por inhibición de contacto con el cristalino, actuando la córnea primaria como substrato, de forma que la retirada de la vesícula cristaliniiana conduce a una pérdida del control de maduración resultando múltiples capas celulares en la superficie corneal posterior¹⁹² (Zinn 1970). Por otra parte, el gradual aumento de la transparencia corneal que ocurre sobre todo en la segunda mitad de la gestación depende en gran parte de una función tiroidea normal. Se ha demostrado que la tiroxina exógena acelera el desarrollo endotelial

y la deshidratación estromal²⁹ (Coulombre 1964).

Las uniones intercelulares empiezan a formarse cuando la monocapa está completa, siendo las primeras las uniones "gap". Esta formación se corresponde con el inicio de la secreción de humor acuoso y la maduración de las funciones de transporte y barrera del endotelio corneal¹⁸³ (Wulle 1972).

Hacia el cuarto mes de gestación, las células endoteliales comienzan a depositar el colágeno que formará la membrana de Descemet, adoptando primero un aspecto parcheado de material lamelar para formar posteriormente una capa completa. El colágeno continúa depositándose hasta el octavo mes en que la membrana de Descemet tiene un espesor de 3μ ¹⁸³ (Wulle 1972).

El origen neuroectodérmico del endotelio corneal podría ayudar a explicar los factores que gobiernan la respuesta endotelial a la lesión, de forma que en el hombre el endotelio lesionado no puede regenerarse, siendo el principal mecanismo reparativo la expansión celular¹⁸⁴ (Wulle 1974).

1.2.-MORFOLOGIA ENDOTELIAL

El endotelio es una monocapa celular de morfología hexagonal, regular, situada en la superficie corneal posterior y que se encuentra en contacto directo con el humor acuoso. Son células con citoplasma de aspecto cuboidal en sección transversal. El hexágono es probablemente la forma dominante, ya que al ser desde un punto de vista geométrico casi circular permite cubrir completamente el plano endotelial, manteniendo el perímetro celular total y el espacio intercelular de forma mínima¹³⁹ (Olsen 1979).

La célula endotelial humana típica mide 5μ de altura y $18-20 \mu$ de anchura, con un núcleo redondeado de 7μ de diámetro, estando la superficie posterior recubierta por un número variable de microvellosidades que se proyectan hacia la cámara anterior⁷⁶ (Hogan 1971).

El microscopio electrónico de barrido muestra cómo las células están separadas lateralmente por espacios de 30μ , que se reducen a 3μ en las uniones en hendidura ("uniones gap") hacia la cámara anterior¹⁰² (Kreutziger 1976). Existen, asimismo, uniones focales estrechas ("macula ocludens") que unen las células en el tercio apical, pero no existen uniones desmosómicas. Estos espacios intercelulares permiten el paso de pequeñas moléculas desde la cámara anterior⁶⁹ (Hirsh 1977) (fig. 1).

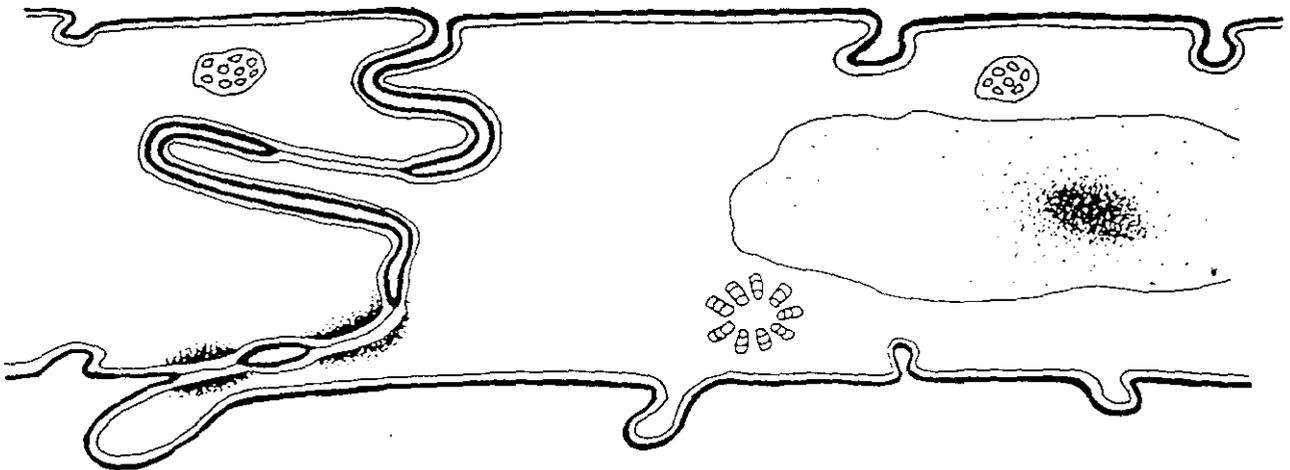


Fig.1.- Corte transversal de una célula endotelial.

La membrana celular anterior de las células endoteliales está en contacto directo con la membrana de Descemet y dado que no existen complejos de unión entre ambas, las células pueden ser separadas por trauma mecánico¹⁸⁰ (Waring 1974). Una banda circunferencial de

filamentos de actina localizada en la unión apical facilita el movimiento celular para cubrir los defectos endoteliales tras la lesión, también existe una matriz extracelular glicoproteica que contiene fibronectina y laminina⁶⁰ (Gospodarowicz 1979). Se ha detectado activador del plasminógeno en células endoteliales bovinas tras una lesión ocular, que podría funcionar como un sistema fibrinolítico que mantendría la circulación del humor acuoso disolviendo los coágulos de fibrina que afecten a la función endotelial⁸⁶ (Johnson 1979).

El citoplasma de las células endoteliales es rico en organelas, lo cual sugiere un transporte activo y una síntesis de proteínas importantes. Posee un gran número de mitocondrias, abundante retículo endoplásmico liso y rugoso y aparato de Golgi. Existe un paso de vesículas de pinocitosis desde la membrana celular posterior hacia las membranas lateral y anterior; y gránulos pigmentarios derivados de la fagocitosis de la melanina dispersada del estroma y epitelio pigmentario del iris⁹⁰ (Kampik 1982).

La morfología endotelial cambia con la edad. En los niños, las células están estrechamente agrupadas y el citoplasma es pequeño, adoptando un aspecto compacto y hexagonal regular. En individuos adultos de 40-50 años, se aprecia un aumento del pleomorfismo y una disminución de la densidad celular⁹² (Kaufman 1966) .

El estudio ultraestructural del endotelio corneal con microscopía electrónica de barrido analizado desde la cámara anterior revela que las células adoptan un patrón hexagonal con interdigitaciones entre ellas. El endotelio puede dividirse en cuatro zonas según los estudios realizados por Svedbergh¹⁷² (Svedbergh 1972) :

1) Zona I: ocupa la mayor parte de la superficie endotelial exceptuando la zona periférica de 1-1,2 mm. de anchura. Está constituida por células de tamaño uniforme, hexagonales, de superficie relativamente plana y límites de aspecto zigzagueante debido a las interdigitaciones de las membranas celulares. También se aprecian cilios de forma dispersa y localización central, aunque de menor tamaño que los de las zonas II y III. Su función no está

todavía bien definida.

2) Zona II: tiene una anchura de 500-1000 μ , presentando unos límites y superficies celulares análogos a la zona I. La mitad de las células tienen un cilio central con engrosamiento en su base.

3) Zona III: su extensión es de 50-150 μ . Las células presentan una superficie irregular, con aspecto adoquinado debido a la existencia de las verrugas de Hassall-Henle (excrecencias de la membrana de Descemet hacia la cámara anterior, cubiertas de células endoteliales). Estas verrugas están presentes con mayor frecuencia en edades avanzadas.

4) Zona IV: situada entre la zona III y la malla trabecular, ocupa una extensión de 50-100 μ , sin visualizarse verrugas de Hassall-Henle. Son células menos regulares que en las restantes zonas y los cilios son menos frecuentes que en la zona II.

1.3.-FISIOLOGIA ENDOTELIAL

La transparencia y el grosor corneal normal son mantenidos por el endotelio corneal a través de las funciones de barrera biológica y bomba metabólica endotelial activa^{25,125,177,187}(Carlson 1988, Mishima 1982, Tuft 1990 , Yee 1985).

El endotelio corneal se comporta como una membrana parcialmente permeable al movimiento de líquidos desde la cámara anterior hacia el estroma corneal²⁵ (Carlson 1988).

Existe un gradiente de presión derivado de la existencia de glucosaminoglicanos estromales que producen una presión de imbibición de 60 mm Hg, la cual tiende a llevar agua hacia el estroma corneal, explicando así la tendencia natural de la cornea a edematizarse⁶⁴ (Hedbys 1963). Para contrarrestar esta tendencia, existe una bomba metabólicamente activa en el endotelio corneal que extrae agua del estroma con consumo energético, manteniendo

así a la cornea en un estado relativamente deshidratado, con un contenido de agua estromal del 78 % y un grosor promedio de 0,52 mm²⁵ (Carlson 1988) (fig. 2).

Este proceso activo de mantenimiento de la deshidratación corneal está asistido por mecanismos pasivos. La evaporación puede aumentar la osmolaridad de la película lagrimal y sacar agua del estroma⁵⁷ (Goebbels 1991). En presencia de un endotelio intacto la presión intraocular (PIO) es capaz de comprimir el estroma forzando así la salida de agua¹¹⁶ (Maurice 1954). Mishima¹²⁴ en 1968 y Olsen¹⁴⁰ en 1980 apoyan la teoría de que el endotelio presenta una dualidad de comportamientos en relación con la PIO. Si el endotelio se encuentra intacto, una elevación de la PIO moderadamente mantenida en el tiempo, conllevaría una disminución del espesor corneal; sin embargo se apreciaría un aumento del espesor corneal en caso de estar el endotelio agudamente dañado. Una PIO excesivamente baja generaría un edema y engrosamiento estromal a causa de una pérdida del efecto compresivo.

Así pues, bajo condiciones fisiológicas, 6,7 $\mu\text{l/h/cm}^2$ de humor acuoso pasan continuamente a través del endotelio hacia el estroma corneal, aportando nutrientes como glucosa; y la misma cantidad es extraída del estroma por un mecanismo activo de bomba endotelial. Cualquier alteración de este equilibrio, ya sea por disminución de la función de bomba o por aumento de la permeabilidad endotelial conduce a una edematización y opacificación corneal¹⁷⁷(Tuft 1990).

Las fibrillas de colágeno del estroma forman una estructura reticular ordenada, de modo que la dispersión de la luz es eliminada por la interferencia mutua de cada fibrilla aislada. Mientras las fibrillas se mantengan regularmente ordenadas formando el retículo y con una separación entre sí menor que la longitud de onda de la luz, la cornea permanecerá transparente; en caso de ser mayor este espacio (como en el edema) no se produce interferencia, dispersándose entonces la luz¹²⁸ (Mishima 1961).

En la función endotelial podemos diferenciar dos aspectos: el de barrera biológica y el de bomba metabólica^{121,125} (Mayes 1978, Mishima 1982).

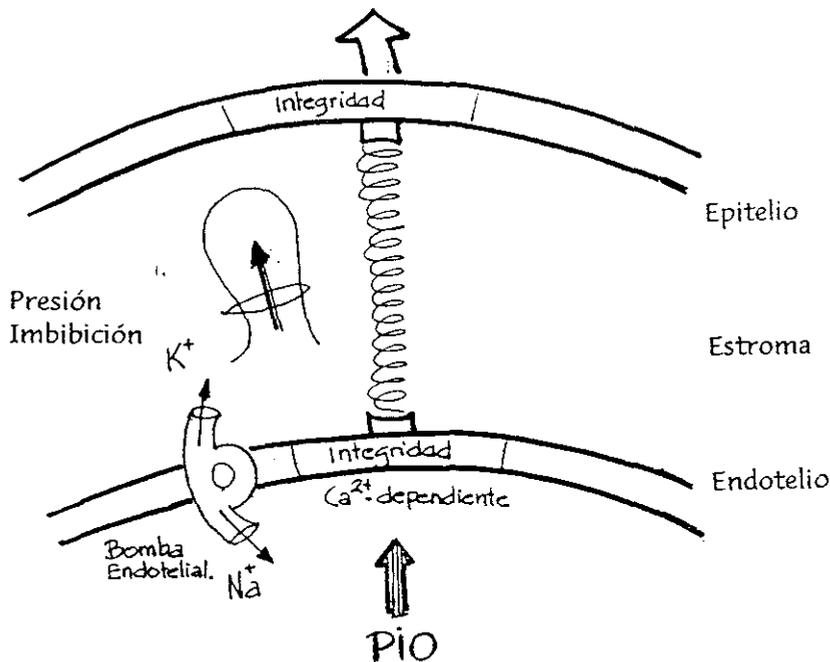


Fig.2.- Mecanismos de control de la hidratación corneal.

A) Función de barrera biológica.

La función de barrera se estima clínicamente midiendo la permeabilidad a la fluoresceína mediante la fluorofotometría^{25,117,145,177,185} (Carlson 1988, Maurice 1963, Ota 1974, Tuft 1990, Yablonski 1978), método objetivo y apropiado para estudios longitudinales que puede reflejar alteraciones en la función de barrera endotelial antes que la exploración clínica o incluso la microscopía especular puedan detectar cambios morfológicos¹⁷⁷ (Tuft 1990). El análisis de la función de barrera endotelial mediante fluorofotometría es uno de los objetivos de este estudio.

La permeabilidad endotelial a los solutos es función del tamaño molecular de las sustancias, lo cual indica que los solutos atraviesan el endotelio por simple difusión a través

de los espacios intercelulares¹²⁹ (Mishima 1968). Las dimensiones normales de los espacios intercelulares (25-40 nm) se reducen a 3 nm en las áreas de los complejos de unión conocidos como uniones "gap", que constituyen por tanto la principal barrera contra el paso de solutos¹²⁹ (Mishima 1982). Sin embargo, estas uniones no se comportan como una barrera impermeable a la penetración de pequeñas moléculas desde la cámara anterior hacia el estroma, lo cual ha podido comprobarse mediante estudios de microscopía electrónica en los que sustancias como la peroxidasa y el lantano atraviesan el endotelio hacia el estroma corneal a través de los complejos de unión⁶⁷(Hirsch 1976).

Estos complejos de unión necesitan el calcio para preservar su integridad funcional. Perfundiendo córneas humanas con medios libres de calcio y también con citocalasina B se produce un gran edema corneal con desintegración de los complejos de unión y un incremento significativo de la permeabilidad endotelial a varios solutos⁹⁴ (Kaye 1973). La ausencia del glutathione tiene un efecto similar a la del calcio⁴⁰ (Edelhauser 1976).

La permeabilidad a los solutos refleja, en definitiva, el estado de los complejos de unión de esta monocapa¹²⁵(Mishima 1982).

El margen de pH tolerable para el endotelio está comprendido entre 6,8-7,2⁵⁹ (Gonnering 1979). Todas aquellas soluciones que no se ajusten a estos límites generarán una alteración de la barrera endotelial.

Conservantes como el bisulfito sódico y el cloruro de benzalconio al contactar con el endotelio inducen una ruptura de la barrera, que si supera el valor de la bomba metabólica, da como resultado un edema estromal⁶¹ (Green 1977).

Además de la permeabilidad a los solutos existen otros dos índices que caracterizan a la función de barrera: la conductividad hídrica y el coeficiente de reflexión. El primero hace

referencia a la resistencia al flujo, considerándose que el endotelio es unas 220 veces más resistente al flujo de humor acuoso que el estroma. El coeficiente de reflexión refleja la eficacia osmótica de un soluto, considerándose la unidad para un soluto totalmente impermeable y una disminución de su valor indica una mayor permeabilidad¹²⁷ (Mishima 1967).

B) Función de bomba metabólica endotelial.

La primera evidencia de que existía una bomba metabólicamente activa en el endotelio corneal responsable de la deturgescencia corneal fue hecha por Harris⁶² en 1956, quien también observó que la transparencia corneal era dependiente de la temperatura.

Cuando se retira el epitelio de una cornea de conejo, ésta mantiene su grosor normal si la superficie endotelial es perfundida con un medio de cultivo adecuado¹²⁷ (Mishima 1967); lo cual sugiere que la localización de la bomba metabólica está en el endotelio¹²⁵ (Mishima 1982). La prueba final fue aportada por Maurice¹¹⁸ en 1968 que demostró que el endotelio con una delgada capa de estroma es capaz de transportar líquido desde el estroma corneal hacia el humor acuoso contra la presión hidrostática a una tasa de aproximadamente $5 \mu\text{l/h/cm}^2$.

Los principales requerimientos energéticos necesarios para el normal funcionamiento de la bomba endotelial son aportados por la glucosa que procede fundamentalmente del humor acuoso, y es metabolizada en condiciones aeróbicas a nivel mitocondrial generando así el ATP necesario a través del ciclo del ácido tricarbóxico y la vía hexosamonofosfato¹²⁵ (Mishima 1982). El oxígeno requerido se cree que difunde dentro de las células endoteliales desde la cámara anterior más que desde la película lagrimal. El posterior movimiento de agua hacia la cámara anterior a través del endotelio es pasivo y sigue el flujo de los iones transportados activamente a través de la membrana celular posterior⁶⁵ (Hedbys 1963).

Añadiendo algunos inhibidores enzimáticos como el ácido iodoacético o la ouabaína

al medio de perfusión endotelial se ha comprobado que la cornea se edematiza a una tasa de 0,02-0,05 mm/h. Esto se produce sin existir alteración alguna de la ultraestructura de los complejos de unión o de las propiedades biofísicas del endotelio corneal, permaneciendo la función de barrera, por tanto, intacta⁹⁴ (Kaye 1973). Esta tasa de edematización es consistente con el volumen extraído por la bomba endotelial aisladamente¹¹⁹ (Maurice 1972).

Para conseguir una actividad adecuada de la bomba endotelial es necesario el normal funcionamiento de un conjunto de enzimas situado en la membrana plasmática lateral, que catalizan el movimiento de iones desde el estroma al humor acuoso, creando un gradiente osmótico que elimina agua del estroma¹²² (Mayes 1979).

La investigación se ha dirigido a identificar la secuencia metabólica que determina en última instancia la transparencia corneal¹⁷⁷ (Tuft 1990) (fig. 3). Se ha conseguido determinar en experimentos in vivo la diferencia de potencial transendotelial y un circuito de corriente iónica que pueden correlacionarse con la tasa de actividad de la bomba endotelial¹²⁵ (Mishima 1982), así como el grado de edematización corneal inducido por cambios en el gradiente iónico a través de córneas aisladas en diferentes medios de perfusión⁷² (Hodson 1974).

En la cornea de conejo, la tasa de edema corneal obtenido tras la aplicación de ouabaína se correlaciona con el grado de inhibición de la adenosín trifosfatasa dependiente de sodio y potasio (ATPasa Na-K). Este enzima está presente en la membrana lateral de las células endoteliales¹⁷⁵ (Trenberth 1968). El ión sodio, por tanto, podría ser considerado un candidato a ser el principal agente responsable del mecanismo de bomba endotelial. Esta hipótesis, sin embargo, no es consistente con la diferencia de potencial transendotelial medido, que oscila entre 0,5-1,3 μV , siendo el lado del humor acuoso negativo respecto del estromal; de forma que si un catión como el sodio fuera bombeado hacia el humor acuoso se obtendría una diferencia de potencial de signo contrario. En el medio de perfusión, tanto el

sodio como el bicarbonato son esenciales^{38,72} (Dikstein 1972, Hodson 1974) y una ausencia de bicarbonato induce un edema corneal comparable al generado por la ouabaína⁴⁴ (Fischbarg 1973). Además, el flujo neto de bicarbonato ocurre desde el lado estromal del endotelio hacia el acuoso. Estos datos han conducido a pensar que el movimiento de bicarbonato sería el substrato principal de la bomba endotelial^{38,71,72,80} (Dikstein 1972, Hodson 1971, Hodson 1974, Hull 1977), pero la posibilidad de un modelo simple de bicarbonato quedó descartada ante la evidencia de que tanto la retirada del sodio del medio de perfusión como la adición de ouabaína inhibían el flujo hídrico a través del endotelio y anulaban el circuito de corriente iónica endotelial; por tanto, el sodio y el potasio también influyen en el transporte de fluidos¹³⁵ (Neuwirth 1982) (fig. 3). En cuanto al transporte de bicarbonato, Hodson⁷² en 1974 calculó que dos tercios del flujo neto proceden del bicarbonato exógeno y sólo un tercio es el resultado de la conversión de dióxido de carbono dentro de las células catalizado por la anhidrasa carbónica. Por otra parte, se ha descubierto una ATPasa dependiente de aniones (bicarbonato) en el endotelio corneal de conejo y se ha sugerido que podría estar implicada en el transporte iónico, sin embargo, el mecanismo de acción de esta bomba y su contribución al flujo iónico no es bien conocido¹⁷⁷ (Tuft 1990). Si el sodio fuera bombeado hacia el acuoso, pero luego existiera una re-entrada de sodio hacia el endotelio, podría ser posible para una ATPasa Na-K dirigir el transporte de bicarbonato^{45,110} (Fischbarg 1985, Lyslo 1985). En cualquier caso, el acoplamiento entre el transporte de sodio y bicarbonato no ha sido definitivamente aclarado⁸⁰ (Hull 1977). Una teoría alternativa del intercambio enzimático sodio-bicarbonato en la membrana celular anterior está siendo estudiada, mientras que el transporte activo de sodio en la membrana basolateral por una ATPasa Na-K sensible a la ouabaína está siendo reevaluado¹¹⁰ (Lyslo 1985). Lyslo et al¹¹⁰ en 1985 proponen un modelo en el que el sodio sería activamente transportado hacia el espacio intercelular, recirculando posteriormente hacia el interior celular, asociado a un co-transporte con bicarbonato realizado por la proteína de banda 3, en un proceso que requiere bicarbonato.

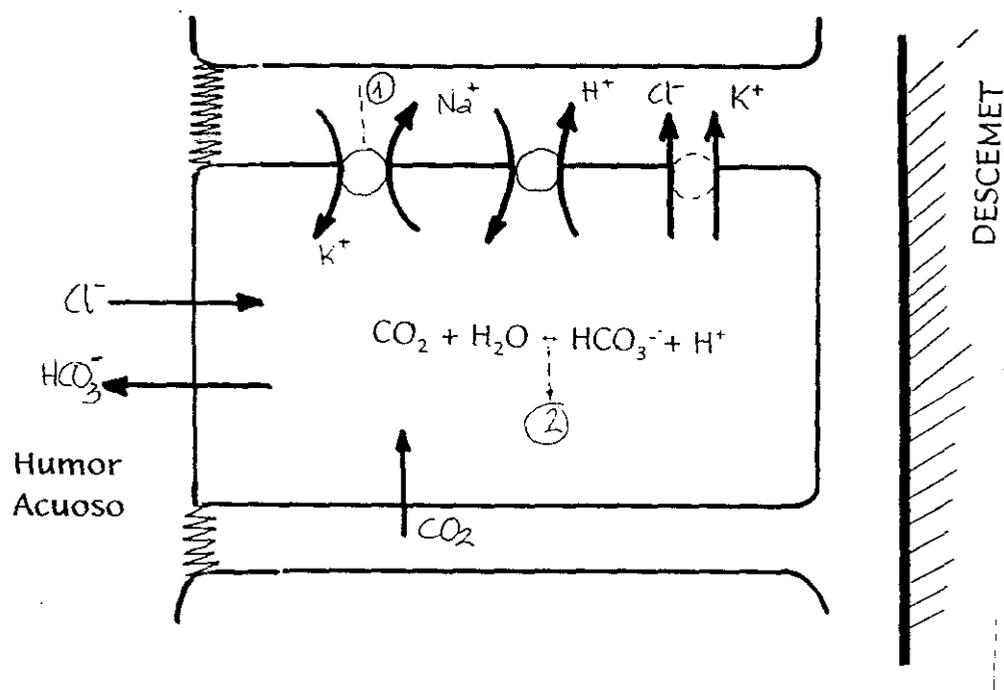


Fig.3.- Función de bomba endotelial.

1.4.-ENVEJECIMIENTO ENDOTELIAL

En el nacimiento el endotelio corneal humano está constituido por una monocapa celular de más de 500.000 células, lo cual supone una densidad aproximada de 7500 células/mm², que se va reduciendo progresivamente durante la vida^{19,103} (Bourne 1976, Laing 1976). El descenso es máximo durante el primer año (45 % aproximadamente), continuando la pérdida hasta los 20 años, momento en que la densidad se ha reducido un 25 % más (la mitad en los primeros 5 años). La disminución celular es mucho más gradual entre los 20 y 80 años, con una reducción media de 0,52% anual, alcanzándose cifras en una cornea de un individuo adulto de 2200-2700 células/mm²¹³² (Murphy 1984) (fig. 4).

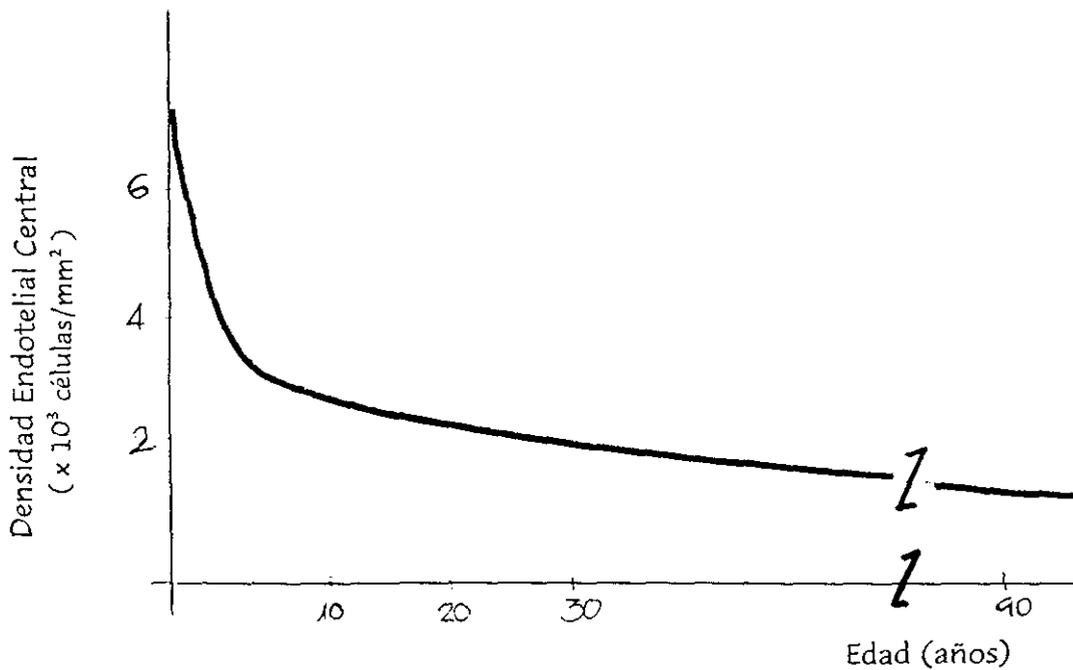


Fig.4.- Disminución de la densidad celular endotelial con la edad.

Paralelamente a la disminución de la densidad celular existe un aumento del área celular media, así como una mayor variabilidad en cuanto al tamaño y forma celular (mayor polimegatismo y pleomorfismo endotelial). Así, con la edad el endotelio corneal humano se vuelve morfológicamente menos regular y funcionalmente más permeable a la fluoresceína, lo cual traduce cierta alteración de la función de barrera endotelial²⁵ (Carlson 1988). Carlson et al²⁶, en 1988 calcularon que existe un incremento del 28 % en el área celular medida en la octava década, un aumento del coeficiente de variación del área celular, una disminución del 14 % en el porcentaje de hexagonalidad, así como un incremento del 23 % en la permeabilidad a la fluoresceína. Este aspecto tiene gran importancia, puesto que los endotelios más heterogéneos, que muestran poblaciones celulares con índices morfológicos alterados presentan una menor reserva funcional y soportan menos el trauma quirúrgico^{153,162} (Rao 1979, Shaw 1978).

1.5.-REPARACION ENDOTELIAL

Aunque la densidad celular del endotelio corneal va reduciéndose progresivamente a lo largo de la vida, la descompensación corneal raramente ocurre. Si la densidad celular es reducida por episodios de agresión o inflamación a valores inferiores a un nivel crítico, necesario para mantener la deshidratación corneal, puede aparecer un edema corneal¹⁷⁷ (Tuft 1990). Esta densidad crítica se ha estimado en un 10-15 % del contaje normal (entre 300-500 células/mm²)^{74,179} (Hoffer 1979, Waring 1982). Existe, por tanto, una reserva funcional importante, ya que 300 células/mm² son tan efectivas como 3000 para mantener la transparencia corneal a corto plazo¹⁷⁷ (Tuft 1990). Los mecanismos de adaptación al aumento de la demanda funcional consecutivo a la pérdida celular no son bien conocidos, pero parece que aumentaría el número de locus para el transporte iónico en la membrana celular⁵¹ (Geroski 1985).

Ante un daño endotelial localizado, la reparación inmediata es realizada por las células próximas al área lesionada, quedando las células más alejadas prácticamente sin cambios. Las células vecinas se alargan y desplazan hasta cubrir el defecto endotelial y las células dañadas se descaman hacia la cámara anterior¹⁵² (Rao 1978). Las células adyacentes rompen sus conexiones intercelulares, desarrollan pseudópodos y migran a una tasa de 0,5-1 mm/día para cubrir el defecto, facilitado por los filamentos de actina^{36,54} (Chi 1960, Gipson 1977). Cuando las células se encuentran en el centro de la lesión, los movimientos ulteriores son evitados por un mecanismo de inhibición por contacto entre sus membranas celulares⁶⁸ (Hirsch 1976) (fig.5).

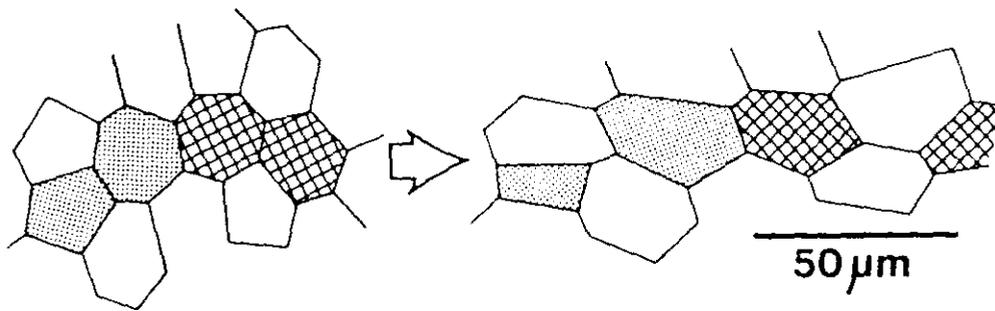


Fig.5.- Reparación celular. Deslizamiento y migración celular.

En la cornea de conejo, la división celular por mitosis es un elemento muy importante en la reparación celular, pero en especies como el primate y el hombre, donde las figuras mitóticas son muy raramente observadas in vivo, el deslizamiento celular es el componente principal, que incluso puede observarse un año después de la lesión¹⁷⁸ (Van Horn 1977). Las células endoteliales del gato y del conejo albino pueden ser estimuladas para dividirse por mitosis in vitro^{66,162} (Hernández-Galilea 1994, Schultz 1991). Las diferentes respuestas observadas in vivo entre estas especies podrían deberse a las diferencias en los niveles o en la duración de los factores de crecimiento endoteliales en el humor acuoso tras la lesión¹⁵⁹ (Rotatori 1994). Rotatori et al¹⁵⁹ en 1994 demostraron la existencia de un incremento rápido de proteínas mitogénicas, incluyendo el TGF α (Transforming Growth Factor), en el humor acuoso extraído de gatos tras lesión endotelial que alcanzan su pico máximo a las 2 horas de la lesión y caen a valores prelesionales a las 24 horas. Landsman et al¹⁰⁷, en 1989, habían observado una disminución de la actividad mitogénica que ocurría 3-4 días tras la lesión endotelial en gatos; por tanto es improbable que el aumento inicial de los mitógenos detectado en humor acuoso sea responsable de las mitosis 3 ó 4 días después. Se ha demostrado, por otra parte, que estas sustancias mitogénicas (factor de crecimiento

epidérmico (EGF-, TGF α y TGF β) también estimulan de forma importante la migración celular endotelial^{89,171} (Jumblatt 1988, Sugar 1978). Así pues, el TGF α y el resto de proteínas mitógenas, que son sintetizadas por las propias células endoteliales, podrían actuar como iniciadores de la reparación endotelial estimulando la migración celular¹⁵⁹ (Rotatori 1994).

En general, y debido a que las mitosis no ocurren in vivo a una frecuencia suficiente para reemplazar las células que se pierden por la edad, debe considerarse el endotelio humano como un tejido no mitótico, con un número finito e irremplazable de células. Debido a esta incapacidad mitogénica no puede restablecerse una densidad celular uniforme tras una lesión endotelial y se ha observado una disparidad vertical, con una menor densidad y un mayor área celular en la proximidad de la lesión, que incluso puede mantenerse durante 20 años^{49,74,163} (Galín 1979, Hoffer 1979, Schultz 1986). Los coeficientes de variación y hexagonalidad, por el contrario, retornan a la normalidad en los primeros 3 meses, lo cual sugiere que el endotelio ha alcanzado una estabilidad morfológica¹⁶³ (Schultz 1986). La estabilidad funcional, sin embargo, se restablece más lentamente. En la cornea de conejo, donde existe actividad mitótica, la permeabilidad a la fluoresceína vuelve a cifras normales en el plazo aproximado de 14 días tras la lesión, mientras que en hombre, donde no existe esa capacidad regenerativa, la recuperación funcional puede demorarse varios meses⁷⁸ (Huang 1989).

La reparación endotelial por deslizamiento celular tiene una desventaja importante, y es que si existe una causa mecánica responsable de una agresión mantenida, como el roce de un háptico de una lente intraocular (LIO), las células que migran hacia la lesión se van perdiendo continuamente y se desarrolla una descompensación corneal gradual desde el foco lesional¹⁷⁷ (Tuft 1990).

1.6.-ENDOTELIO CORNEAL Y CIRUGIA DE CATARATAS.

La catarata puede definirse como una pérdida de transparencia del cristalino y constituye la patología ocular incapacitante con mayor prevalencia en el mundo. Se estima que existen 30-45 millones de ciegos en el mundo, el 45 % de ellos por cataratas. La prevalencia varía según las regiones geográficas, aumenta con la edad y es ligeramente más frecuente en las mujeres. Se ha observado una mayor incidencia en habitantes de zonas muy expuestas al sol; así como en zonas de pobreza en las que aparece en grupos de menor edad, por lo que la nutrición también parece ser un factor importante⁹¹ (Kass 1992)

La etiología de la catarata es múltiple, incluyendo traumatismos, inflamación, patología metabólica y nutricional, radiación y especialmente la edad. Los cambios bioquímicos que se cree que ocurren en la catarata incluyen cambios en el contenido hídrico del cristalino, pérdida de potasio, aumento del calcio, aumento del consumo de oxígeno, disminución del glutatión con acumulación asociada de hexosas reducidas y disminución del ácido ascórbico. Sin embargo, muchos de estos cambios podrían ser más el resultado que la causa de la catarata. La oxidación de los componentes de membrana podría ser el evento inicial en la formación de la catarata. Las alteraciones cristaliniánas asociadas a la edad podrían ser causadas por fotooxidación del triptófano y otros cromóforos causada por los rayos ultravioleta⁹¹ (Kass 1992).

La cirugía de la catarata, cualquiera que sea la técnica empleada, al igual que el resto de intervenciones quirúrgicas que incluyen maniobras sobre el segmento anterior del ojo, llevan implícito un cierto daño endotelial y una disminución de su densidad celular. El número de células que se perderán es directamente proporcional al grado de estabilidad endotelial previo y a las manipulaciones intraoperatorias^{150,171} (Rao 1984, Sugar 1978) (tabla D).

Tabla I

Factores que influyen en el daño endotelial asociado a la Cirugía

1.- PATOLOGIA CORNEAL PREEXISTENTE

- Cirugía previa.
- Uveitis.
- Distrofia endotelial.
- Baja densidad inexplicada.

2.- FACTORES INTRAOPERATORIOS

- Contacto endotelial con instrumentos, cristalino y LIO.
- Efectos nocivos ultrasonidos.
- Turbulencias líquidos de irrigación.
- Aire intracamerular.

3.- FACTORES POSTOPERATORIOS

- Adherencias vítreocorneales.
 - Inflamación persistente.
 - Elevación PIO.
 - Contacto LIO-endotelio.
-

Si la pérdida celular es muy importante puede desarrollarse una queratopatía bullosa, pero debido a la migración y al reagrupamiento celular endotelial como mecanismos reparativos, su instauración no suele ser brusca, sino que es insidiosa y diferida en el tiempo¹⁷⁷ (Tuft 1990). Las técnicas quirúrgicas iniciales arrojaban porcentajes de pérdidas celulares muy elevados, incluso mayores del 70 % , dado que no se hacía ningún esfuerzo para evitar el contacto endotelial¹⁷ (Bourne 1976). No hay duda que el empleo de las modernas técnicas de extracción extracapsular del cristalino (EECC) con implante de LIO de cámara posterior en el saco capsular ha disminuido la pérdida celular endotelial, reduciéndose el

riesgo de queratopatía bullosa a menos del 1 %¹⁷⁴ (Taylor 1983). La disminución del porcentaje de pérdida celular puede deberse entre otros factores a: 1) mejora en el diseño y fabricación de las LIOs ; 2) modificación de la técnica quirúrgica (capsulotomías, viscoelásticos, etc) ; 3) selección más apropiada de casos y 4) mayor experiencia y destreza del cirujano.

Con la llegada de la facoemulsificación del cristalino, los primeros casos realizados se asociaron a una elevada incidencia de complicaciones y un gran daño endotelial, desaconsejándose incluso el procedimiento en ojos con densidades menores de 2000 células/mm². El desarrollo de la técnica y el instrumental así como la experiencia quirúrgica acumulada y una mejor selección de los casos ha hecho que la moderna facoemulsificación endosacular no presente diferencias respecto de la EECC en cuanto al daño endotelial inducido, manejándose cifras entre el 7-12% de pérdida celular en las mejores estadísticas para ambos procedimientos; si bien cifras cercanas al 20 % son consideradas dentro de la normalidad. Con los procedimientos de nucleofractura pueden emulsificarse núcleos de mayor dureza, si bien en estos casos las pérdidas celulares endoteliales son significativamente mayores que con EECC⁶³ (Hayashi 1994). Se ha observado también que el daño endotelial usando nucleofractura es menor que en los procedimientos quirúrgicos con esculpido del núcleo, debido a que se reduce el tiempo de ultrasonidos ⁶³(Hayashi 1994).

En cuanto a las causas de daño endotelial asociado a la facoemulsificación existen algunas controversias entre los distintos autores. Algunos, como Beesly et al¹⁰ en 1986 encuentran que el daño endotelial producido durante la facoemulsificación es más probablemente el resultado del trauma intraoperatorio directo que del efecto de los ultrasonidos y las soluciones de irrigación. Así mismo, destacan el importante papel desarrollado por las pequeñas burbujas de aire que aparecen durante la facoemulsificación como inductoras de daño endotelial. Craig et al³⁰ en 1990 también comunican el daño endotelial generado por las citadas burbujas de aire y el papel protector de los viscoelásticos

para evitar dicho trauma endotelial. En cualquier caso, parece admitido por la mayoría de los autores que la pérdida celular endotelial es directamente proporcional al tiempo, a la potencia de ultrasonidos empleados y a los volúmenes de irrigación y que el daño es generado por las ondas de choque procedentes del facoemulsificador, así como por los líquidos de infusión, el contacto con material cristalino y los instrumentos quirúrgicos^{10,13,56,82} (Beesly 1986, Binder 1976, Glasser 1991, Irvine 1978). Incluso se ha relacionado la angulación de la punta del facoemulsificador con la lesión endotelial. Forstot et al⁴⁷ en 1977 y posteriormente Irvine et al⁸² y Sugar et al¹⁷¹ en 1978 han demostrado usando el microscopio especular que existe una pérdida celular significativamente mayor asociada a la implantación de una lente intraocular (LIO) a consecuencia del traumatismo directo endotelial.

Bourne et al²¹ en 1994 han observado que tras una pérdida celular inicial a los 2-3 meses de la cirugía que oscila alrededor del 11 %, existe una pérdida celular continuada a largo plazo que estiman alrededor de 2,5 % anual, que se considera 2,5-8 veces mayor que la de un ojo no operado (0,52 % anual). A esa tasa de pérdida se llegaría a la cifra crítica a los 60 años de la operación partiendo de un endotelio con densidad normal. Sin embargo, si la pérdida celular intraoperatoria es mayor que la media o el endotelio está previamente dañado, esa cifra puede alcanzarse antes. Es, por tanto, de gran importancia intentar minimizar la pérdida celular en el acto operatorio (fig. 6). En cualquier caso, este extremo no está aceptado y para muchos autores existe una estabilización corneal a los 3 meses de la cirugía, registrándose posteriormente la pérdida celular asociada a la edad^{49,70,81,109,154} (Galín 1979, Hirst 1977, Inaba 1985, Liesegang 1984, Rao 1981).

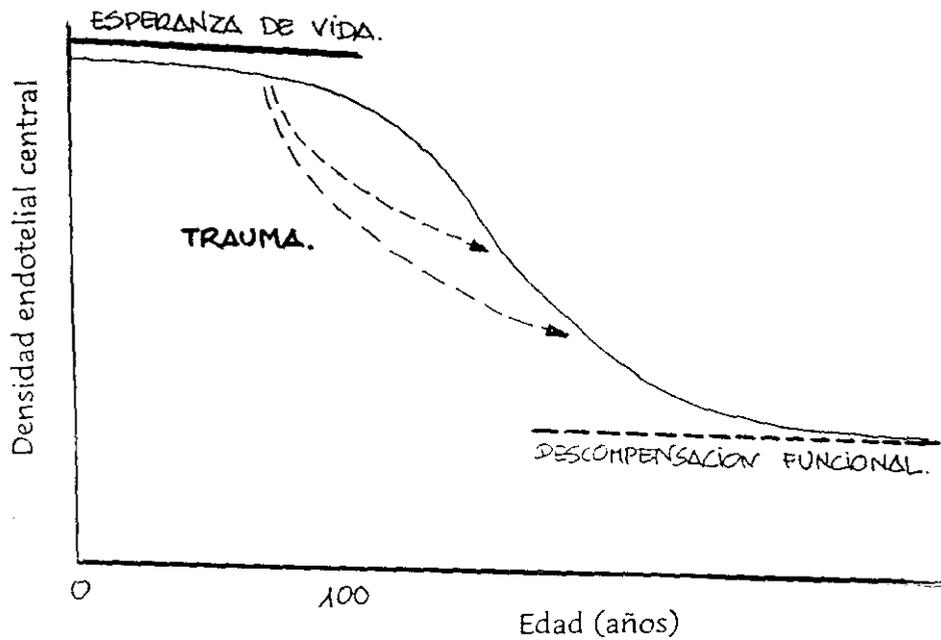


Fig.6.- Hipotético proceso de descenso de la densidad celular del endotelio corneal humano.

2. Métodos de estudio endotelial

El estudio microscópico óptico y sobre todo electrónico permite demostrar la morfología de las células endoteliales con detalle, pero son necesarias otras técnicas para el estudio endotelial como un tejido vivo. Existen tres métodos habitualmente disponibles para realizar un estudio morfofuncional adecuado de esta importante monocapa celular:

1) La disfunción endotelial genera edematización y engrosamiento corneal de forma que la determinación del espesor corneal a través de la paquimetría permitiría evaluar, si bien de forma un tanto grosera, el grado de daño endotelial así como el proceso reparativo del mismo.

2) La permeabilidad endotelial a la fluoresceína determinada por fluorofotometría

reflejaría el estado funcional de la barrera endotelial.

3) El estudio morfométrico de las células endoteliales obtenido con microscopía especular permitiría estudiar el tamaño celular y la densidad celular endotelial, así como los índices morfológicos (pleomorfismo y polimegatismo) que reflejarían de forma más adecuada la reserva funcional endotelial.

Estos tres métodos nos permiten recoger suficiente información acerca de la fisiopatología endotelial, así como realizar un seguimiento longitudinal de las posibles alteraciones.

Un estudio de seguimiento de la transformación endotelial tras el trauma quirúrgico ha mostrado que el endotelio humano prácticamente no tiene actividad proliferativa y que el área celular lesionada es cubierta por la migración de otras células; sin embargo, esta migración no es completa, resultando diferencias regionales en el patrón de distribución celular. El endotelio traumatizado continúa perdiendo células a una frecuencia acelerada y la disfunción endotelial podría aparecer años después de la lesión¹²⁵ (Mishima 1982).

2.1. PAQUIMETRIA

El fluido en el estroma corneal es absorbido en la matriz intercelular debido al entrecruzamiento característico de las fibrillas de colágeno, de forma que cualquier aumento en la hidratación se manifiesta como aumento del espesor corneal. El edema corneal es el resultado final de varios tipos de disfunción endotelial. Una vez que la lesión endotelial se reduce por los mecanismos reparativos, el edema corneal desaparece. Por tanto, el seguimiento de los cambios del espesor corneal nos permitirá estudiar de una forma indirecta el proceso reparativo endotelial in vivo¹²⁵ (Mishima 1982).

El Espesor Corneal Central (PK) se calcula que es aproximadamente de 0,52 mm,

aumentando hacia la periferia donde alcanza valores de 0,63-0,66 mm. Cualquier técnica quirúrgica del segmento anterior puede dañar el endotelio corneal, y consecuentemente la cornea se engruesa en el postoperatorio inmediato, volviendo a su espesor normal cuando el endotelio se normaliza. Por ello, la determinación del incremento del espesor corneal en el postoperatorio inmediato podría ser útil como parámetro estimativo del daño endotelial en el acto operatorio, así como en el seguimiento del proceso reparativo¹²⁵ (Mishima 1982). Cheng y cols³³ en 1988 encuentran una correlación lineal estadísticamente significativa aunque con bajo coeficiente de correlación entre el PK en el postoperatorio inmediato y el porcentaje de pérdida celular endotelial medido en el primer y sexto mes, encontrando que si el endotelio presenta un incremento en el espesor mayor de 100 μm en el quinto día del postoperatorio, existen muchas posibilidades de encontrar pérdidas celulares superiores al 30%. Según estos autores, el aumento postoperatorio precoz en el PK podría ser, en consecuencia, un indicador clínico útil de pérdida celular endotelial. Los valores paquimétricos del PK se normalizan rápidamente y únicamente las medidas tempranas reflejarían los cambios quirúrgicos.

El PK puede ser determinado con un paquímetro ultrasónico que, tomando varias medidas para obtener el valor medio, ha demostrado ser mucho más fiable que el paquímetro óptico, eliminando también los posibles errores debidos al observador¹⁰³ (Laing 1979) (fig. 7). El espesor corneal también puede ser determinado midiendo el movimiento necesario para enfocar el microscopio especular en las superficies anterior y posterior de la cornea¹⁶⁹ (Sturrock 1978). Mediante este biómetro-paquímetro puede determinarse también la profundidad de la cámara anterior, que se define como la distancia entre la superficie corneal posterior y la cápsula anterior del cristalino en sujetos fágicos y la superficie anterior de la LIO en afágicos¹⁶¹ (Sawa 1984).

El paquímetro ultrasónico es un medidor biométrico con un microprocesador incorporado para la determinación del espesor corneal, basado en la emisión de un haz de

ultrasonidos a través de un transductor que se pone en contacto con la superficie corneal. Una parte de este haz será reflejada en la interfase endotelio corneal-humor acuoso y retornará hacia el transductor. Midiendo el lapso de tiempo invertido en este recorrido y convirtiéndolo en distancia en virtud de la velocidad del sonido a través del tejido corneal (1630 m/s) podemos obtener una medición exacta del espesor corneal. El aparato calcula de forma automática el espesor en cada sector medido, rechazando de forma automática todas aquellas mediciones que no sean consistentes con respecto a la mayoría de las lecturas.

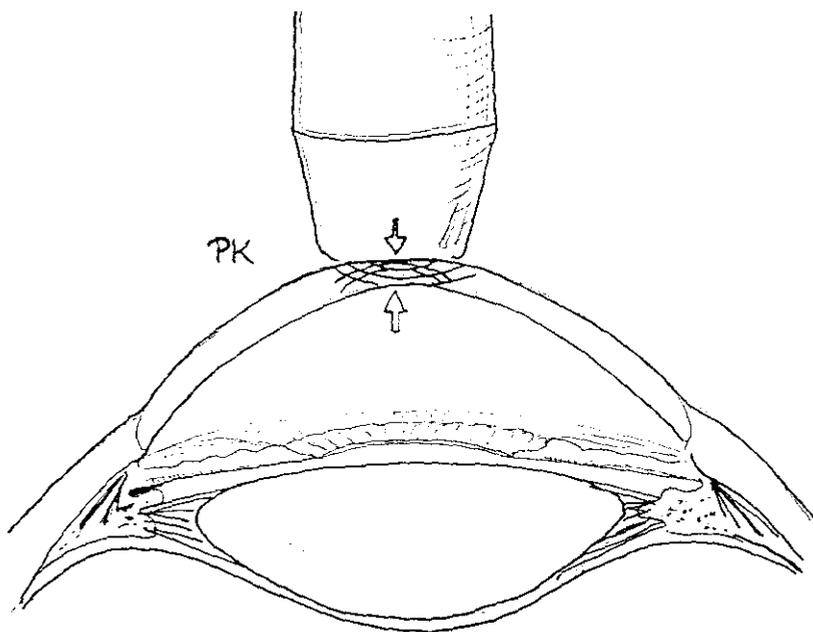


Fig. 7.- Determinación del espesor corneal por paquimetría ultrasónica.

2.2.- MICROSCOPIA ESPECULAR

A) Evolución Histórica

En el pasado el endotelio corneal sólo podía ser examinado con tinciones vitales y otros métodos histológicos, o bien con el microscopio electrónico. La Microscopía Especular (ME) muestra la apariencia morfológica del endotelio corneal produciendo una imagen in vivo magnificada del mismo, que puede ser fotografiada permitiéndonos determinar el tamaño, forma y la densidad celular, así como seguir su transformación en determinados pacientes¹⁰⁵ (Laing 1979).

La primera observación del endotelio corneal in vivo fue realizada por Vogt en 1919 haciendo uso de una lámpara de hendidura y provocando la reflexión especular de un estrecho haz de luz sobre el endotelio corneal. Este método, sin embargo, presentaba algunos inconvenientes como la escasa magnificación obtenida, la visualización defectuosa por el desenfoque constante y la limitación del campo de visión debida a la curvatura corneal y al brillo de la reflexión luminosa en la película lagrimal¹⁶⁹ (Sturrock 1978). Estos problemas quedaron ampliamente solucionados con la introducción del nuevo microscopio especular modificado por Maurice en 1968¹¹⁸ para uso en el laboratorio. Maurice realizó sus estudios modificando un microscopio de epiiluminación, con un objetivo de inmersión y un cono de contacto con la superficie corneal, con el cual se enfocaba un estrecho haz de luz sobre la superficie corneal posterior, observando el endotelio por su reflexión especular. Además Maurice redujo la distorsión óptica disminuyendo el ángulo de incidencia de la luz (fig. 8). Posteriormente Laing et al¹⁰⁴ en 1979 realizaron nuevas modificaciones para conseguir mayor magnificación y lo adaptaron para uso clínico. Aunque generalmente se utilizan magnificaciones de 100x, un rango de 50-200x es fácilmente alcanzable. La imagen así obtenida es de una calidad óptica superior, permitiendo fotografiar y estudiar detalles individuales de las células endoteliales.

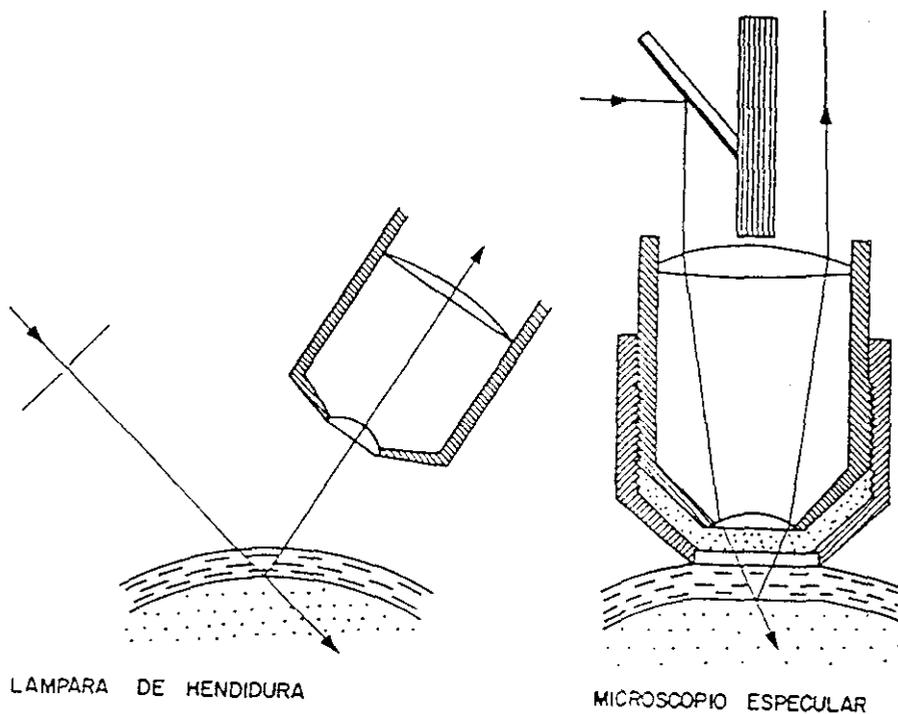


Fig.8.- Microscopio endotelial tipo Maurice.

El primer microscopio endotelial comercializado fue el Syber. Posteriormente lo fueron el Heyer-Schulte y el Bio-Optics. Se basaban fundamentalmente en un microscopio tipo Maurice montado sobre una lámpara de hendidura móvil con una cámara fotográfica, sistema de flash, objetivo de 20x cóncavo en su extremo anterior y una luz de fijación para el ojo adelfo¹⁹³ (Zornoza 1982). Estos primeros instrumentos eran difíciles de manejar por lo reducido del campo y el constante movimiento del ojo, que sólo disminuía por la aplanación del cono del objetivo. Así, los microscopios de contacto siguieron buscando la amplificación del campo y la posible reducción de los movimientos oculares. Durante este tiempo, Bourne, Kaufman y McCarey¹⁹ en 1976 continuaron usando el microscopio de no contacto, que presentaba las ventajas de su posible utilización en el postoperatorio inmediato, en niños y en pacientes con movimientos involuntarios de origen neurológico, así como la obtención de fotografías de un campo más extenso. Sin embargo, no pueden estudiarse zonas determinadas sucesivas veces en el tiempo y ciertas irregularidades en el film lagrimal o en la superficie corneal y pequeñas

partículas disueltas en la lágrima pueden distorsionar la imagen endotelial, lo cual debe ser considerado en la interpretación de la morfología endotelial ¹³⁸(Olsen 1979). Así pues, la ME de contacto y las fotografías obtenidas en una escala calibrada permiten obtener una magnificación exacta que puede ser sometida a un análisis morfométrico cuantitativo.

B) Principios ópticos.

La biomicroscopía especular de contacto consiste en la proyección de un estrecho haz de luz sobre la cornea siguiendo un ángulo de incidencia determinado. La mayor parte de esta luz es transmitida hacia el humor acuoso y una débil fracción de ésta, aproximadamente el 0,02 % es reflejada por la interfase endotelio corneal-humor acuoso siguiendo un ángulo de reflexión igual al de incidencia a la manera de un espejo. Esta porción de luz reflejada es recogida por el objetivo del microscopio; por tanto, cuando el instrumento es enfocado en la superficie corneal posterior, la luz recogida forma una imagen del endotelio corneal, que puede ser observado y fotografiado¹⁰⁴ (Laing 1979). Esta aparente sencillez se ve dificultada a la hora de quedar plasmada fotográficamente en una buena imagen endotelial debido a la superposición de reflexiones luminosas parasitarias en el trayecto de la luz a través de la cornea¹³¹ (Montard 1982).

Cuando un haz luminoso estrecho es enfocado sobre la superficie endotelial, el haz incidente atraviesa el epitelio, la capa de Bowman, el estroma corneal, la Descemet y el endotelio pasando hacia el humor acuoso. Dentro de cada una de estas regiones, parte de la luz es reflejada hacia el ME, solapándose en la película la luz procedente de diferentes regiones. Cuando una región oscura se solapa con una brillante, aquella desaparece y no es vista. Con un haz de luz incidente suficientemente estrecho, pueden observarse parte de la región del humor acuoso (zona 4), la región endotelial (zona 3), parte de la región estromal (zona 2) y una región brillante (zona 1) (fig. 9). Esta región brillante se forma por la luz reflejada en la interfase entre el objetivo del ME y el epitelio corneal ¹⁰⁵(Laing 1979).

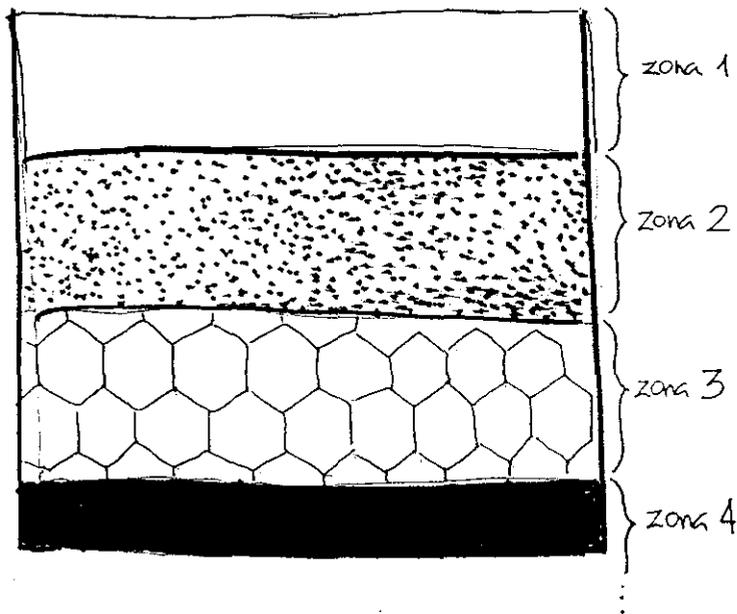
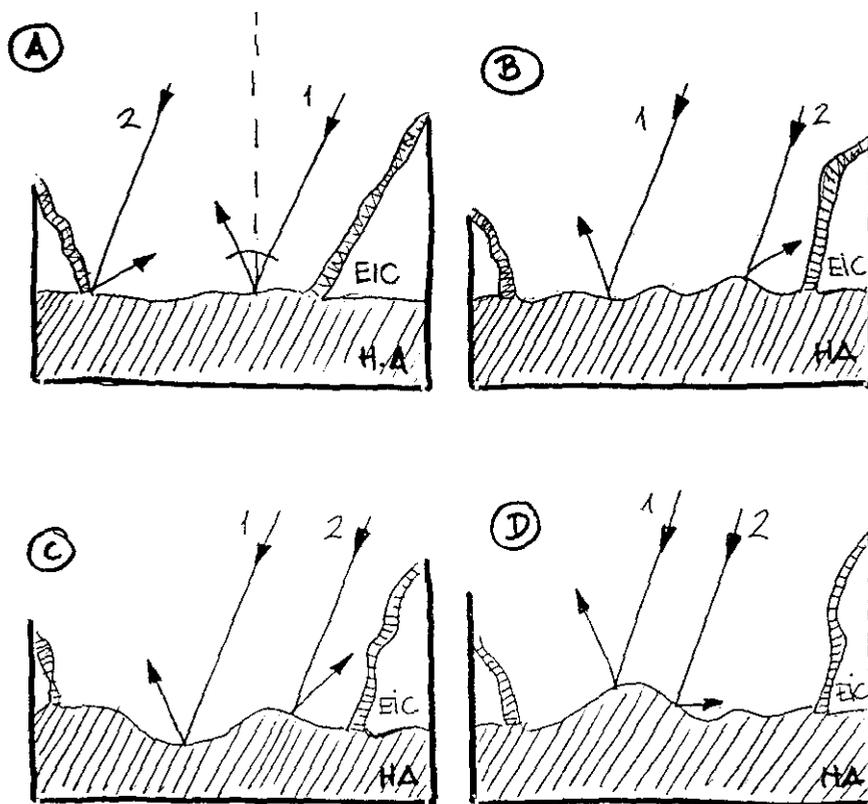


Fig.9.- Imagen de microscopía especular.

El aspecto de los límites oscuros en las fotografías endoteliales depende de la superficie endotelial posterior. La figura 10 muestra cuatro tipos diferentes de superficies: lisa, rugosa, ondulada y con una excrecencia. Independientemente del tipo de superficie, un rayo incidente en el límite celular (LC) es reflejado con un ángulo diferente de forma que no puede ser recogido por el microscopio, por lo que los límites celulares aparecerán oscuros en la fotografía. El resto de los rayos incidentes sobre un endotelio liso son recogidos por la óptica del ME, siendo el límite endotelio-acuoso recogido como una línea oscura y recta (fig.10a). En un endotelio rugoso (10b), la interfase endotelio-acuoso aparece como una línea oscura rugosa. Para aparecer en la fotografía, la distancia entre dos puntos adyacentes altos (o bajos) de una irregularidad debe ser mayor que la longitud de onda de la luz usada (aproximadamente $0,5\mu$). En resumen, un endotelio rugoso produce un patrón que contiene regiones oscuras dentro de los límites celulares. En un endotelio ondulado, si la amplitud de la ondulación es suficientemente grande, la pérdida de uniformidad en la iluminación será visualmente aparente en la fotografía endotelial. Si existe una excrecencia endotelial (10d), en la fotografía sus bordes aparecerán oscuros y el vértice que refleja la luz hacia la superficie

óptica aparecerá brillante. Estos principios ópticos ilustran como puede obtenerse una imagen muy contrastada con el ME en una cornea transparente. La presencia de edema epitelial, estromal, infiltración o cicatrización incrementa la luz reflejada hacia instrumento y oscurece la imagen del endotelio subyacente¹⁰⁵ (Laing 1979).



EIC: Espacio intercelular.
HA: Humor acuoso

A.1.- Rayo luminoso incidiendo sobre la superficie interna de una célula endotelial y reflexión hacia la película fotográfica. A.2. El rayo incide sobre un espacio intercelular (EIC) y se refleja fuera de la película (zona sombreada).

B. Superficie endotelial irregular. Rayo 1 impresiona la película (zona clara). Rayo 2 no impresiona (zona sombreada).

C y D. Irregularidades endoteliales más importantes. Igual camino de los rayos que en A y B.

Fig.10.- Distintos aspectos de la superficie endotelial.

2.3.- FLUOROFOTOMETRIA DEL SEGMENTO ANTERIOR

A) Introducción

La fluorofotometría determina por métodos ópticos no invasivos la concentración de fluoresceína en los tejidos y compartimentos oculares. La fluoresceína puede ser administrada de forma tópica o sistémica (por vía oral o intravenosa).

La fluorescencia es la capacidad que muestran algunas sustancias de absorber luz de una determinada longitud de onda para después emitirla en una longitud de onda superior. En el espectro visible, esto se traduce en un cambio de color. Fue Erlich, a finales del siglo XIX, quien introdujo la fluoresceína en Oftalmología para el estudio de las lesiones del segmento anterior. En 1882 inyecta fluoresceína por vía subcutánea a un conejo y observa su presencia en humor acuoso en forma de una leve nube coloreada. La técnica no gozó de utilidad clínica ni experimental en su época. Weekers, en 1921, considera que la fluoresceína inyectada según este método proviene de la cámara posterior.

En 1950, Goldmann⁵⁸ establece el primer modelo matemático de la cinética ocular de la fluoresceína administrada por vía intravenosa. Fue Maurice¹¹⁷, en 1963, el que crea el primer fluorofotómetro tal como es entendido en la actualidad, capaz de cuantificar la fluoresceína contenida en las estructuras oculares. Junto con Jones⁸⁸, en 1966, desarrolla un método de análisis matemático para el estudio de la hidrodinámica del humor acuoso calculando los coeficientes de difusión entre los compartimentos oculares. Abandona la administración intravenosa e introduce la fluoresceína en cámara anterior mediante iontoforesis, técnica que consiste en el paso de una pequeña corriente eléctrica por la superficie corneal. Es el primero en medir con este método el flujo de humor acuoso en humanos.

Cunha-Vaz y Maurice³² estudian el paso de la fluoresceína a través de la barrera hemato-retiniana en 1967. Cunha-Vaz³¹ en 1985, en trabajos posteriores, establece las bases de la fluorofotometría del polo posterior y aplica el método a la patología de la microcirculación retiniana particularmente como método de detección precoz de la retinopatía diabética. Actualmente existen estudios de numerosos procesos que potencialmente afectan la integridad de la barrera hemato-retiniana.

B) Bases físicas de la fluorofotometría.

a.- La fluoresceína.

Es un derivado xantético sintetizado por Von Baeyer en 1871. Su fórmula química se representa en la figura 11. Tiene un color rojo anaranjado y un tamaño de 11 Amströngs (extraordinariamente pequeña). Capta fotones con una longitud de onda cuantificada y los emite en una longitud de onda mayor, lo que la convierte en fluorescente. Su pico máximo de absorción es de 490 nm (500 en plasma) y emite luz a 525 nm. Estas franjas corresponde respectivamente al azul cobalto y al verde del espectro visible.

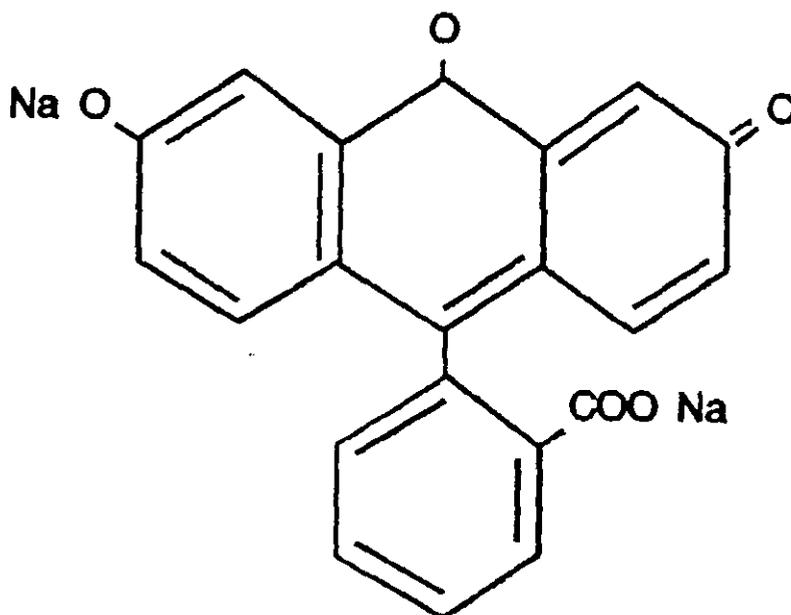


Fig. 11.- Fórmula de la fluoresceína sódica.

La fluorescencia es proporcional a la concentración de fluoresceína presente en una disolución, aunque en concentraciones superiores a 10^{-5} moles/l la progresión no es estrictamente lineal. Es un compuesto de fluorescencia alta, (0,92 fotones emitidos por cada fotón absorbido) lo que hace fácil su rastreo y medida.

No es tóxica. Se puede utilizar por vía oral o intravenosa, pero en estos casos se liga a proteínas plasmáticas en un 80-90 %. La sal ligada a proteínas es menos fluorescente y no es capaz de superar las barreras oculares y penetrar en el ojo. Se metaboliza en forma de glucurónido de fluoresceína y se elimina por vía renal. Dos horas después de la inyección intravenosa, un 80 % se ha convertido en glucurónido de fluoresceína, molécula con menor poder fluorescente.

En forma de colirio, se utiliza normalmente en la clínica en concentraciones del 2 % (2×10^2 gr/ml). Una gota instilada en el saco conjuntival permite una penetración de unos 500 ngr en el epitelio y en el estroma corneal, donde difunde y crea un reservorio. Penetra en estructuras corneales profundas en unos 15 minutos, pero no se alcanza una distribución uniforme hasta al menos tres horas después. La vida media en la cornea (tiempo en que la concentración desciende a la mitad) es de cuatro horas. Desde el estroma difunde hasta el endotelio, epitelio y al limbo. El endotelio es 1000 veces más permeable a la fluoresceína que el epitelio, por lo que la pérdida por este último hacia la película lagrimal precorneal es insignificante. La pérdida a través del limbo es mucho más tardía que la difusión a cámara anterior, siendo ésta la ruta principal de eliminación utilizada. Desde la cámara anterior tan sólo una porción muy pequeña difunde a cámara posterior. Otra pequeña parte difunde muy lentamente a través de los vasos iridianos y más del 90 % es eliminada junto al humor acuoso.

La farmacodinámica ocular de la fluoresceína tópica puede ser estudiada mediante un modelo bicompartimental (fig. 12). Existe un reservorio que es el estroma corneal, del que se libera lentamente hacia la cámara anterior. Desde allí escapa junto con el humor acuoso

por un mecanismo de llenado y drenaje constante (secreción por los procesos ciliares y vías de evacuación).

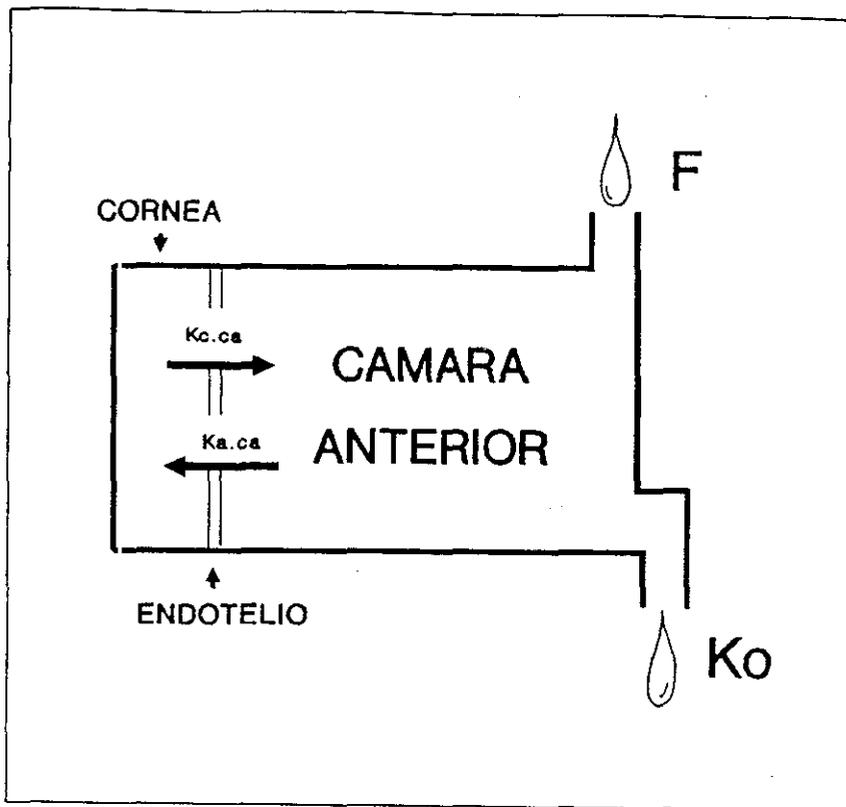


Fig.12.- Modelo farmacocinético para la fluoresceína.

b.- El fluorofotómetro.

El fluorofotómetro registra la concentración de fluoresceína a lo largo del eje anatómico que se extiende desde la película lagrimal y cornea hasta retina y coroides.

Consta de una lámpara azul cobalto y un sistema óptico capaz de recoger la luz emitida por la fluoresceína en el lugar anatómico elegido. En los fluorofotómetros primitivos la emisión y recepción de la luz estaban incorporadas a una lámpara de hendidura, pero en los aparatos más modernos se realizan mediante un cabezal óptico con un sistema automático de barrido a lo largo del eje ocular. La luz recogida se pasa por un filtro que selecciona la

radiación cercana a 500 nm y se cuantifica finalmente el número de fotones mediante un tubo fotomultiplicador. Los resultados se muestran en una pantalla osciloscópica o son procesados en un microcomputador.

Los parámetros que determinan la calidad de un fluorofotómetro son los siguientes:

- Limite de detección: Es la concentración mas baja de fluoresceína que puede determinar y medir separadamente del ruido de fondo.
- Error de medida: Es la diferencia entre la medida y la concentración real de una disolución.
- Resolución axial: Es la capacidad de discriminar dos puntos próximos con concentraciones de fluoresceína diferentes.
- Ruido de fondo: Corresponde a la medida de una solución de agua destilada.

Se han comercializado hasta hoy tres clases de fluorofotómetros. Son los siguientes:

- METRICON (METRICON LTD)
- Grupo de Fluorofotómetros de GAMMA SCIENTIFIC INC, todos ellos de características similares:
 - * GS 2900/PMT 9502.
 - * GS DR2/PMT 46 B.
 - * GS 4000.
- FLUOROTRON MASTER (COHERENT).

En la tabla II se esquematizan las características técnicas de estos tres modelos.

	REGOROTRON	METRICON	GAMMA SCI.
Fabricante	COHERENT. Palo Alto, California	METRICON Ltd. Mountain View. California.	GAMMA Sci. San Diego. California.
Lámpara.	Halógeno.	Tungsteno.	Halógeno.
Adaptación.	Cabezal óptico.	Haag-Streit 360 ó 900.	Haag-Streit 360 ó 900.
Tamaño hendidura	1,9 mm x 100 μ m	3mm x 400 μ m	2,5 mm x 150 μ m.
Lentilla Contacto.	-	-	+
Fijación.	Punto rojo. Ventana para el técnico	-	-
Barrido	Automático.	Automático.	Manual.
Salida de datos	+	-	-
Archivo y tratamiento de datos.	+	-	-

Tabla II. Fluorofotómetros comerciales.

c.- Fluorofotometría del Segmento anterior.

Para su análisis fluorofotométrico, el segmento anterior del ojo comprende la película lagrimal, la cornea, el humor acuoso, el cristalino y el vítreo anterior (Fig. 13). Para ello se

utiliza un objetivo que enfoca selectivamente estas estructuras. A fin de individualizar cada una por separado, la resolución axial del fluorofotómetro ha de ser la máxima posible.

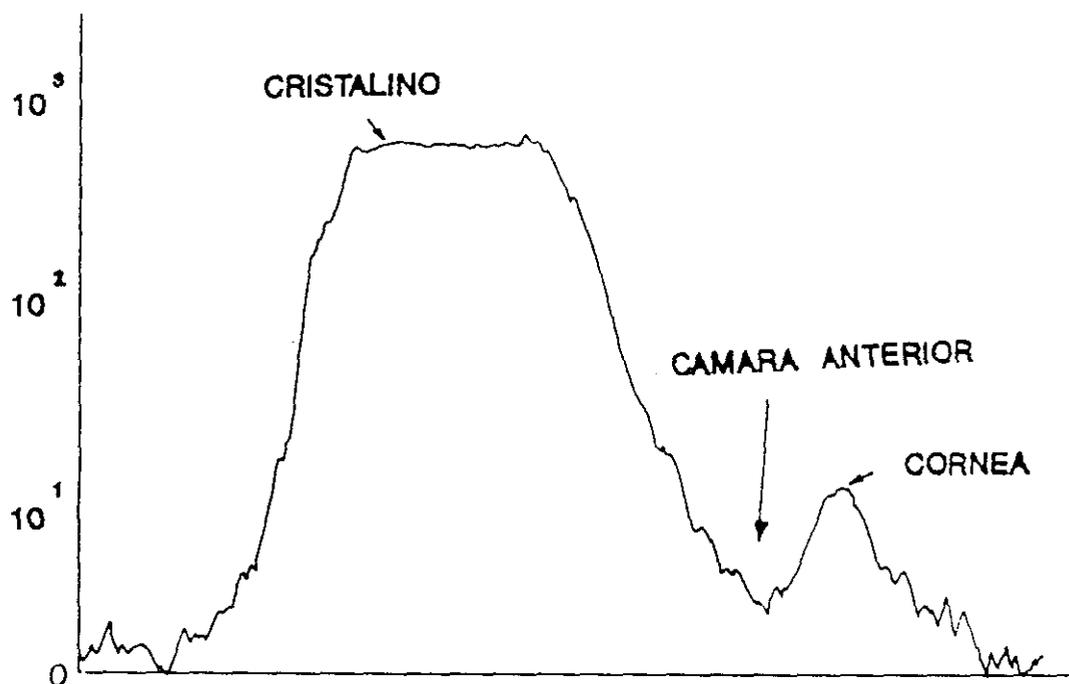


Fig.13.- Curva fluorofotométrica del segmento anterior sin fluoresceína.

El cristalino tiene una gran autofluorescencia propia, cercana a los 200 ngr/ml, que aumenta con la edad. El humor acuoso y el vítreo tienen una autofluorescencia cercana a cero. Los valores que se obtienen, próximos a 4-5 ngr/ml, se deben a la contaminación de las estructuras próximas de alta fluorescencia: el cristalino y la cornea. La cornea muestra un pico de unos 15 ngr/ml, que corresponde al estroma. La autofluorescencia de la película lagrimal no es distinguible del pico corneal, pero in vitro alcanza valores menores de 0,2 ngr/ml¹¹ (Beneyto 1991).

Si instilamos fluoresceína en el saco conjuntival, se produce una modificación en la curva que depende de la concentración de la solución y del tiempo transcurrido desde su

aplicación, del número de gotas y de la adición o no de anestésico tópico. En la figura 14 observamos los cambios producidos tras la instilación repetida de un colirio de fluoresceína al 0,2 % mezclada con benoxinato (la fluoresceína normalmente utilizada en clínica tiene una concentración del 2 %). El vítreo anterior y el cristalino apenas han cambiado puesto que no han captado contraste, pero la cámara anterior y la cornea han incrementado notablemente sus valores (a 150 y 300 ngr/ml respectivamente).

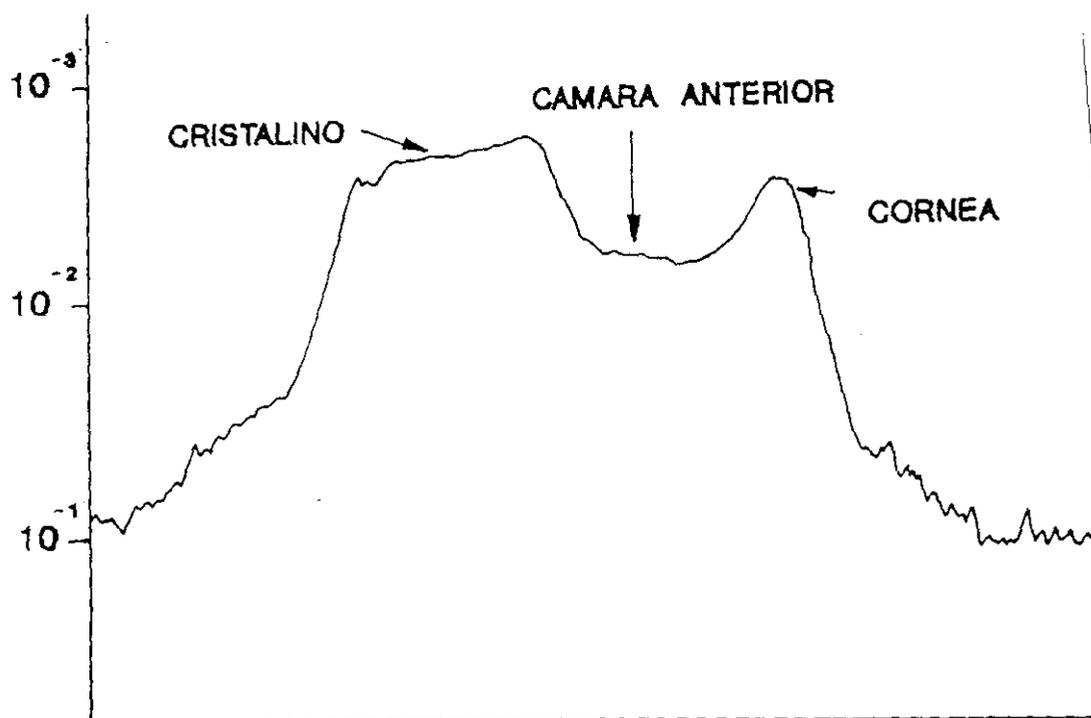


Fig.14.- Curva fluorofotométrica tras sobrecarga corneal con fluoresceína.

La fluorofotometría del segmento anterior constituye un instrumento versátil y útil para el estudio del ojo normal y patológico. Con él se han cuantificado la magnitud de diferentes parámetros oculares fisiológicos como el flujo lagrimal, la integridad del epitelio y el endotelio corneal, el flujo del humor acuoso o la permeabilidad de la barrera hemato-

acuosa. Muchos de ellos se alteran en patologías oculares o tras la administración de fármacos y tales modificaciones pueden ser cuantificadas¹¹ (Beneyto 1991). Al tratarse de un método reproducible y objetivo es válido para el planteamiento de estudios longitudinales.

d) Determinación de la permeabilidad del endotelio corneal.

En la figura 15 se expresa el método de medida de la permeabilidad del endotelio corneal lo cual nos permite estimar la función de barrera endotelial. Por sus características técnicas se suele hacer junto con la medida del flujo de humor acuoso. Necesita varias horas de espera tras una administración tópica repetida de fluoresceína (sobrecarga) y mediciones sucesivas en cornea y cámara anterior. El índice de paso de la fluoresceína corneal hasta la cámara anterior es un parámetro preciso de la permeabilidad endotelial. Los cambios en la concentración de fluoresceína en los diferentes compartimentos oculares en función del tiempo permiten calcular el coeficiente de permeabilidad endotelial ($K_{c.ca}$). La permeabilidad del endotelio a pequeñas moléculas fluorescentes se asume que es proporcional a su permeabilidad al agua, y por ello aporta una estimación de la función de barrera endotelial²⁵ (Carlson 1988).

A las 4 horas de la instilación y en el eje visual no hay intercambio de fluoresceína a través del limbo o la película lagrimal, existiendo únicamente un paso del colorante desde la cornea hacia la cámara anterior (modelo bicompartimental). Cuatro horas después de la instilación, las concentraciones de fluoresceína en la córnea y en el humor acuoso decrecen logarítmicamente en la misma proporción²⁵ (Carlson 1988). El $K_{c.ca}$ es calculado en función del tiempo para cada par de medidas de concentración de fluoresceína en los citados compartimentos de acuerdo con la siguiente relación, derivada de la ecuación diferencial descrita por Jones y Maurice⁸⁸ en 1966:

$$dC_c/dt = K_{c.ca} (C_a - r_{ac}C_c) \quad (1)$$

donde $C(c)$ representa la concentración de fluoresceína en el estroma corneal, $C(a)$ es la concentración de fluoresceína en la cámara anterior, $K_{c.ca}$ es el coeficiente de transferencia o permeabilidad endotelial, r_{ac} es la tasa de distribución del colorante en córnea y cámara anterior y t es el tiempo. La tasa de distribución de la fluoresceína es superior a la unidad, puesto que en cada medida la concentración de fluoresceína en la córnea es mayor que en cámara anterior, lo cual se cree que refleja la unión de la fluoresceína a las proteínas estromales¹⁴⁵ (Ota 1974).

La permeabilidad endotelial a la fluoresceína se calcula a partir del coeficiente de permeabilidad de la siguiente forma²⁷ (Coakes 1979):

$$\text{Permeabilidad} = K_{c.ca} \cdot q \cdot r_{ca} \quad (2)$$

donde $K_{c.ca}$ es la media de los valores calculados para todos los intervalos de medidas y q es el espesor corneal central.

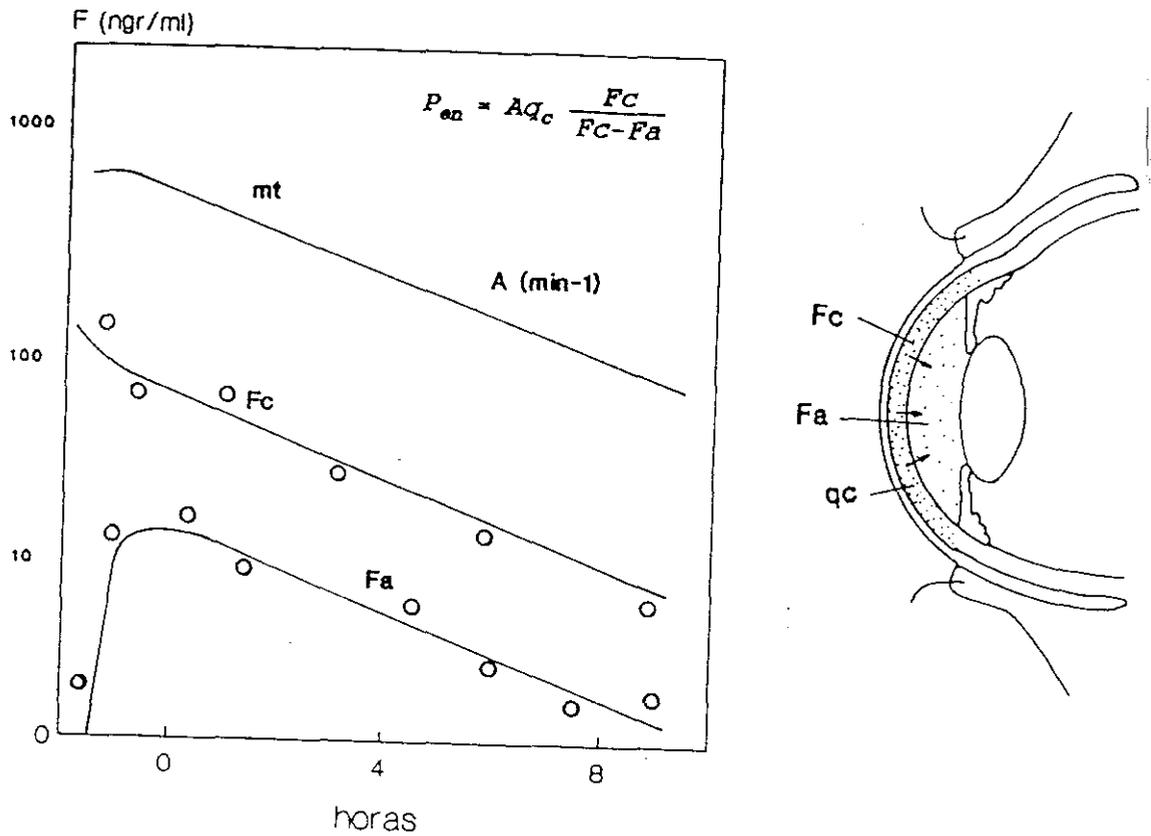


Fig.15.- Determinación de la permeabilidad del endotelio corneal. La fluoresceína difunde desde el estroma corneal hacia la cámara anterior. (P_{en} : coeficiente de permeabilidad endotelial. A : coeficiente de pérdida del globo ocular, F_c : fluorescencia corneal, F_a : fluorescencia en cámara anterior, q_c : espesor corneal y mt : masa total de fluoresceína).

El cálculo de la permeabilidad endotelial mediante fluorofotometría es un método muy reproducible en un mismo individuo y presenta una variación interindividual de un 30 % en la población normal. Se ha utilizado para estudiar la repercusión de la cirugía del segmento anterior sobre el endotelio: catarata, trabeculectomía, queratoplastia o queratotomía radial, así como en enfermedades oculares que lo afectan (cornea gutatta, distrofia endotelial de Fuchs) y en portadores de lentes de contacto¹⁷⁷ (Tuft 1990).

II.-Justificación,objetivos e hipótesis de trabajo.

El endotelio corneal es una monocapa celular situada en la superficie corneal posterior cuya estabilidad morfológica e integridad funcional son esenciales en el mantenimiento de la transparencia y grosor corneal. Estas cualidades se deben fundamentalmente a la existencia de un nivel constante de hidratación tisular, que es mantenido gracias a las funciones de bomba y barrera del endotelio corneal.

La queratopatía bullosa ha sido históricamente y todavía es una de las complicaciones más importantes de la cirugía de la catarata debida a la pérdida de células endoteliales en el acto operatorio. No hay duda de que las modernas técnicas de extracción de la catarata con implante de lente intraocular de cámara posterior y el desarrollo de nuevos materiales para la protección del endotelio han reducido considerablemente la incidencia de complicaciones postoperatorias corneales.

En cualquier caso, tanto la cirugía de la catarata como cualquier técnica quirúrgica que implique maniobras en el segmento anterior lleva implícita una pérdida de células del endotelio corneal.

El endotelio corneal consta de un número finito e irremplazable de células y, por tanto, carece de capacidad regenerativa. Sin embargo, posee una importante reserva funcional, de forma que un número de células significativamente menor es capaz de mantener el grosor y la transparencia corneal dentro de los límites normales.

Con objeto de estudiar las alteraciones morfológicas y funcionales inducidas en el

endotelio corneal por la cirugía de la catarata con los principales métodos disponibles en la actualidad: medición del espesor corneal con paquimetría, determinación de la permeabilidad endotelial con fluorofotometría y obtención de medidas morfométricas con microscopía especular; así como analizar comparativamente el efecto producido tanto por diferentes técnicas como por distintos niveles de experiencia quirúrgica, se proponen las siguientes hipótesis de trabajo:

1) Determinación del grosor corneal, de la permeabilidad endotelial y del estado morfológico del endotelio corneal en el periodo preoperatorio. Relación con factores como edad, sexo y PIO.

2) Determinación del grosor corneal, permeabilidad y morfología endotelial a los 3 meses de la cirugía utilizando diferentes técnicas quirúrgicas: técnica de extracción extracapsular con tres tipos diferentes de capsulotomías- abrelatas, sonrisa y capsulorrexis-, y facoemulsificación del cristalino, y distintos niveles de experiencia quirúrgica. Comparación de los resultados. Relación con factores como tiempo de apertura de cámara anterior y tiempo de ultrasonidos en la facoemulsificación.

3) Evaluación del daño endotelial postoperatorio. Valoración de la estabilidad endotelial.

4) Comparación y análisis de las equivalencias entre los tres métodos de medida: paquimetría, fluorofotometría y microscopía especular.

III. Sujetos, material y métodos.

1.- SELECCION Y GRUPOS DE PACIENTES.

Se ha analizado una muestra homogénea de 98 pacientes (50 hombres, 48 mujeres) con una edad media de $67,86 \pm 7,50$ años, estudiando un sólo ojo de cada uno de ellos. Los pacientes se distribuyeron en varios grupos (tabla III). Todos presentaban cataratas seniles no complicadas sin evidenciarse en ningún caso glaucoma, uveitis ni retinopatía diabética. La asignación a los diferentes grupos ha sido realizada de forma aleatoria y randomizada de forma consecutiva, incluyendo a los pacientes en grupos atendiendo al tipo de capsulotomía y a la experiencia del cirujano y asignándolos a ellos por orden de llegada (el primero: capsulotomía en abrelatas por cirujano experto; el segundo: abrelatas y cirujano novel, y así sucesivamente). No se han seleccionado las cataratas que fueron sometidas a facoemulsificación. La AV preoperatoria fue semejante en los cuatro tipos de cirugía.

	Abrelatas	Sonrisa	Capsulo rexis	Facoemulsi- ficación	Total
C.Experto	10	18	10	13	51
C. Novel	10	19	10	8	47
Total.	20	37	20	21	98

Tabla III. Grupos seleccionados y número de ojos.

Los pacientes se han seleccionado de forma que las cataratas que presentaban fueran de una dureza y densidad similar, pudiendo realizarse en ellos cualquiera de las técnicas quirúrgicas de extracción señaladas. Las características de cada grupo son las siguientes:

1) Grupo I: 20 ojos han sido intervenidos realizando una técnica de extracción extracapsular del cristalino (EECC) con capsulotomía en "abrelatas"; 10 ojos por dos cirujanos expertos y 10 por dos cirujanos noveles.

2) Grupo II: En 37 ojos se ha realizado una EECC con capsulotomía en "sonrisa". Dieciocho ojos han sido operados por cirujanos expertos y 19 por noveles.

3) Grupo III: 20 ojos han sido intervenidos realizando una EECC con capsulorrexis, 10 de ellos por cirujanos expertos y el resto por cirujanos noveles.

4) Grupo IV: En los 21 ojos restantes se ha realizado una facoemulsificación del cristalino. Trece ojos han sido operados por cirujanos expertos y 8 por noveles.

No se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que presentaron complicaciones intraoperatorias (rupturas de cápsula posterior, pérdidas de vítreo, desprendimientos de la membrana de Descemet y aquellos casos en los que sin existir las complicaciones anteriormente citadas fue necesario una manipulación excesiva de las estructuras del segmento anterior del ojo) y postoperatorias (dehiscencias de sutura, seidel, hipemas e inflamaciones postoperatorias importantes).

2.- TECNICA QUIRURGICA.

2.1.- CIRUGIA EXTRACAPSULAR.

Todas las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas de forma estandarizada sin complicaciones intra o postoperatorias en ningún caso. La técnica quirúrgica ejecutada en todos los casos fue la siguiente:

- Incisión escleral tunelizada de 7-8 mm, penetrando en cornea clara a 1-2 mm del limbo.
- Capsulotomía en función del grupo asignado.
- Irrigación-aspiración (I/A) automática de restos corticales.
- Implantación de LIO de polimetilmetacrilato (PMMA) de 6,5 x 12,5-13 mm.

- Suero salino balanceado (BSS) para irrigación y reposición de cámara anterior.
- Hialuronato sódico como viscoelástico (posterior lavado).
- Aire para mantener la cámara anterior durante la sutura. Intercambio posterior por BSS.

A) Capsulotomía en "abrelatas".

Consiste en la realización con el cistitomo de múltiples punciones en la cápsula anterior del cristalino de forma radial en los 360°, que posteriormente se unen adoptando una forma en "abrelatas"(fig. 16). Una vez completada la capsulotomía, el resto capsular se elimina mediante una pinza angulada de Kelman-McPherson.

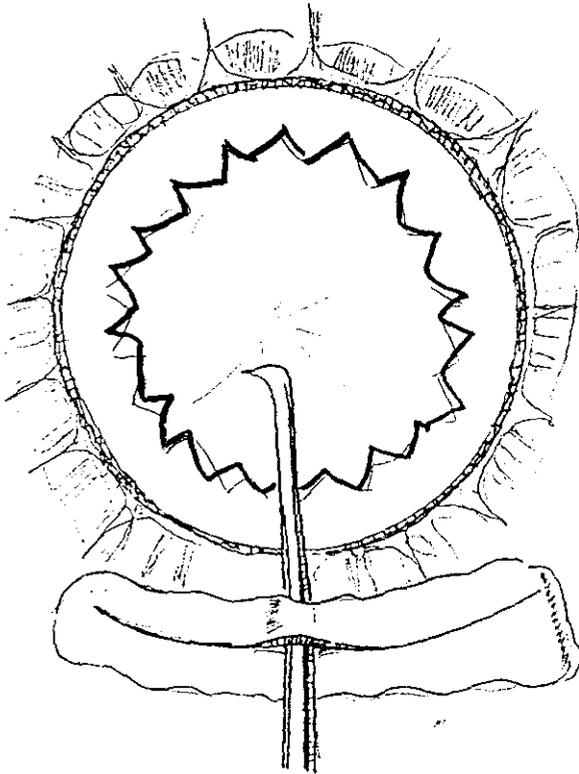


fig. 16.- Capsulotomía en abrelatas.

B) Capsulotomía en "sonrisa".

La capsulotomía en "sonrisa", en "sobre" o técnica intercapsular, descrita por Rosen¹⁵⁸ (Rosen 1989) consiste en la realización de múltiples punciones en los 180° superiores de la cápsula anterior del cristalino que posteriormente se unen, adoptando una morfología en "sonrisa" (fig. 17). En este caso, la cápsula anterior se mantiene durante la cirugía y únicamente es extraída tras la implantación de la LIO. Para facilitar la implantación y la permanencia de la LIO en el saco capsular, la capsulotomía se realiza dejando un amplio colgajo superior de cápsula anterior.

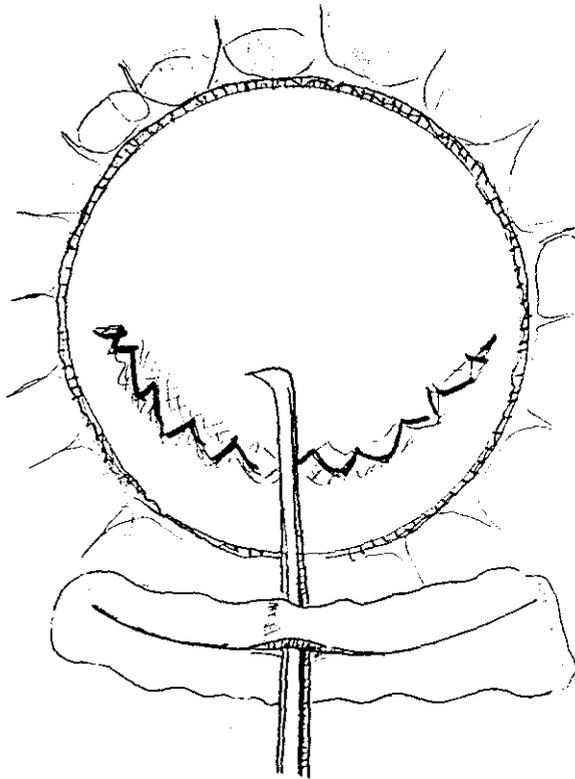


fig 17.- Capsulotomía en "sonrisa".

C) Capsulorrexis.

La capsulorrexis o capsulotomía circular continúa la hemos realizado efectuando un desgarro capsular central con el cistitomo que posteriormente se ha extendido de forma circunferencial con el citado instrumento o con pinzas de Utrata hasta conseguir una apertura capsular circular de un sólo trazo, sin desgarros radiales (fig. 18). En el caso de la cirugía extracapsular hemos intentado hacer una capsulorrexis de buen tamaño (aproximadamente 6,5 mm) para conseguir una adecuada expresión del núcleo¹⁴⁷ (Pande 1993).

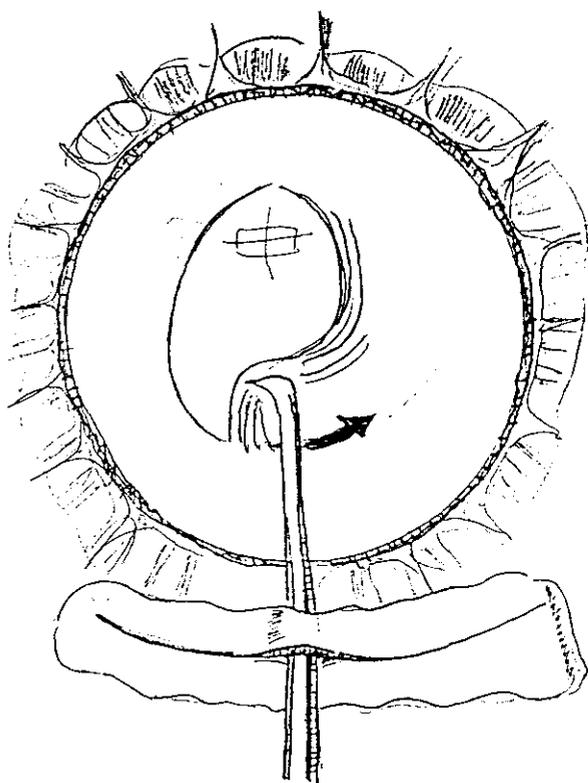


fig. 18. Capsulorrexis.

2.2.- FACOEMULSIFICACION.

Hemos realizado la facoemulsificación del cristalino según la siguiente secuencia :

- Incisión escleral de 3,2 mm, con ampliación posterior a 5,5 mm para introducir la LIO.
- Capsulorrexis de 5,5-6 mm. La capsulotomía empleada en todos los casos de facoemulsificación ha sido la capsulorrexis.
- Técnica de nucleofractura.
- Parámetros: punta del faco empleada de 30°. Potencia de ultrasonidos: 50-70 %.
- I/A automática de restos corticales.
- Implantación LIO PMMA de 5,5 x 12 mm.
- BSS para irrigación y reposición de cámara anterior.
- Hialuronato sódico como viscoelástico.
- Aire en cámara anterior para la sutura.

El tratamiento postoperatorio aplicado en todos los pacientes consistió en un corticoide y un antibiótico tópicos en pauta decreciente según el grado de inflamación de la cámara anterior, y un antiinflamatorio no esteroideo administrado por vía sistémica los primeros días del postoperatorio.

3.- EXPERIENCIA QUIRURGICA

Las intervenciones fueron realizadas por dos cirujanos expertos y dos noveles, éstos últimos con un dominio suficiente de todas las técnicas empleadas.

3.1.- CIRUJANO "EXPERTO".

En el presente estudio hemos considerado que un cirujano es "experto" para las técnicas quirúrgicas evaluadas cuando se trata de un residente de cuarto año o un adjunto

que hayan realizado :

- a) Más de 50 EECC.
- b) Más de 50 facoemulsificaciones.

un mismo cirujano podría ser "experto" para una técnica pero no para la otra.

3.2.- CIRUJANO "NOVEL"

Se han considerado como cirujanos "noveles" los residentes de segundo y tercer año que hayan realizado :

- a) Menos de 50 EECC.
- b) Menos de 50 facoemulsificaciones.

4.- EXPLORACION CLINICA

4.1.- HISTORIA CLINICA.

Se realizó en todos los pacientes del estudio, reflejando los siguientes datos de la anamnesis y exploración clínica antes y 3 meses después de la cirugía:

- Datos de filiación.
- Edad y sexo.
- Antecedentes personales sistémicos y oculares, haciendo especial mención en la presencia de diabetes mellitus, glaucoma, uveitis y enfermedades corneales.
- Agudeza visual (AV) máxima corregida para visión lejana pre y postoperatoriamente, con los optotipos E de Snellen en el mismo lugar y bajo las mismas condiciones de iluminación.
- PIO por aplanación con tonómetro manual pre y postoperatoria.
- Biomicroscopía con lámpara de hendidura. En la exploración preoperatoria se reseña especialmente el tipo de catarata y el grado de fulgor tras dilatación pupilar. En el postoperatorio se valoró el estado de incisión, el grado de edema y la transparencia corneal,

la inflamación en cámara anterior (tyndall y flare), así como la morfología pupilar. Se determinó también cuando fue posible la situación de la LIO con exploración con lente de gonioscopia tras dilatación máxima con el fin de localizar si los hápticos de la LIO se hallaban implantados o no en el saco capsular^{133,173} (Naesser 1986, Tañá 1993).

4.2.- PAQUIMETRIA Y CALCULO DE LA PROFUNDIDAD DE LA CAMARA ANTERIOR.

Se realizó paquimetría para la determinación del espesor corneal central (PK) y biometría ultrasónica para la medida de la profundidad de la cámara anterior, tanto pre como postoperatoriamente. Se realizaron cinco medidas obteniéndose el valor medio.

La profundidad de la cámara anterior es un dato necesario para los ulteriores cálculos fluorofotométricos de permeabilidad endotelial ya que es necesaria para hallar el volumen de distribución de la fluoresceína en la cámara anterior. En el sujeto fáquico se considera la distancia entre la superficie corneal posterior y la cara anterior del cristalino, y en el pseudofáquico entre aquella y la superficie anterior de la LIO.

4.3.- FLUOROFOTOMETRÍA.

A) El Fluorotron Master.

Utilizamos un fluorofotómetro FLUOTRON MASTER FM-2 (fig. 19) comercializado por Coherent (Palo Alto, California).

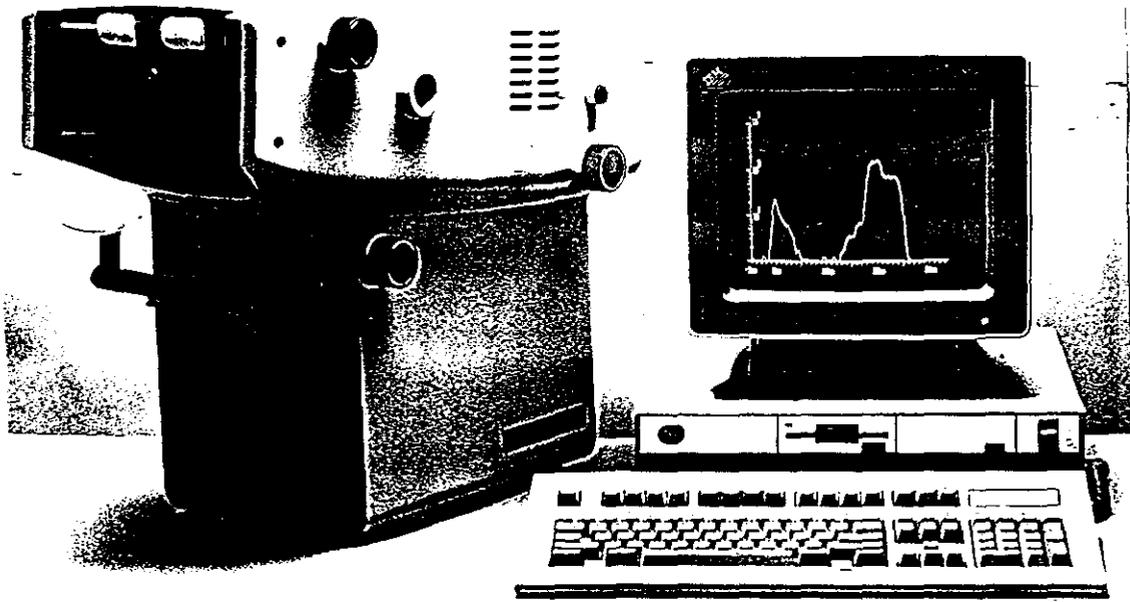


Fig. 19.- El Fluorotron Master.

Consta de los siguientes elementos: cabezal óptico, microordenador, pantalla e impresora.

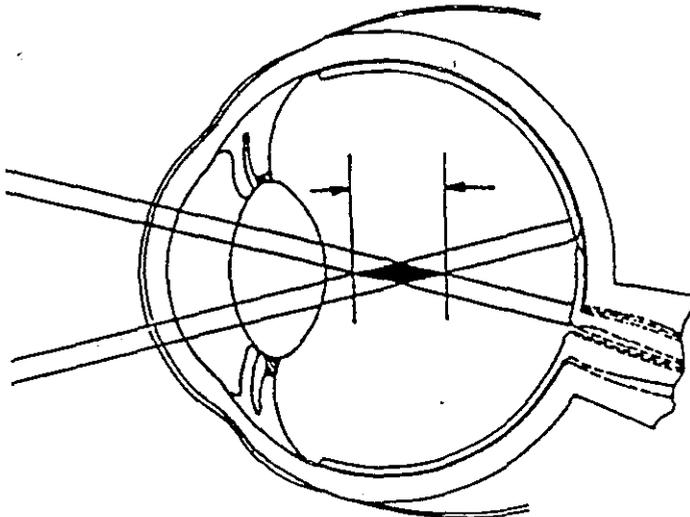
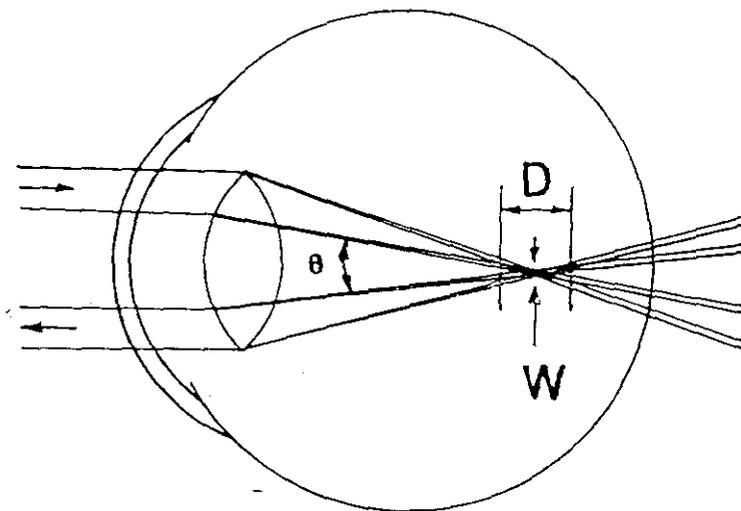


Fig.20.-Cruce de los fascículos de excitación y emisión.

B) El cabezal optico

Como fuente de iluminación utiliza una lámpara halógena de tungsteno que permite obtener una alta luminosidad al soportar temperaturas elevadas. Emite un haz de $1 \times 1,9$ mm de luz azul cobalto (con longitud de onda de 480 nm) que excita la fluoresceína intraocular. En estas condiciones, la fluoresceína emite a su vez luz verde a unos 520 nm. El cruce dentro del ojo de los fascículos de excitación y emisión determinan un volumen donde se mide la concentración de fluoresceína (fig. 20). La longitud del cruce depende del ángulo entre ambos fascículos luminosos y de la anchura de ambos, y determina el índice de resolución axial del fluorofotómetro (fig. 21).



$$D = W \frac{1}{\tan \frac{\theta}{2}}$$

Fig 21.- Resolución axial del fluorofotómetro.

El haz emitido es llevado a un contador de fotones (tubo fotomultiplicador) y finalmente los impulsos son digitalizados por el ordenador y expresados de forma numérica.

La figura 22 representa la cabeza del Fluorotron Master. La luz de la lámpara halógena pasa primero a través de un filtro azul y un espejo dirige el haz hacia el sistema de lentes

L1/L2. Siendo L1 fija, el movimiento anteroposterior de L2 permite realizar un recorrido focal a lo largo del eje del globo. Un pequeño motor permite ajustar el número de medidas, habitualmente 4 por milímetro.

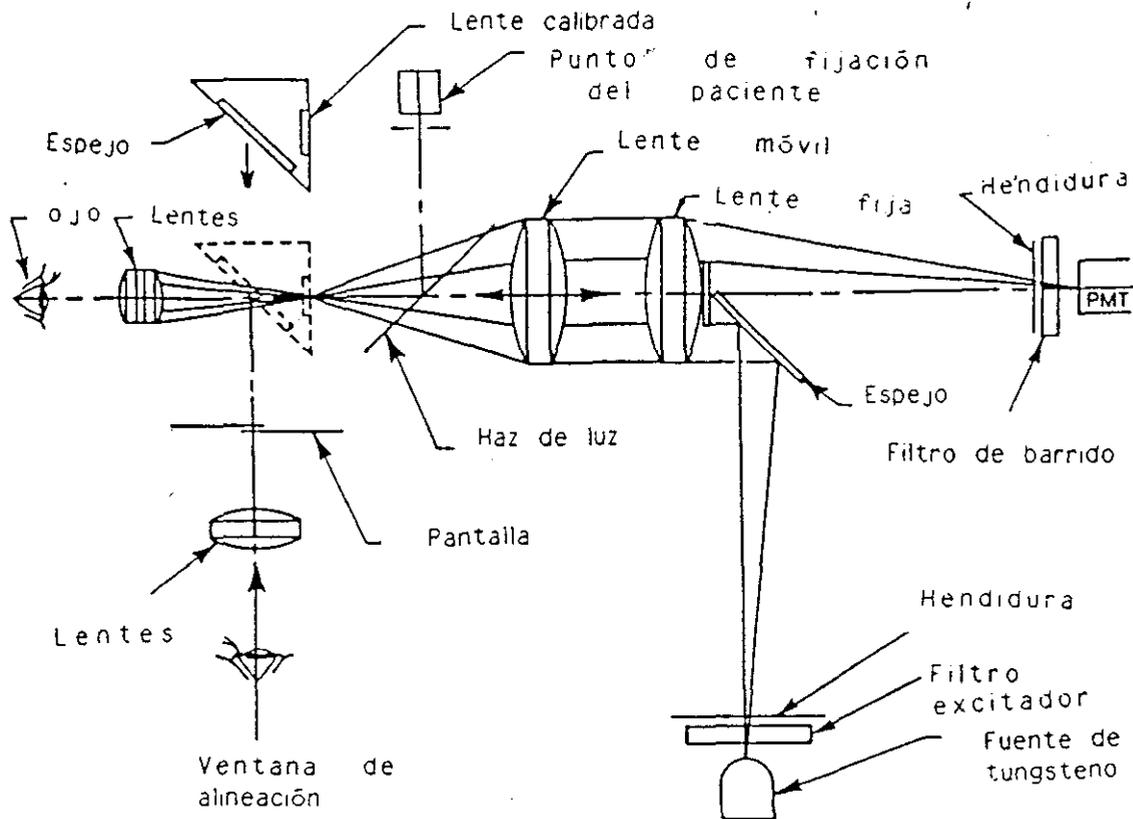


Fig.22. Esquema de la cabeza del Fluorotron Master.

El haz de emisión sigue un camino inverso. La luz proveniente del cruce con el fascículo de excitación pasa a través de L2 y L1 y se dirige al filtro de emisión y al tubo fotomultiplicador, donde es convertido en impulsos eléctricos. El objetivo L3 está diseñado para ser cambiado según sea el objeto de la exploración. El objetivo de segmento anterior incrementa la resolución axial aumentando el ángulo de cruce de 14° a 28° .

C) El ordenador.

Es un PC IBM PS/2 modelo 30. Tiene la misión de digitalizar las medidas realizadas y presentarlas en forma gráfica y numérica. Además analiza los resultados obtenidos y aplica programas de cálculo.

El "software" comprende dos programas según se desee analizar segmento anterior o posterior. Cada uno de los programas tiene una parte de medida y una parte de análisis.

El programa de segmento anterior permite realizar las siguientes operaciones:

- 1.- Medida de la fluorescencia punto por punto a lo largo del eje ocular.
- 2.- Archivo en discos magnéticos (diskettes de 3½) de las medidas realizadas.
- 3.- Cambio de parámetros para la realización de la prueba (tiempo de realización, número de puntos medidos por cada mm del eje ocular y factor de calibración para el lote de fluoresceína empleado).
- 4.- A partir de los datos obtenidos aplica el protocolo de Yablonski.

Otros programas realizan una correcta calibración del aparato, miden el nivel de "ruido" ambiente y comprueban que la alineación es correcta.

D) La pantalla y la impresora.

Recogen ambas la misma información. Las curvas se dibujan en una gráfica en donde las abscisas indican el eje ocular en mm y las ordenadas la fluorescencia en ngr/ml. Esta última suele expresarse en forma logarítmica aunque puede ser expresada linealmente. La figura 23 muestra una curva fluorofotométrica expresada en forma logarítmica del segmento anterior antes de la cirugía tras realizar una sobrecarga corneal con fluoresceína. La forma numérica nos da en forma cuantitativa la concentración de fluoresceína punto por punto. La pantalla y la impresora recogen también los resultados de los diferentes programas utilizados.

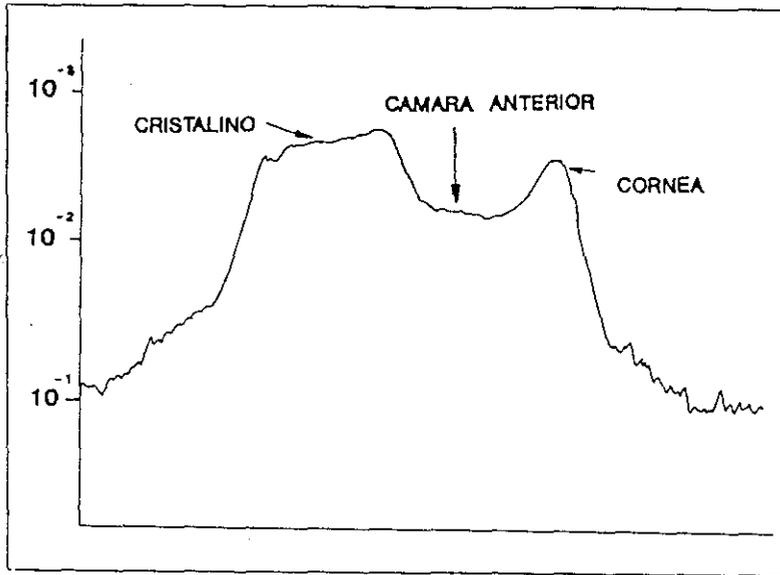


Fig.23. Curva fluorofotométrica preoperatoria expresada en forma logarítmica del segmento anterior tras sobrecarga con fluoresceína.

E) Características técnicas del aparato.

El límite mínimo de detección representa la sensibilidad del aparato. Es la concentración menor que puede detectarse con un nivel de confianza determinado. Así, una concentración igual al límite menor de detección tiene una probabilidad del 2,7 % de ser originada por el ruido de fondo, si consideramos que el límite menor de detección es la media más el doble de la desviación estándar del ruido de fondo en ausencia de fluoresceína. Para su cálculo se introduce agua destilada en la cubeta para plasma y se realizan cuatro medidas en un intervalo de 3,5 mm, obteniéndose la media y la desviación estándar. De esta forma obtenemos un límite menor de detección de 0,4 ng/ml, valor intermedio entre los 0,6 de Zeimer¹⁹⁰ (Zeimer 1985) y los 0,1 de Coherent.

El error de medida se considera inferior al 11 % en concentraciones inferiores a 1 ng/ml y del 8 % si ésta se encuentra entre 1 y 5 ng/ml. Cifras superiores tienen un margen

de error de menos de un 1-2 %. En una solución de agua destilada se encuentra un ruido de fondo de 0,2 ng/ml.

El concepto de resolución axial deriva del hecho de que las medidas realizadas en el ojo no son puntuales sino que corresponden a un volumen con una longitud axial finita constituida por la intersección de los haces excitador y receptor¹⁹⁰ (Zeimer 1985). Nosotros hemos obtenido una resolución axial de 1,75 mm y Zeimer¹⁸⁹ (Zeimer 1983) de 1,5 mm con el ocular para segmento posterior y 0,5 mm con el ocular para segmento anterior.

La reproductibilidad representa la dispersión de las medidas repetidas bajo condiciones similares. Para determinarla se registran dos medidas consecutivas en un sujeto sano a los 60 minutos. Se calcula la diferencia entre ambas medidas y se divide por la mayor multiplicándose por 0,89 que es el factor de corrección para calcular la desviación estándar a partir del rango de dos medias. De esta manera obtenemos un coeficiente de variabilidad del 12 %, semejante al determinado por Zeimer¹⁹⁰ (Zeimer 1985).

F) El protocolo de Yablonski.

La fluoresceína se administra por vía tópica, mezclada con un anestésico local (benoxinato) con objeto de aumentar la permeabilidad del epitelio corneal. El análisis matemático de Yablonski¹⁸⁵ (Yablonski 1978) se deriva del realizado por Jones y Maurice⁸⁸ en 1966. Se considera el segmento anterior como un modelo bicompartimental (fig. 24), en el cual existe un paso constante de colorante desde córnea a cámara anterior y una eliminación debida al aclarado producido por el humor acuoso. Se acepta que el 90-95 % del colorante va a seguir las vías de evacuación del humor acuoso.

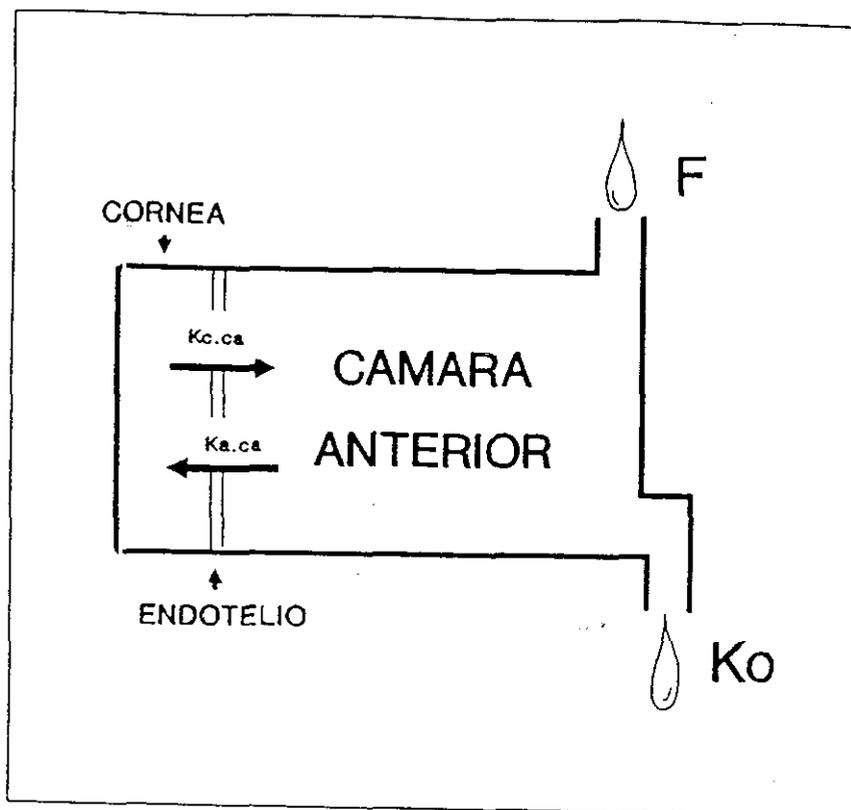


Fig.24. Modelo bicompartimental del segmento anterior del ojo.

La evolución en el tiempo de las concentraciones de fluoresceína en cornea y cámara anterior se expresa en la figura 25. Las expresiones cinéticas que regulan este intercambio son:

$$dC_c/dt = K_{c.ca} (C_a - C_c) \quad (3)$$

$$dC_a/dt = -K_o \cdot C_a + K_{a.ca} (C_c - C_a) \quad (4)$$

$$dmt/dt = -C_a \cdot V_a \cdot K_o \quad (5)$$

Donde:

- t es el tiempo.
- C_c es la concentración de fluoresceína en la cornea.
- C_a es la concentración de fluoresceína en la cámara anterior.
- m_t es la masa total de fluoresceína.
- K_{c.ca} es el coeficiente de transferencia de córnea a cámara anterior.
- K_{a.ca} es el coeficiente de transferencia de cámara anterior a córnea.
- K_o es el coeficiente de salida de la fluoresceína de cámara anterior.
- V_a es el volumen de cámara anterior.
- V_c es el volumen corneal.

La solución de las tres ecuaciones adopta una forma biexponencial (fig. 25). Los coeficientes de transferencia están relacionados entre sí por la fórmula:

$$V_a \cdot K_{a.ca} = V_c \cdot K_{c.ca} \quad (6)$$

Las curvas tienen una primera fase de subida exponencial (pendiente B) y otra lenta descendente (pendiente A).

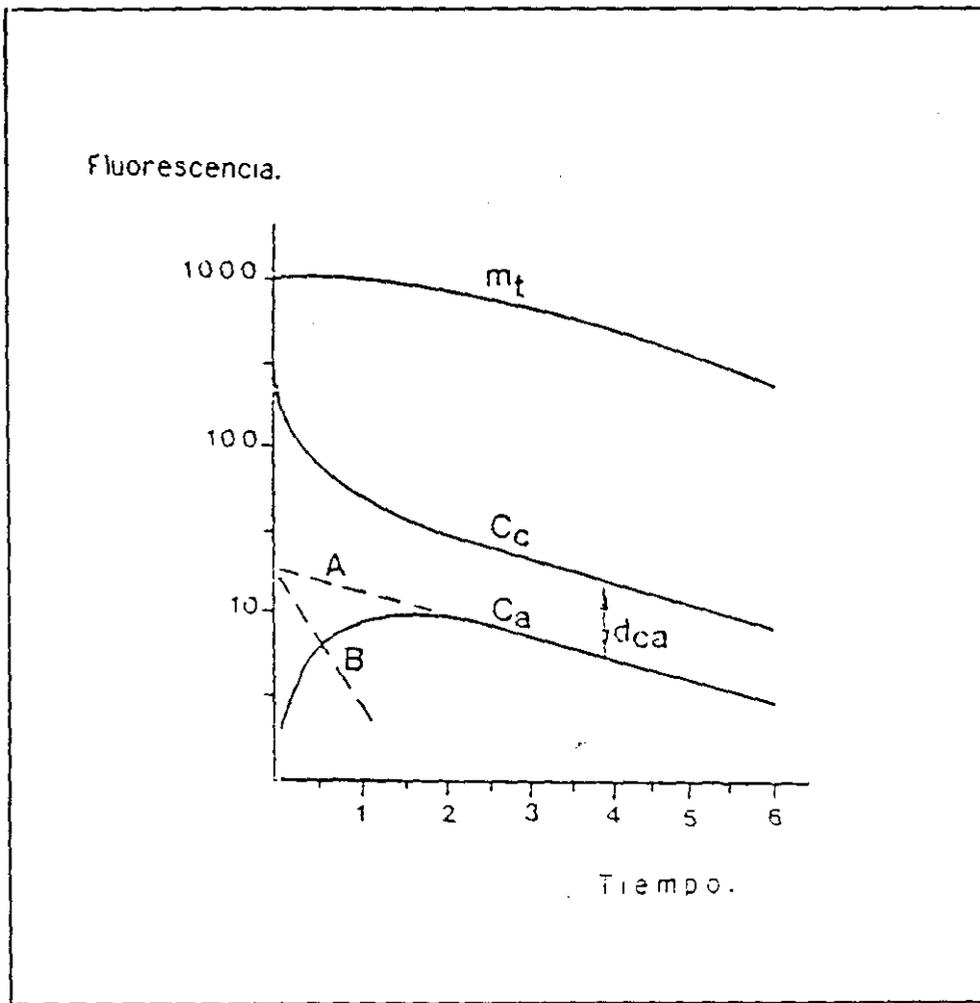


Fig.25. Curvas de evolución de la masa total de fluoresceína (m_t) y de la concentración de fluoresceína en córnea (C_c) y cámara anterior (C_a). Las pendientes de subida (B) y descenso (A) adoptan formas exponenciales.

Jones y Maurice⁸⁸ en 1966 demostraron que la fluorescencia en córnea y cámara anterior es proporcional a la concentración de fluoresceína, C_c y C_a . La proporción incluye una constante $r_{c_a} = 1,2$.

$$C_c / C_a = F_c / F_a \cdot 1,2 \quad (7)$$

G) Realización de la prueba.

Utilizamos un colirio compuesto por fluoresceína al 0,2 % mezclada con Benoxinato al 0,4 % (fórmula magistral proporcionada por los laboratorios CUSI). Este colirio es instilado en el fondo de saco conjuntival a razón de una gota cada dos minutos durante treinta minutos. Cuatro horas después, las pendientes de caída de las concentraciones de fluoresceína en córnea y cámara anterior son semejantes (fig.26). A partir de este momento se empiezan a hacer medidas fluorofotométricas seriadas. Antes de la obtención de las curvas, el fluorofotómetro ha sido preparado para realizar 4 medidas por mm, con una duración de 1,30 segundos cada una. Se ha introducido también un factor de calibración para el lote de fluoresceína que está siendo utilizado.

Se coloca el paciente sobre la mentonera del cabezal y el observador enfoca el segmento anterior desde la ventana accesoria. En ese momento, una luz roja sirve al paciente como fijación. Las medidas se realizan en completa oscuridad y tienen una duración aproximada de medio minuto.

Una curva obtenida con calidad suficiente ha de permitir distinguir claramente córnea, cámara anterior y cristalino (fig. 13 y 14). El fracaso se produce normalmente por mala fijación o parpadeo. En estos casos, la medida ha de ser repetida.

Se realizan cinco determinaciones con un intervalo de media hora entre cada una. Una vez realizadas, las curvas quedan almacenadas en el disco duro del ordenador. Se puede proceder a su análisis cuando se desee.

Para aplicar el protocolo de Yablonski es necesario conocer el espesor corneal, el volumen corneal y el volumen de la cámara anterior, así como la constante $r_{ca} = 1,2$. Utilizamos paquimetría ultrasónica para medir el grosor corneal. El volumen corneal se

considera constante, igual a $70 \mu\text{l}$ en todos los ojos ²⁶(Carlson 1988) .

El coeficiente de transferencia endotelial ($K_{c.ca}$) mantiene una relación directamente proporcional con el volumen de la cámara anterior (V_a) (fórmula 6), por lo que su cálculo adquiere gran importancia. Puede ser estimado de dos maneras:

1.- Mediante fórmulas geométricas, a partir de la profundidad de la cámara anterior y del diámetro corneal.

2.- Por métodos ópticos^{87,88} (Johnson 1977, Jones and Maurice 1966). Estos últimos son más exactos, pero técnicamente más difíciles de realizar, por lo que en fluorofotometría no se han utilizado.

En la literatura hemos encontrado tres fórmulas diferentes utilizadas en fluorofotometría para estimar el volumen de la cámara anterior:

$$V_a = 8\pi D^2 \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{D^3}{3} \quad (8)$$

(Coulangeon, Menerath, Solé 1987).

$$V_a = \pi D^2 \cdot (r - D/3) \quad (9)$$

(Gullstrand, 1987).

$$V_a = 1/6 \pi D (D^2 + \frac{3}{4} d^2) \quad (10)$$

(Brubaker, 1982).

(D es la profundidad de la cámara anterior, r es el radio corneal y d es el diámetro corneal).

En la práctica se suele utilizar una constante que varía según los autores (Yablonski: $174 \mu\text{l}$, Brubaker: $200 \mu\text{l}$, Menerath: $210 \mu\text{l}$). En estudios realizados previamente en nuestro departamento¹¹ (Beneyto 1991), se ha calculado el volumen de cámara anterior con los tres métodos en un total de 50 ojos obteniéndose los siguientes resultados:

* V_a (Coulangeon) = $256,46 \pm 41,6 \mu\text{l}$.

* V_a (Gullstrand) = $187,18 \pm 27,4 \mu\text{l}$.

* V_a (Brubaker) = $203,69 \pm 19,1 \mu\text{l}$.

Nosotros hemos elegido el método de Brubaker por ser el que más se ajusta a la literatura. Su valor se encuentra además entre los otros dos valores y es el que menor desviación típica presenta. Hemos calculado las diferencias que se producen en los cálculos de $K_c.ca$ preoperatorio empleando el valor constante de $V_a=203 \mu\text{l}$ y utilizando las medidas individuales para cada paciente. Los resultados obtenidos fueron muy semejantes en el estudio preoperatorio:

* $K_c.ca$ preoperatorio aplicando la fórmula de Brubaker:

$$K_c.ca = 3,38 \pm 1,30 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}.$$

* $K_c.ca$ para $V_a = 203,7 \mu\text{l}$:

$$K_c.ca = 3,43 \pm 1,46 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}.$$

No existe diferencia significativa entre ambos valores.

No obstante, el coeficiente de transferencia endotelial postoperatorio ($K_c.ca_{post}$) sí que debe ser calculado utilizando cifras de V_a halladas individualmente en cada caso, puesto que existen variaciones importantes en la profundidad de la cámara anterior en el período postoperatorio. Por todo ello, tanto para el cálculo de $K_c.ca$ preoperatorio como para el $K_c.ca$ postoperatorio utilizamos la fórmula de Brubaker.

H) Rectas de regresión y obtención del coeficiente de permeabilidad.

Introducimos de nuevo las mediciones en el ordenador, centrando cuidadosamente el pico corneal de cada una de ellas sobre una línea-guía. El programa nos proporciona ahora las rectas de regresión lineal de la fluorescencia en cornea y cámara anterior (Fig. 27). Para aceptar como válido un protocolo es necesario:

- Que los puntos sean concordantes. Se aceptan las rectas cuyo factor de regresión,

hallado por el método de mínimos cuadrados, sea igual o superior a 0,8.

- Que las rectas sean paralelas (el valor de la pendiente debe ser semejante). Este valor es siempre negativo puesto que la fluorescencia decrece siempre en el tiempo.

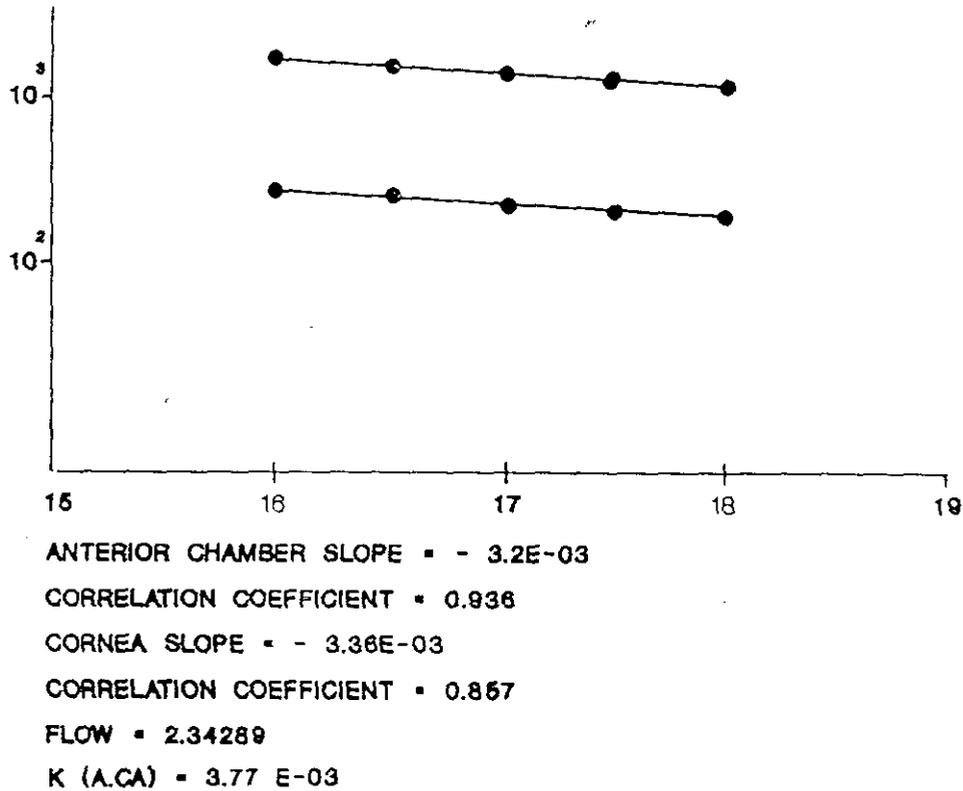


Fig.26. Rectas de regresión de las medidas de fluorescencia en córnea y cámara anterior n función del tiempo. Valores fluorofotométricos obtenidos (slopes: pendientes de las rectas. F: flujo de humor acuoso. Kc.ca: coeficiente de paso de córnea a cámara anterior. Ka.ca: coeficiente de paso de cámara anterior a córnea. D: distancia entre ambas rectas).

El protocolo de Yablonski nos proporciona los siguientes valores:

- F: Flujo de humor acuoso.
- Ko: Coeficiente de salida.
- Kc.ca: Coeficiente de permeabilidad endotelial (paso de fluoresceína desde córnea a cámara anterior).
- Kc.ac: coeficiente de paso de cámara anterior a córnea.

4.4. MICROSCOPIA ESPECULAR.

Para el estudio morfológico del endotelio corneal hemos utilizado el Microscopio Especular de contacto LSM 2000C (Bio Optics Inc, Arlington, MA) adaptado a una cámara de video y a un sistema de análisis de imagen (Bio Optics Thumper Video Digitization Image Analysis System).

Las determinaciones se han realizado antes y tres meses después de la cirugía.

El microscopio y el sistema fotográfico tienen un eje de giro común. El enfoque se obtiene al poner el cono de aplanación en contacto progresivo con la cornea, disponiendo de un regulador para enfoques finos en la base del objetivo. Existe una mentonera regulable en altura para el apoyo de la cabeza y se utiliza un punto de fijación para el ojo adelfo.

Se han obtenido dos imágenes de la porción central de cada córnea (3 mm) desde la cámara de vídeo del microscopio que son enviadas al sistema de análisis de imagen para su digitalización. Se ha analizado un área comprendida entre 75-150.000 μ^2 , con un mínimo de 100 células en cada medida con una magnificación suficiente (x 400), empleando el software del sistema. El sistema de análisis de imagen que incluye un algoritmo que asume que los límites celulares son líneas rectas que conectan los vértices nos permite el cálculo de los distintos parámetros morfométricos: densidad endotelial central (DEC), área celular, coeficiente de variación del tamaño celular (medida objetiva del polimegatismo celular), porcentaje de hexagonalidad (índice del pleomorfismo celular) y pérdida celular expresada en porcentaje de la densidad celular preoperatoria.

A) Densidad corneal endotelial central .

La densidad endotelial central (DEC) se expresa en células/mm² y se calcula mediante el conteo de las células incluidas en un área de dimensiones conocidas. Está inversamente relacionada con el área celular¹⁶³ (Schultz 1986). Únicamente se cuentan las células cuyos bordes están completamente incluidos dentro del área trazada.

B) Area celular.

Puede ser determinada con el analizador de imagen. Los límites celulares de un número suficientemente elevado de células son señalados con un línea, y el analizador calcula el área celular media dentro del trazado así como la desviación estándar (DS). Para realizar estas mediciones, la magnificación de las imágenes debe ser lo bastante grande como para poder encuadrarlas adecuadamente.

C) Coeficiente de variación .

El coeficiente de variación (CV) representa el cociente entre la DS del tamaño celular y el área celular media²¹ (Bourne 1994). Es una medida objetiva del polimegatismo celular y es independiente del tamaño y de la densidad celular¹⁶³ (Schultz 1986). El CV es un índice adimensional que nos informa de la disparidad y heterogeneidad en cuanto al tamaño celular. Su valor normal es inferior a 0,33 ¹⁸⁷(Yee 1985); aumentos en el CV significan una disminución en la uniformidad del tamaño celular e indican alguna forma de daño endotelial⁹⁸ (Koch 1993).

D) Porcentaje de hexagonalidad.

Es una medida indicativa del pleomorfismo celular, que se estudia en función de la frecuencia relativa de células hexagonales en el área analizada. Para ello es preciso anotar el número de vértices de cada célula y determinar el porcentaje de células con seis vértices. En condiciones normales este valor es mayor del 60 %¹⁸⁸ (Yee 1985) disminuyendo en presencia de daño endotelial^{98,114} (Koch 1993, Matsuda 1988).

Varios estudios han demostrado que el análisis de la forma y tamaño de las células endoteliales proporciona un indicador más sensible del daño endotelial que el estudio aislado de la densidad celular^{115,150,153} (Matsuda 1984, Rao 1984, Rao 1979). Aunque existen varios parámetros que pueden ser medidos para describir cambios en la uniformidad del tamaño y forma de las células endoteliales, se suelen utilizar dos: el coeficiente de variación en el tamaño celular y el porcentaje de células hexagonales.

E) Pérdida celular.

Se expresa como un porcentaje de la densidad celular preoperatoria. Se calcula fácilmente determinando que proporción de la densidad celular preoperatoria persiste en el postoperatorio.

5.- HOJAS DE PROTOCOLO

Con el fin de recoger de forma estandarizada los resultados de todas las pruebas realizadas se utilizó la hoja de protocolo que se muestra a continuación.

CASO N° _____ HISTORIA _____ FECHA _____ OJO: OD / OI
Nombre _____ Edad _____ Sexo _____
Teléfono _____

ANAMNESIS> AP:1.Generales. DM HTA Otros
2.Oftalmológicos. HTO/Glaucoma Uveitis Otros

I.-PREOPERATORIO:

- AV máx: KM previa: PIO: mm Hg.

- BMC:

* Cornea * CA
* Iris-pupila * Cristalino

- **BIOMETRIA**

* Espesor corneal: um * Profundidad CA: mm

- **RESULTADOS PRE-OX:**

1.- FLUOROFOTOMETRIA

kc.ca: _____ Flujo HA: _____

2.- MICROSCOPIO ESPECULAR

Densidad celular endotelial central: _____

Características:

* Tamaño * Pleomorfismo * Polimegatismo

II.- POSTOPERATORIO

* FECHA CIRUGIA: CIRUJANO:

* ANESTESIA: Local General Local + premedicación

* TECNICA: EXTRACAPSULAR: ABRELATAS SONRISA CAPSULORREXIS
FACOEMULSIFICACION Tiempo:

* INCISION: Escleral Limbar Corneal
Tamaño: Sutura:

* REPOSICION CA: Aire BSS

* PERSISTENCIA DE MASAS: Si No

* OPACIDAD CAPSULAR POSTERIOR: Si No

* ROTURA CAPSULA POSTERIOR: Si No

AV máx Graduación KM postQX

BMC: * Cornea * Tyndall * Pupila

* LIO: Sulcus Saco Sa-Su

PMMA (n) Multifocal Silicona

Tamaño: Zona óptica Diámetro total

BIOMETRIA:

* Espesor corneal um * Profundidad CA: mm

PIO: mm Hg

RESULTADOS POSTOX

1.- FLUOROFOTOMETRIA

Kc.ca: _____ Flujo HA _____

2.- MICROSCOPIO ESPECULAR

Densidad celular _____

Características:

* Tamaño Pleomorfismo Polimegatismo

6.- TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Las muestras correspondientes a los distintos grupos de pacientes se sometieron a las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Agostini para comprobar si la distribución de frecuencias se ajusta a una curva normal.

Cuando las series de datos eran pequeñas debido a la imposibilidad de presuponer su distribución gaussiana se procedió al empleo de pruebas no paramétricas¹ (Altman 1988).

Se ha utilizado para la comparación de medias la prueba de la t de Student para datos pareados o independientes según se estimara oportuno.

También se ha efectuado análisis de la varianza cuando se comparaban variables cuantitativas y cualitativas con más de dos categorías. En los casos en que el análisis de la varianza era estadísticamente significativo se procedió a la comparación múltiple de medias mediante la prueba de Neuman-Keuls.

Para estudiar la relación entre dos variables cuantitativas se realizó una correlación lineal por el método de mínimos cuadrados. La bondad del ajuste se expresó mediante el coeficiente de regresión y la significación estadística mediante la probabilidad.

Los datos se expresaron como medias, desviaciones estándar, amplitudes y coeficientes de correlación.

Se consideró estadísticamente significativo cuando la probabilidad era inferior al 5%¹⁰⁶ (Lamotte 1976).

En ningún momento se procedió a la depuración de datos.

IV.- Resultados.

1.- AGUDEZA VISUAL

1.1.- AGUDEZA VISUAL PREOPERATORIA.

El valor medio de agudeza visual (AV_{pre}) obtenido en el período preoperatorio es de $0,17 \pm 0,12$.

No hemos observado correlación entre la AV_{pre} con la edad y el sexo de los pacientes. La AV_{pre} no se correlaciona con ninguno de los parámetros preoperatorios (presión intraocular, espesor corneal, profundidad de cámara anterior, permeabilidad y morfología endotelial).

1.2.- AGUDEZA VISUAL POSTOPERATORIA.

El valor de agudeza visual postoperatoria (AV_{post}) encontrado a los 3 meses de la cirugía es de $0,87 \pm 0,13$. Existe una diferencia estadísticamente significativa con la AV_{pre} ($p < 0,001$).

No existen diferencias significativas en los niveles de AV_{post} en relación con el tipo de cirujano, la situación del implante, la presión intraocular postoperatoria (PIO_{post}), la profundidad de cámara anterior postoperatoria (PCA_{post}), la permeabilidad endotelial postoperatoria ($Kc.ca_{post}$) y la morfología endotelial postoperatoria.

Sí hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación con la técnica quirúrgica (tablas IV y V). Existen diferencias significativas ($p < 0,01$) si comparamos la AV final a los 3 meses de la cirugía de los ojos operados mediante facoemulsificación con los operados mediante técnica extracapsular utilizando las capsulotomías en abrelatas y en sonrisa; no así en cuanto a la capsulorrexis y a la facoemulsificación. No existen diferencias entre los ojos operados con cualquiera de las técnicas de capsulotomía seguida de cirugía extracapsular (tabla V).

TECNICA	
Abrelatas	0,78 ± 0,15
Sonrisa	0,83 ± 0,14
Capsulorrexis	0,9 ± 0,1
Facoemulsificación	0,95 ± 0,5

Tabla IV. Resultados de AV_{post} según el tipo de técnica quirúrgica realizada

Facoemulsificación	Abrelatas	p < 0,01
Facoemulsificación	Sonrisa	p < 0,01
Facoemulsificación	Capsulorrexis	NS
Capsulorrexis	Abrelatas	NS
Capsulorrexis	Sonrisa	NS
Sonrisa	Abrelatas	NS

Tabla V. Comparación de las técnicas quirúrgicas según el grado de AV obtenido.

2.- PRESION INTRAOCULAR .

Las cifras de presión intraocular (PIO) pre y postoperatorias son $13,7 \pm 2,3$ y $14,8 \pm 2,5$ mm Hg respectivamente . No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

No hemos encontrado correlación lineal estadísticamente significativa entre la PIO y la edad y el sexo de los pacientes, ni tampoco con los resultados biométricos, paquimétricos, fluorofotométricos y morfométricos obtenidos.

3.- PROFUNDIDAD DE CAMARA ANTERIOR .

Existe un aumento significativo ($p < 0,01$) en la profundidad de la cámara anterior (PCA) en el período postoperatorio respecto del preoperatorio ($PCA_{pre} 2,82 \pm 0,28$ y $PCA_{post} 4,13 \pm 0,41$ mm)

La PCA_{pre} no se correlaciona con la edad, el sexo ni con ninguno de los parámetros preoperatorios estudiados.

La PCA_{post} tampoco se correlaciona significativamente con la experiencia quirúrgica, la técnica quirúrgica, la AV_{post} y la PIO_{post} .

Analizando los resultados de PCA_{post} en función de la situación del implante obtenemos los siguientes resultados (tabla VI):

Situación-LIO	PCA_{post} (mm)
SACO CAPSULAR	$4,28 \pm 0,52$
SACO-SULCUS	$4,13 \pm 0,44$
SULCUS	$4,06 \pm 0,48$

Tabla VI. Profundidad de cámara anterior postoperatoria en función de la situación de la LIO.

Aunque observamos que la PCA_{post} es mayor cuando la LIO se implanta en el saco capsular que cuando el implante queda fijado asimétricamente en saco-sulcus y en esta situación mayor que cuando la LIO está en sulcus, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las tres localizaciones.

4.- SITUACION DEL IMPLANTE INTRAOCULAR.

La situación del implante intraocular determinado a los 3 meses de cirugía se ha distribuido como sigue:

- Saco capsular : 52 (%).
- Saco-sulcus: 22 (%).
- Sulcus ciliar : 13 (%).
- Indeterminada : 13 (%).

La distribución de las frecuencias de implantación de la LIO en las tres localizaciones en función de la técnica quirúrgica se muestra en la tabla VII.

TÉCNICA	SACO	SULCUS	SACO-SULCUS
Abrelatas	37 %	37 %	26 %
Sonrisa	45 %	30 %	25 %
Capsulorrexis*	90 %	0 %	10 %

Tabla VII. Distribución de la localización del implante según la técnica empleada.

* Incluye los casos de EECC con capsulorrexis y facoemulsificación.

Analizando la frecuencia proporcional de implantación en cuanto a los distintos niveles de experiencia quirúrgica se observan los datos que aparecen en la tabla VIII:

Experiencia	Saco capsular (%)	Saco-sulcus (%)	Sulcus ciliar (%)
Experto	55	30	15
Novel	45	30	25

Tabla VIII: Localización del implante según la experiencia quirúrgica.

La situación de la LIO no se correlaciona con ninguna de las variables preoperatorias analizadas.

En cuanto a las variables postoperatorias, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas si se comparan las tres posibles localizaciones de la LIO con la AV, PK, PIO y PCA. Sin embargo, sí existen diferencias en cuanto a la permeabilidad endotelial postoperatoria y a la pérdida celular, objetivándose un daño morfológico y funcional significativamente mayor si se compara la implantación en sulcus con las restantes (tablas XVII y XXXVIII).

5.- ESPESOR CORNEAL CENTRAL (PK)

Las cifras del espesor corneal central (PK) pre y postoperatorio determinadas mediante paquimetría ultrasónica son $516,6 \pm 38,4$ y $537,6 \pm 48,6 \mu$ respectivamente. No existen diferencias significativas entre ellas (fig. 27).

La PK_{pre} no se correlaciona con ninguno de los parámetros preoperatorios estudiados.

No hemos encontrado diferencias significativas en las cifras paquimétricas corneales a los tres meses de la cirugía (PK_{post}) en relación con el tipo de cirujano, la técnica quirúrgica ni con la situación del implante intraocular. Analizando de forma conjunta los resultados postoperatorios en función de la experiencia quirúrgica y de la técnica empleada, obtenemos los resultados que se muestran en la tabla IX.

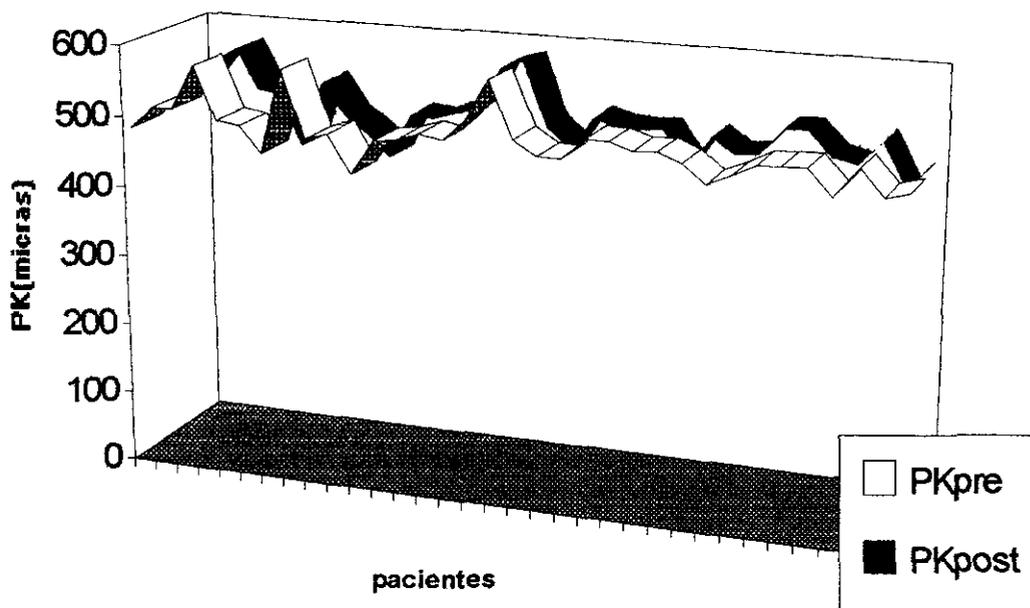


Fig. 27.- Resultados pre y postoperatorios del espesor corneal central.

PK_{post}

	Abrelatas	Sonrisa	Capsulorrexia	Facoemulsificación
Experto	543 ± 49	519 ± 21	529 ± 40	540 ± 36
Novel	577 ± 32	546 ± 45	578 ± 42	598 ± 41
Significación	NS	NS	p < 0,05	p < 0,05

NS: No significativo.

Tabla IX. Resultados paquimétricos en función de la técnica y de la experiencia quirúrgica.

Observamos que la diferencia es estadísticamente significativa entre cirujanos expertos y noveles en el caso de la capsulorrexia y la facoemulsificación. Se obtienen cifras más bajas de grosor corneal en ambos grupos utilizando la técnica de capsulotomía en sonrisa.

En el grupo de los cirujanos expertos no existen diferencias significativas en cuanto a los valores paquimétricos postoperatorios para ningún tipo de técnica quirúrgica. En el grupo de los cirujanos noveles se obtienen diferencias significativas ($p < 0,05$) al comparar la técnica en sonrisa con las demás; no así al comparar las restantes técnicas entre sí.

Hemos encontrado una correlación lineal positiva ($r=0,33$) estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre el tiempo de apertura de cámara anterior (TCA) y las cifras paquimétricas a los 3 meses de la cirugía que adopta la siguiente expresión matemática:

$$PK_{post} = 480,6 + 1,46 \times TCA \text{ (min)}$$

de manera que al aumentar el tiempo de apertura de la cámara anterior existe un mayor grado de engrosamiento corneal a los 3 meses de la cirugía.

En el caso del tiempo de ultrasonidos empleado para la facoemulsificación no hemos encontrado correlación con el grosor corneal postoperatorio.

A la hora de determinar la variabilidad de la paquimetría se repitieron las pruebas en 6 pacientes antes de la cirugía con una semana de diferencia obteniéndose el siguiente coeficiente de variabilidad:

$$\text{Coeficiente} = \frac{| 1^{\text{a}} \text{ prueba} - 2^{\text{a}} \text{ prueba} |}{\text{media de ambas}} \quad \%$$

Coeficiente de variabilidad (paquimetría) = 17 %.

6.- ESTUDIO DE LA PERMEABILIDAD ENDOTELIAL.

6.1.- RESULTADOS PREOPERATORIOS.

Se ha medido la permeabilidad del endotelio corneal antes de la cirugía en 98 sujetos normales obteniéndose los siguientes resultados:

Coefficiente de permeabilidad endotelial ($Kc.ca_{pre}$) = $3,38 \pm 1,30 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$.
(rango 1,02 a $7,78 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$).

Se trata de una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov).

La distribución por sexos es la siguiente (tabla X):

SEXO	$Kc.ca_{pre} (\times 10^{-3} \text{ min}^{-1})$
Hombres	$3,21 \pm 1.23$
Mujeres	$3,57 \pm 1.36$

Tabla X. Distribución de $Kc.ca_{pre}$ en función del sexo de los pacientes.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre varones y hembras.

Si se comparan los resultados encontrados entre ojos derechos e izquierdos no se encuentran diferencias significativas (tabla XI):

OJOS	$Kc.ca_{pre} (\times 10^{-3} \text{ min}^{-1})$
Derechos	$3,37 \pm 1.27$
Izquierdos	$3,39 \pm 1.32$

Tabla XI. Coeficiente de permeabilidad preoperatoria según el ojo intervenido.

En 5 pacientes se estudiaron los dos ojos, aunque en el trabajo se ha incluido un sólo ojo por cada paciente. Hemos encontrado una correlación lineal positiva entre $Kc.ca_{pre}$ de OD y OI, en la que el coeficiente de correlación de la recta de regresión es $r = 0,83$, con una $p < 0,001$.

Se estudiaron tres pacientes no incluidos en el estudio quirúrgico con una edad media de $53,7 \pm 6,2$ años diagnosticados de córnea guttata. En estos casos el coeficiente de permeabilidad estaba muy elevado.

$$Kc.ca(\text{córneas guttatas}) = 16,31 \pm 8,25 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}.$$

A la hora de determinar la variabilidad de la fluorofotometría se repitieron las pruebas en 6 pacientes antes de la intervención con una semana de diferencia, obteniéndose el coeficiente de variabilidad para $Kc.ca$ mediante la fórmula:

$$\text{Coeficiente de variabilidad} = \frac{|1^{\text{a}} \text{ prueba} - 2^{\text{a}} \text{ prueba}|}{\text{media de ambas}} \quad \%$$

El coeficiente de variabilidad obtenido fue del 10 %.

A) Permeabilidad endotelial y edad.

Con relación a la edad, existe una correlación lineal positiva estadísticamente significativa ($r = 0,48$) que se ajusta a la fórmula:

$$Kc.ca_{pre} = -2,29 + 0,08 \times \text{edad}(\text{años}) (x 10^3 \text{ min}^{-1}) \quad (p < 0,001).$$

Esto significa que a medida que aumenta la edad, el endotelio se hace más permeable a la fluoresceína, a razón de $0,08 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1} / \text{año}$ (fig. 28).

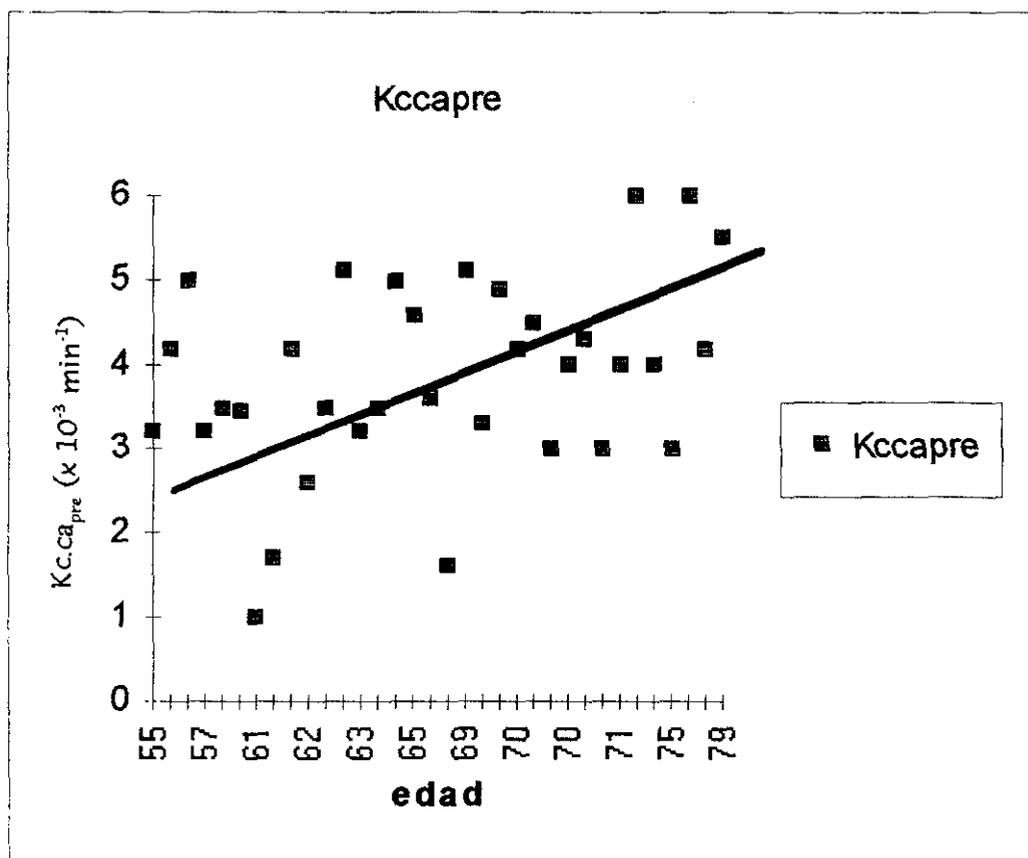


Fig. 28. Correlación entre la permeabilidad endotelial preoperatoria y la edad.

B) Permeabilidad endotelial y otros parámetros preoperatorios.

No existe relación estadísticamente significativa entre $Kc.ca_{pre}$ y los siguientes parámetros preoperatorios :

- agudeza visual preoperatoria (AV_{pre}), PIO_{pre} , profundidad de cámara anterior preoperatoria (PCA_{pre}).

6.2.- RESULTADOS POSTOPERATORIOS.

A) Permeabilidad endotelial postoperatoria.

La permeabilidad endotelial media obtenida a los tres meses de la cirugía ($Kc.ca_{post}$) es:

$$Kc.ca_{post} = 5,34 \pm 1,75 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}.$$

(Mínimo: 2,63. Máximo: 11,39).

Existe un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,001$) respecto de $Kc.ca_{pre}$ (fig. 29).

Considerando que entre la media $\pm 2DS$ (dos desviaciones estándar) se encuentra el 95 % de la población, en el caso de los pacientes no operados tenemos que:

$$Kc.ca_{pre} \pm 2DS = 3,38 \pm (1,30 \times 2) = 0,78 - 5,98.$$

este intervalo indica que entre $0,78$ y $5,98 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ se encuentra en el 95 % de los casos el valor de permeabilidad endotelial antes de la cirugía.

Analizando a los pacientes a los tres meses de la cirugía, observamos que un 31 % (29 pacientes) tienen un $Kc.ca_{post}$ mayor de $5,98 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$.

No hemos encontrado correlación entre la permeabilidad endotelial postoperatoria y la edad y el sexo de los pacientes. Tampoco existe correlación estadísticamente significativa entre $Kc.ca_{post}$ y la agudeza visual postoperatoria (AV_{post}), la PIO, la profundidad de cámara anterior (PCA_{post}).

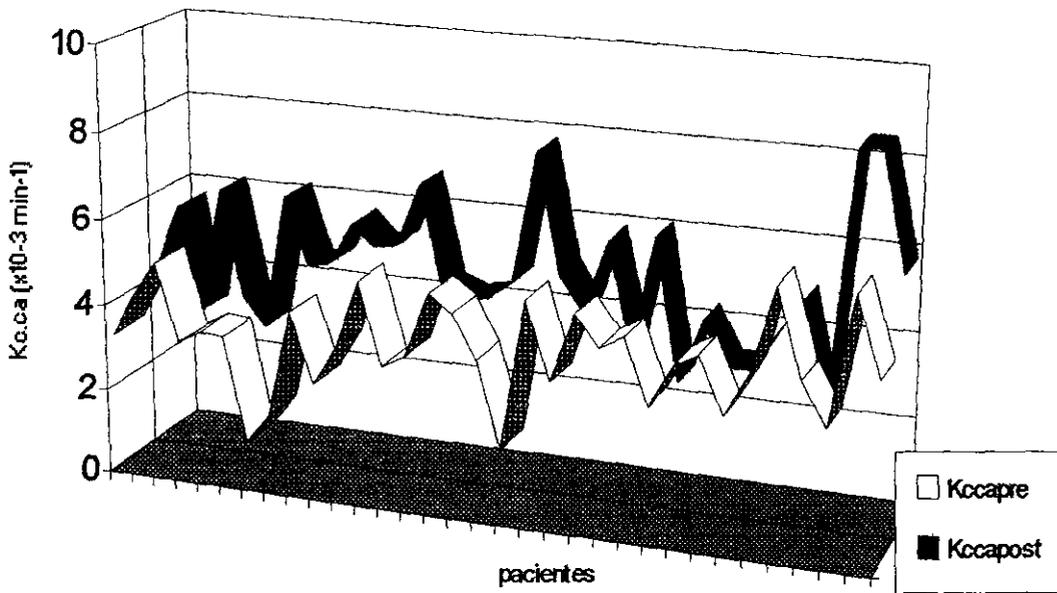


Fig. 29.- Permeabilidad endotelial pre y postoperatoria.

Hemos encontrado una correlación lineal estadísticamente significativa entre la permeabilidad endotelial pre y postoperatoria ($r = 0,40$) ($p < 0,001$) que sigue la fórmula:

$$Kc.ca_{post} = 3,55 + 0,52 \times Kc.ca_{pre} \quad (x 10^{-3} \text{ min}^{-1})$$

Es decir, que cuanto mayor sea la permeabilidad endotelial previa, mayor será la permeabilidad postoperatoria.

B) Factores intraoperatorios y postoperatorios.

La permeabilidad endotelial postoperatoria se correlaciona significativamente con algunos aspectos de la cirugía de la siguiente forma:

a.- Tiempo de cámara anterior abierta .

El tiempo medio de cámara anterior abierta (TCA) determinado en nuestro estudio es :

$$TCA = 34,72 \pm 9,38 \text{ min (19 - 60 min).}$$

El TCA difiere significativamente en función de la experiencia quirúrgica (tabla XII):

Experiencia	TCA (min)
Experto	30,1 ± 3,9
Novel	43,1 ± 7,8
Significación	p < 0,001

Tabla XII: Tiempo de cámara anterior abierta según la experiencia quirúrgica.

Hemos encontrado una correlación lineal significativa entre el tiempo de apertura de la cámara anterior (en minutos) y $Kc.ca_{post}$ ($r = 0,58$) ($p < 0,001$) que se ajusta a :

$$Kc.ca_{post} = 1,81 + 0,103 \times TCA \text{ (min)} \text{ (} \times 10^{-3} \text{ min}^{-1} \text{)}$$

A mayor tiempo de apertura, mayor daño endotelial funcional (mayor alteración de la permeabilidad endotelial).

b.- Tiempo de ultrasonidos .

El tiempo de ultrasonidos (TUS) empleado durante la facoemulsificación ha sido:

$$TUS = 0,89 \pm 0,49 \text{ min (0,5 - 2,12).}$$

Al igual que el TCA, también existen diferencias significativas según el grado de experiencia en la técnica quirúrgica (tabla XIII):

Experiencia	TUS (min)
Experto	0,72 ± 0,17
Novel	1,06 ± 0,81
Significación	p < 0,001

Tabla XIII. Tiempo medio de ultrasonidos según la experiencia en facoemulsificación.

Existe una correlación lineal significativa ($r = 0,55$) ($p < 0,05$) entre el TUS y la permeabilidad endotelial postoperatoria que sigue la fórmula:

$$Kc.ca_{post} = 3,98 + 2,438 \times TUS (min) \quad (x 10^{-3} min^{-1})$$

A mayor tiempo de ultrasonidos, mayor daño endotelial.

c.- Experiencia quirúrgica.

La distribución de los valores de $Kc.ca_{post}$ atendiendo al tipo de cirujano es:

GRUPO	$Kc.ca_{post}$
EXPERTO	4,67 ± 1,23
NOVEL	6,40 ± 1,92

Tabla XIV. Permeabilidad postoperatoria en función de la experiencia quirúrgica.

Existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre ambos grupos.

d.- Técnica quirúrgica.

En la tabla XV se resumen los valores de $Kc.ca_{post}$ en función de la técnica quirúrgica empleada:

TECNICA	$Kc.ca_{post} (\times 10^{-3} \text{ min}^{-1})$
Abrelatas	$6,94 \pm 2,45$
Sonrisa	$4,84 \pm 1,29$
Capsulorrexis	$5,18 \pm 1,51$
Facoemulsificación	$5,91 \pm 1,88$

Tabla XV. $Kc.ca_{post}$ según la técnica quirúrgica empleada..

Con todas las técnicas existe un aumento estadísticamente significativo de la permeabilidad endotelial sobre los valores preoperatorios ($p < 0,01$).

La técnica extracapsular con capsulotomía en sonrisa es la que muestra cifras más bajas de $Kc.ca_{post}$ indicando así que es la que genera una menor alteración funcional.

Unicamente existen diferencias estadísticamente significativas si comparamos los grupos de capsulotomía en abrelatas con la sonrisa ($p < 0,01$) y con la capsulorrexis ($p < 0,05$). No existen diferencias analizando el resto de los grupos entre sí.

Si analizamos por un lado la cirugía extracapsular con los tres tipos de capsulotomías empleadas y por otro lado la facoemulsificación, obtenemos unos valores de permeabilidad endotelial postoperatoria que son:

$$Kc.ca_{post} \text{ (EECC)} = 5,21 \pm 1,3 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}.$$

$$Kc.ca_{post} \text{ (FACO)} = 5,91 \pm 1,88 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}.$$

No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,07$).

e.- Experiencia y técnica quirúrgica.

Si consideramos de forma conjunta ambos factores podremos hacer una valoración más adecuada de su repercusión sobre la permeabilidad del endotelio corneal en el periodo postoperatorio ($Kc.ca_{post}$) (fig. 30) (tabla XVI).

$Kc.ca_{post} (\times 10^{-3} \text{ min}^{-1})$

TECNICA	G. EXPERTO	G. NOVEL	Significación Estadística
ABRELATAS	4,76 ± 0.41	8,25 ± 2.17	p < 0,05
SONRISA	4,59 ± 1.36	5,48 ± 1.32	N.S.
CAPSULORREX.	4,77 ± 0.52	7,93 ± 1.93	p < 0,05
FACOEMULSIF.	4,81 ± 0.73	8,93 ± 2.16	p < 0,05

NS= No significativo.

Tabla XVI. Resultados de $Kc.ca_{post}$ según el tipo de técnica y la experiencia quirúrgica.

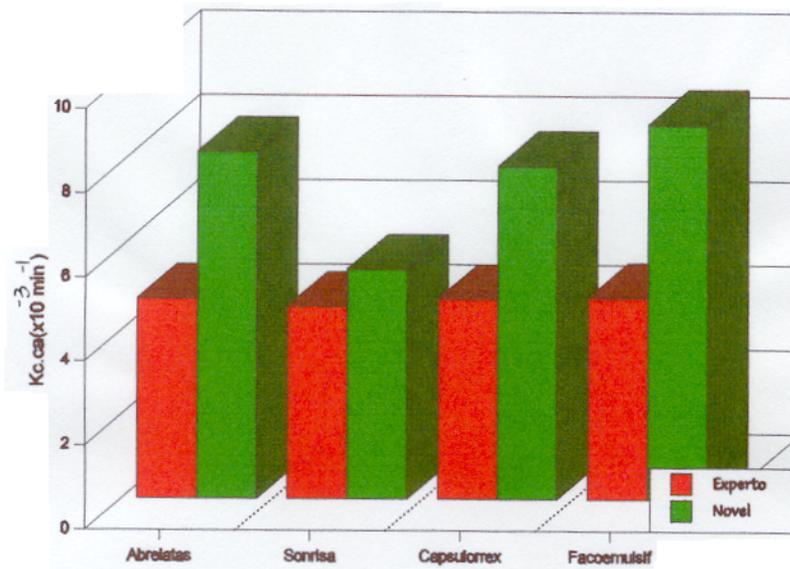


Fig.30. $Kc.ca_{post}$ según la técnica empleada en función de la experiencia quirúrgica.

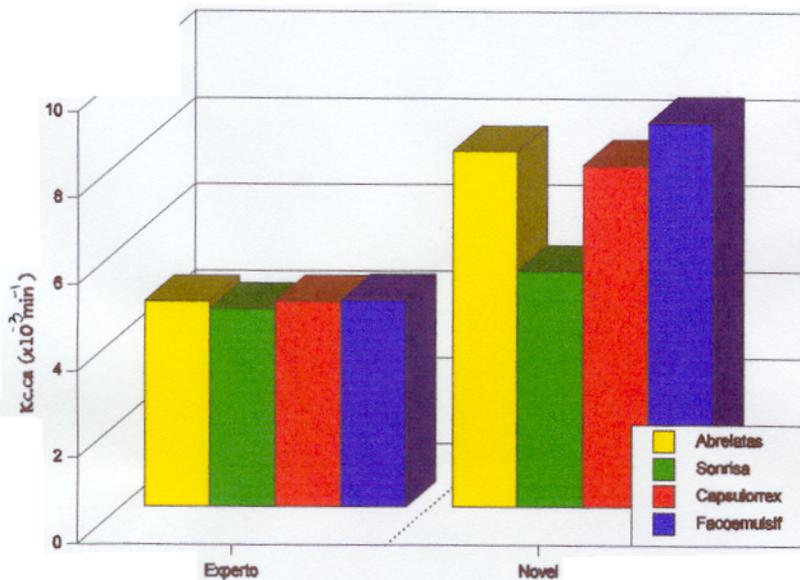


Fig. 31. $Kc.ca_{post}$ según la experiencia quirúrgica. Influencia de la técnica empleada.

Si analizamos los resultados en función del tipo de técnica quirúrgica empleada para un mismo tipo de cirujano (fig. 31) observamos que en el caso de los cirujanos expertos no

existen diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes técnicas. De igual forma se puede apreciar como la técnica que se acompaña de menor lesión funcional del endotelio es la capsulotomía en sonrisa. Para los cirujanos noveles, las diferencias son más evidentes entre las distintas técnicas, hallándose diferencias significativas entre la técnica en sonrisa y el resto ($p < 0,05$); pero no entre las restantes comparadas entre sí. Asimismo se constata que la técnica menos lesiva en este grupo de cirujanos es la sonrisa.

f.- Situación del implante.

Los valores de permeabilidad endotelial postoperatorios en relación con la situación del implante intraocular son (tabla XVII):

SITUACIÓN LIO	$Kc.ca_{post} (\times 10^3 \text{ min}^{-2})$
SACO	$5,16 \pm 1.56$
SULCUS	$6,99 \pm 2.45$
SACO-SULCUS	$5,18 \pm 1.31$

Tabla XVII. Permeabilidad endotelial asociada a situación del implante.

Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a $Kc.ca_{post}$ si comparamos la implantación en el saco capsular y en el sulcus ciliar ($p < 0,05$) así como entre la colocación de la LIO en el sulcus y la implantación asimétrica en saco-sulcus ($p < 0,05$). No se encuentran diferencias entre la implantación en saco y en saco-sulcus.

Por otra parte, analizando dos situaciones extremas que combinan la experiencia quirúrgica, la técnica empleada y la situación del implante vemos (tabla XVIII):

	$Kc.ca_{post}$ ($\times 10^2 \text{ min}^{-1}$)
C. Novel & Abrelatas & LIO sulcus	$9,01 \pm 2,49$
C. Experto & Sonrisa & LIO saco	$4,57 \pm 1,54$

Tabla XVIII. $Kc.ca_{post}$ según experiencia, técnica y situación LIO.

Existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre ambas situaciones.

6.3.- EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO DE LA PERMEABILIDAD ENDOTELIAL POSTOPERATORIA.

Hemos realizado un seguimiento durante 1 año de 20 pacientes (12 varones, 8 mujeres) con una edad de $69,3 \pm 11,7$ años, intervenidos de cataratas mediante una técnica de cirugía extracapsular con capsulotomía en sonrisa realizada por cirujanos expertos. Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

$Kc.ca_{pre} = 3,25 \pm 1,26$] p < 0,001] p < 0,001] p < 0,01 p < 0,01
$Kc.ca_{post} (1 \text{ mes}) = 8,12 \pm 5,29$			
$Kc.ca_{post} (3 \text{ meses}) = 5,36 \pm 1,87$] p < 0,001		
$Kc.ca_{post} (6 \text{ meses}) = 5,17 \pm 1,62$	N.S.		
$Kc.ca_{post} (12 \text{ meses}) = 5,15 \pm 1,73$	N.S.		

Vemos que la alteración de la permeabilidad endotelial parece estabilizarse a partir de los 3 meses del acto quirúrgico, por lo que los estudios de la permeabilidad postoperatoria son válidos desde este momento.

7.- ESTUDIO DE LA MORFOLOGIA ENDOTELIAL.

7.1.-RESULTADOS PREOPERATORIOS.

A) DENSIDAD ENDOTELIAL CENTRAL .

La densidad endotelial central preoperatoria (DEC_{pre}) es :

$$DEC_{pre} = 2286 \pm 349 \text{ células/mm}^2 \text{ (1293 - 3048).}$$

No existe relación estadísticamente significativa con el sexo de los pacientes, ni tampoco con la AV ni con la PIO.

Sí existe una correlación lineal estadísticamente significativa entre la edad y la DEC_{pre}
 $r = -0,52$ ($p < 0,001$) (fig. 32) que se ajusta a la fórmula:

$$DEC_{pre} = 3887 - 24,19 \times edad$$

lo cual indica que a medida que aumenta la edad de los pacientes disminuye la densidad celular endotelial central.

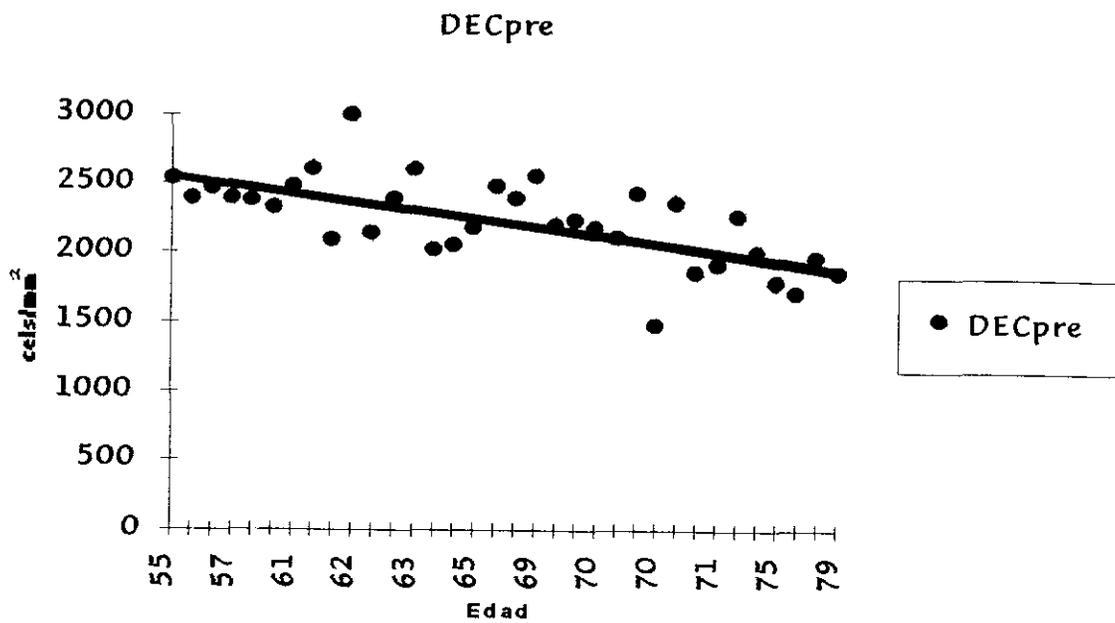


fig. 32- Disminución de la densidad endotelial asociada a la edad.

B) AREA CELULAR MEDIA

El area celular media determinada en el periodo preoperatorio ($Area_{pre}$) es:

$$Area_{pre} = 391 \pm 86 \mu^2 (257 - 727).$$

Existe una correlación lineal positiva ($r = 0,50$) estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre el area celular media y la edad de los pacientes que viene dada por la siguiente expresión matemática:

$$Area_{pre} = 93,28 + 4,50 \times edad$$

es decir, que el area celular media se incrementa $4,50 \mu^2$ cada año, de igual forma que la densidad celular se reduce.

Este parámetro no se correlaciona con el sexo de los pacientes, ni con la AV, PIO, PK, ni la PCA preoperatorias.

C) PORCENTAJE DE HEXAGONALIDAD.

El porcentaje de células hexagonales en el endotelio corneal determinado en el periodo preoperatorio (% Hexa_{pre}) es:

$$\% \text{Hexa}_{\text{pre}} = 69,4 \pm 8,9 \% (54-88).$$

Existe una correlación lineal estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la hexagonalidad y la edad de los pacientes ($r = -0,42$) que se ajusta a la siguiente expresión:

$$\% \text{Hexa}_{\text{pre}} = 95,27 - 0,39 \times \text{edad}$$

de forma que a medida que aumenta la edad de los pacientes, el endotelio se vuelve progresivamente menos regular, existiendo una disminución de las formas regulares hexagonales entre sus células.

El % Hexa_{pre} no se correlaciona con el sexo, ni con el resto de los parámetros preoperatorios.

E) COEFICIENTE DE VARIACION.

Este coeficiente que informa sobre el tamaño celular en nuestro estudio presenta un valor preoperatorio de:

$$CV_{pre} = 0,29 \pm 0,08 \quad (0,22 - 0,41)$$

Este parámetro es un índice adimensional que no se relaciona con la densidad endotelial ni con ninguno de los restantes parámetros analizados.

Para determinar la variabilidad de la microscopía especular se repitieron las determinaciones en 6 pacientes antes de la cirugía con una semana de diferencia obteniéndose el coeficiente de variabilidad a través de la fórmula:

$$\text{Coeficiente de variabilidad} = \frac{|1^{\text{a}}\text{prueba} - 2^{\text{a}}\text{prueba}|}{\text{media de ambas}} \%$$

Así se obtuvo una variabilidad que oscila entre el 10 y el 15 % para los distintos índices morfológicos estudiados.

7.2.- RESULTADOS POSTOPERATORIOS.

A) DENSIDAD ENDOTELIAL CENTRAL POSTOPERATORIA.

La densidad endotelial central (DEC_{post}) a los tres meses de la cirugía es :

$$DEC_{post} = 1741 \pm 423 \text{ células/mm}^2 \quad (1193-2793).$$

Es un parámetro que no se correlaciona de forma significativa con la edad ni el sexo de los pacientes, ni con la PIO ni la AV postoperatoria.

Existe una diferencia estadísticamente significativa si se compara con los valores preoperatorios ($p < 0,001$).

a.- Tiempo de cámara anterior abierta .

Existe una correlación lineal estadísticamente significativa entre el tiempo de cámara anterior abierta (TCA) y DEC_{post} , de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$DEC_{post} = 2627 - 26,13 \times TCA \text{ (min)}$$

$$(r = -0,58 ; p < 0,001)$$

Cuanto más tiempo está abierta la cámara anterior, lo cual refleja una cirugía más larga y con una mayor manipulación de estructuras del segmento anterior, menor será la densidad celular en el postoperatorio .

b.- Tiempo de ultrasonidos .

En este caso, se obtiene una relación superponible a la anterior y con idéntica interpretación:

$$DEC_{post} = 2134 - 554,78 \times TUS \text{ (min)}$$

$$(r = - 0,55; p < 0,05)$$

c.- Experiencia quirúrgica.

Considerando aisladamente los valores de DEC_{post} en función de la experiencia quirúrgica obtenemos los resultados que se exponen en la tabla XIX:

EXPERIENCIA	DEC_{post} (celulas/mm ³)
C. NOVEL	1640 ± 260
C. EXPERTO	2012 ± 172

Tabla XIX. DEC_{post} en función del grado de experiencia quirúrgica

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de ambos grupos de cirujanos ($p < 0,01$).

d.- Técnica quirúrgica.

Si ahora tenemos en cuenta de forma aislada los valores de DEC_{post} en el conjunto de las intervenciones realizadas, independientemente del resto de los parámetros estudiados observamos (tabla XX):

TECNICA	DEC (células/mm ²)
Abrelatas	1663 ± 322
Sonrisa	1878 ± 389
Capsulorrexia	1709 ± 401
Facoemulsificación	1670 ± 392

Tabla XVII: Densidad celular postoperatoria en función de la técnica quirúrgica.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes técnicas consideradas aisladamente en relación con la densidad endotelial central postoperatoria.

e.- Técnica y experiencia quirúrgica.

Si consideramos ahora las cifras de densidad celular postoperatoria atendiendo al grado de experiencia del cirujano y a la técnica quirúrgica empleada obtenemos los resultados que se muestran en la tabla XXI:

DEC_{post} (céls/mm²)

TÉCNICA	EXPERTO	NOVELO	Signif. Estadística
Abrelatas	1698 ± 308	1594 ± 311	p < 0,05
Sonrisa	1978 ± 173	1855 ± 314	p = 0,173
Capsulorrexis	1711 ± 393	1601 ± 303	p < 0,05
Facoemulsificación	1690 ± 333	1611 ± 372	p < 0,05

Tabla XXI. DEC_{post} según la técnica y experiencia quirúrgica.

Como observamos en la tabla, para una misma técnica quirúrgica existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos por cirujanos expertos y noveles, salvo cuando se emplea la capsulotomía en sonrisa .

Analizando los resultados de un mismo tipo de cirujano empleando las diferentes técnicas observamos como con la técnica en sonrisa se obtienen densidades endoteliales postoperatorias más elevadas que con el resto, tanto en el caso de cirujanos expertos como noveles. Existen diferencias significativas (p < 0,05) si se compara la técnica en sonrisa con el resto de técnicas para los cirujanos noveles; no así al comparar el resto de técnicas entre sí. En el caso de los cirujanos expertos, no existen diferencias entre las distintas técnicas.

f.- Situación del implante.

La distribución de las cifras de densidad celular postoperatoria en función de la localización de la LIO se muestran en la tabla XXII.

SITUACION	DEC _{post} (células/mm ²)
SACO	1812 ± 247
SACO-SULCUS	1742 ± 373
SULCUS	1528 ± 568

Tabla XXII. DEC_{post} según la situación del implante.

Observamos que la implantación en el saco capsular se asocia con cifras significativamente ($p < 0,05$) más elevadas de densidad endotelial central que en el resto de las localizaciones.

Si comparamos ahora los valores medios de DEC_{post} obtenidos estudiando dos posibles situaciones quirúrgicas ya analizadas previamente en el caso de la permeabilidad endotelial postoperatoria vemos que:

$$DEC_{post} (C. Novel \& Abrelatas \& LIO \text{ sulcus}) = 1337 \pm 317 \text{ céls/mm}^2.$$

$$DEC_{post} (C. Experto \& Sonrisa \& LIO \text{ saco}) = 2078 \pm 163 \text{ cels/mm}^2.$$

existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambas ($p < 0,01$).

B) AREA CELULAR POSTOPERATORIA .

El area celular media postoperatoria (Area_{post}) en nuestro estudio es:

$$Area_{post} = 592 \pm 205 \mu^2 (308-866).$$

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) si se compara con los valores preoperatorios.

No hemos observado diferencias estadísticamente significativas en los valores de area_{post} en relación con la edad, el sexo, la AV_{post} ni la PIO_{post}.

a.- Tiempo de cámara anterior abierta

Hemos encontrado una correlación lineal estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre el tiempo de cámara anterior abierta (TCA) y el area celular postoperatoria, que sigue la siguiente ecuación matemática:

$$Area_{post} = 173 + 13 \times TCA \text{ (min)}$$

$$(r = 0,56 ; p < 0,001)$$

Esta relación indica que al aumentar el tiempo de apertura de la cámara anterior en el acto operatorio se registran células endoteliales de tamaño significativamente mayor en el postoperatorio.

b.- Tiempo de ultrasonidos.

En cuanto al tiempo de ultrasonidos (TUS), también se correlaciona linealmente de forma significativa con el área celular postoperatoria a través de la siguiente expresión:

$$Area_{post} = 481 + 184,2 \times TUS \text{ (min)}$$

$$(r = 0,43 ; p < 0,05)$$

Es decir, que cuanto mayor sea el tiempo de ultrasonidos empleado en la facoemulsificación encontraremos células endoteliales de mayor tamaño en el postoperatorio.

c.- Experiencia quirúrgica.

Si relacionamos ahora el área celular postoperatoria con la experiencia del cirujano obtenemos los siguientes resultados (tabla XXIII):

EXPERIENCIA	Area _{post} (μ^2)
EXPERTO	517,6 \pm 128
NOVEL	731,3 \pm 113

Tabla XXIII: Area celular postoperatoria en función de la experiencia quirúrgica.

Existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre ambos grupos de cirujanos.

d.- Técnica quirúrgica.

En el caso de la técnica quirúrgica, los resultados en cuanto al área celular media postoperatoria se muestran en la siguiente tabla (tabla XXIV):

TECNICA	Area _{post} (μ^2)
Abrelatas	651 \pm 181
Sonrisa	570 \pm 201
Capsulorrexia	576 \pm 131
Facoemulsificación	591 \pm 167

Tabla XXIV: Influencia de la técnica quirúrgica en relación con el area_{post}.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre las distintas técnicas.

e.- Experiencia y técnica quirúrgica.

Considerando ambos factores en asociación, el área celular postoperatoria muestra los siguientes valores (tabla XXV):

Area_{post} (μ²)

TÉCNICA	EXPERITO	NOVEL	SIGNIFICACION
Abrelatas	561 ± 65	750 ± 54	p < 0,05
Sonrisa	500 ± 55	540 ± 67	p = 0,10
Capsulorrexis	532 ± 51	712 ± 80	p < 0,05
Facoemulsificación	521 ± 74	740 ± 64	p < 0,05

Tabla XXV: Distribución de resultados del Area_{post} en función de la técnica y experiencia quirúrgica.

Observamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de cirujanos salvo para la técnica de capsulotomía en sonrisa.

En cuanto a las intervenciones realizadas por un mismo tipo de cirujano, no se observan diferencias significativas entre las distintas técnicas quirúrgicas en el grupo de cirujanos expertos, mientras que cuando el cirujano es novel la técnica en sonrisa proporciona valores de Area_{post} significativamente menores que el resto (p < 0,05). No hay diferencias entre el resto de técnicas en el grupo de cirujanos noveles.

f.- Situación del implante

Los resultados del área celular postoperatoria según la situación del implante se muestran en la tabla XXVI:

Saco capsular	588 ± 129
Saco-Sulcus	595 ± 191
Sulcus	729 ± 187

Tabla XXVI: Área celular postoperatoria y situación del implante intraocular.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre las tres posibles localizaciones del implante intraocular.

C) PORCENTAJE DE HEXAGONALIDAD POSTOPERATORIO.

El porcentaje de células hexagonales a los tres meses de la cirugía ($\% \text{Hexa}_{\text{post}}$) es:

$$\% \text{Hexa}_{\text{post}} = 66,71 \pm 9,16 \% (51-86).$$

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con los valores previos. No existe, por tanto, una disminución significativa en la regularidad celular del endotelio corneal a los 3 meses de la cirugía.

Tampoco hemos encontrado relación entre este parámetro con la edad, el sexo, la AV_{post} ni la PIO_{post} .

a.- Tiempo de cámara anterior abierta

No hemos encontrado correlación lineal entre este parámetro y el tiempo de apertura de la cámara anterior.

b.- Tiempo de ultrasonidos

Es el único parámetro intraoperatorio con el que hemos observado que se relaciona el porcentaje de hexagonalidad postoperatorio ($\% \text{Hexa}_{\text{post}}$). La relación está definida por la siguiente expresión matemática:

$$\% \text{Hexa}_{\text{post}} = 77,57 - 13,59 \times \text{TUS (min)}$$

$$(r = -0,63 ; p < 0,01)$$

Así, a mayor tiempo de ultrasonidos el endotelio corneal es menos regular en el periodo postoperatorio.

c.- Experiencia quirúrgica

Se han obtenido los siguientes resultados en relación con el grado de experiencia del cirujano (tabla XXVII):

EXPERIENCIA	% Hexa _{post} (%)
EXPERTO	67,33 ± 7,42
NOVEL	62 ± 5,17

Tabla XXVII: Porcentaje de hexagonalidad endotelial postoperatoria y experiencia del cirujano.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de técnicas.

d.- Técnica quirúrgica.

En este aspecto, al relacionar los valores de porcentaje de hexagonalidad postoperatorios con la técnica quirúrgica empleada, hemos obtenido los siguientes resultados (tabla XXVIII):

TECNICA	% Hexa _{post} (%)
Abrelatas	66,2 ± 9
Sonrisa	66 ± 12
Capsulorrexia	67 ± 6
Facoemulsificación	67,2 ± 9

Tabla XXVIII: Resultados de % Hexa_{post} según la técnica quirúrgica.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tipos de técnicas empleadas.

e.- Experiencia y técnica quirúrgica.

Los resultados obtenidos considerando de forma conjunta la experiencia y la técnica quirúrgica se muestran en la tabla XXIX:

% Hexa_{post} (%)

TECNICA	EXPERTO	NOVEL	SIGNIFICACION
Abrelatas	65,4 ± 16,4	67,3 ± 7,2	NS
Sonrisa	66,1 ± 12	66 ± 8,6	NS
Capsulorrexis	66,1 ± 10,2	66,8 ± 5,8	NS
Facoemulsificación	66,3 ± 12	68,2 ± 8,2	NS

NS: No significativo.

Tabla XXIX: % Hexa_{post} en función de la técnica y experiencia del cirujano.

No existen diferencias significativas entre los distintos grupos analizados.

f.- Situación del implante.

Los resultados obtenidos al relacionar el % Hexa_{post} con la situación del implante intraocular se muestran en la tabla XXX:

SITUACION DEL IMPLANTE	% Hexa _{post} (%)
Saco capsular	64 ± 6
Saco-sulcus	64,5 ± 3,5
Sulcus ciliar	66 ± 11

Tabla XXX: % Hexa_{post} en función de la situación del implante.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre las tres posibles localizaciones de la LIO analizadas.

D) COEFICIENTE DE VARIACION .

El coeficiente de variación del tamaño celular en el periodo postoperatorio (CV_{post}) es:

$$CV_{\text{post}} = 0,320 \pm 0,09 (0,18 - 0,71).$$

No existen diferencias estadísticamente significativas con los valores preoperatorios.

Este parámetro tampoco se relaciona significativamente con la edad, el sexo, la AV_{post} ni la PIO_{post} .

a.- Tiempo de cámara anterior abierta

No hemos encontrado una correlación lineal estadísticamente significativa entre el tiempo de cámara anterior abierta (TCA) y el CV_{post} .

b.- Tiempo de ultrasonidos.

No hemos encontrado correlación lineal significativa entre el tiempo de ultrasonidos (TUS) y el CV_{post} .

c.- Experiencia quirúrgica.

En cuanto al grado de experiencia quirúrgica, los resultados de CV_{post} obtenidos se muestran en la tabla XXXI:

EXPERIENCIA	CV _{post}
EXPERTO	0,30 ± 0,10
NOVEL	0,33 ± 0,06

Tabla XXXI: CV_{post} en función de la experiencia quirúrgica.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de cirujanos.

d.- Técnica quirúrgica

Analizando los resultados de CV_{post} en función de la técnica quirúrgica empleada hemos obtenido los siguientes resultados (tabla XXXII):

TECNICA	CV _{post}
Abrelatas	0,28 ± 0,09
Sonrisa	0,29 ± 0,09
Capsulorrexix	0,33 ± 0,07
Facoemulsificación	0,34 ± 0,11

Tabla XXXII: Resultados de CV_{post} según la técnica quirúrgica empleada.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tipos de técnicas quirúrgicas.

e.- Experiencia y técnica quirúrgica.

Tampoco hemos encontrado diferencias si consideramos de manera conjunta la experiencia y la técnica quirúrgica empleadas. Los resultados obtenidos han sido (tabla XXXIII):

CV_{post}

TECNICA	EXPERIENCIA	NOVATA	SIGNIFICACION
Abrelatas	$0,26 \pm 0,07$	$0,33 \pm 0,11$	NS
Sonrisa	$0,28 \pm 0,06$	$0,30 \pm 0,10$	NS
Capsulorrexis	$0,30 \pm 0,08$	$0,34 \pm 0,12$	NS
Facoemulsificación	$0,31 \pm 0,10$	$0,35 \pm 0,09$	NS

NS: No significativo.

Tabla XXXIII: CV_{post} en función de la técnica y experiencia quirúrgica.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos.

f.- Situación del implante.

Si analizamos los valores de CV_{post} basándonos en la situación del implante intraocular obtenemos los resultados que se muestran en la tabla XXXIV:

SITUACIÓN IMPLANTE	CV_{post}
Saco capsular	$0,30 \pm 0,05$
Saco-sulcus	$0,32 \pm 0,06$
Sulcus ciliar	$0,34 \pm 0,06$

Tabla XXXIV: CV_{post} atendiendo a la localización del implante intraocular.

No hemos encontrado diferencias significativas entre las tres posibles localizaciones estudiadas.

E) PERDIDA CELULAR POSTOPERATORIA.

El % de pérdida celular endotelial a los 3 meses de la cirugía es:

$$\% \text{ Pérdida} = 23,3 \pm 16,6 \% (2-50).$$

La pérdida celular no se correlaciona con la edad y el sexo de los pacientes, ni tampoco con la AV_{post} ni con la PIO_{post} .

a.- Tiempo de cámara anterior abierta .

Existe una correlación lineal de sentido positivo entre ambas variables. La ecuación que las relaciona es la siguiente:

$$\% \text{ Pérdida} = -15,45 + 1,15 \times TCA \text{ (min)}$$

$$(r = 0,7; p < 0,001).$$

Por tanto, a mayor tiempo de apertura de cámara anterior, mayor pérdida celular.

b.- Tiempo de ultrasonidos .

De igual forma que en el apartado anterior, la relación también se establece entre la pérdida celular y el tiempo de ultrasonidos en el caso de la facoemulsificación:

$$\% \text{ Pérdida} = 12,71 + 16,16 \times TUS \text{ (min)}$$

$$(r = 0,47; p < 0,05).$$

A mayor tiempo de ultrasonidos, mayor pérdida celular postoperatoria.

c.- Experiencia quirúrgica

Existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre la pérdida celular postoperatoria asociada a intervenciones realizadas por cirujanos noveles frente a las realizadas por cirujanos expertos (tabla XXXV):

EXPERIENCIA	PERDIDA CELULAR (%)
Experto	12,81 ± 8,9
Novel	30,1 ± 14,8

Tabla XXXV: Pérdida celular postoperatoria asociada al grado de experiencia quirúrgica.

d.- Técnica quirúrgica.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en las cifras de pérdida celular para las diferentes técnicas quirúrgicas consideradas aisladamente. Los valores obtenidos han sido (tabla XXXVI) :

TÉCNICA	PERDIDA CELULAR (%)
Abrelatas	27,9 ± 24,4
Sonrisa	17,5 ± 14,2
Capsulorrexis	22,2 ± 14,3
Facoemulsificación	25,7 ± 14,6

Tabla XXXVI: Porcentaje de pérdida celular en función de la técnica quirúrgica.

Obtenemos una diferencia clara entre el grado de alteración morfológica asociado a la EECC con capsulotomía en sonrisa y el asociado a la facoemulsificación y a la técnica en abrelatas, aunque esta diferencia no es significativa.

Si agrupamos las técnicas empleadas en dos grandes grupos (extracapsular y facoemulsificación) observamos que la pérdida celular asociada a cada una de ellas es:

$$\% \text{ Pérdida (EECC)} = 22,3 \pm 17,5 \%$$

$$\% \text{ Pérdida (FACO)} = 25,7 \pm 14,6 \%$$

no existen diferencias significativas entre ambas técnicas ($p=0,5$).

e.- Técnica y experiencia quirúrgica.

Los resultados obtenidos considerando de forma conjunta ambos factores se muestran en la tabla XXXVII:

Pérdida celular (%)

TÉCNICA	EXPERTO	NOVEL	Signif. Estadística
Abrelatas	14,9 ± 10,6	36,4 ± 12,2	p < 0,05
Sonrisa	11,9 ± 7,7	19,5 ± 8,6	p = 0,06
Capsulorrexis	13,2 ± 9	29,5 ± 9,8	p < 0,05
Facoemulsificación	12,2 ± 11	32,3 ± 12,2	p < 0,05

Tabla XXXVII: Distribución de la pérdida celular según técnica y experiencia quirúrgica.

Analizando los datos de pérdida celular en función del tipo de cirujano para una misma técnica quirúrgica existen diferencias significativas en todos los casos salvo al utilizar la técnica en sonrisa, que por otra parte es la que conlleva porcentajes de pérdida celular menores.

Existe una diferencia significativa en cuanto a la pérdida celular postoperatoria entre la técnica en sonrisa y las demás ($p < 0,05$) en el caso de los cirujanos noveles, no así para los cirujanos expertos. Al relacionar el resto de técnicas entre sí no aparecen diferencias significativas para ambos tipos de cirujanos (fig. 33 y 34):

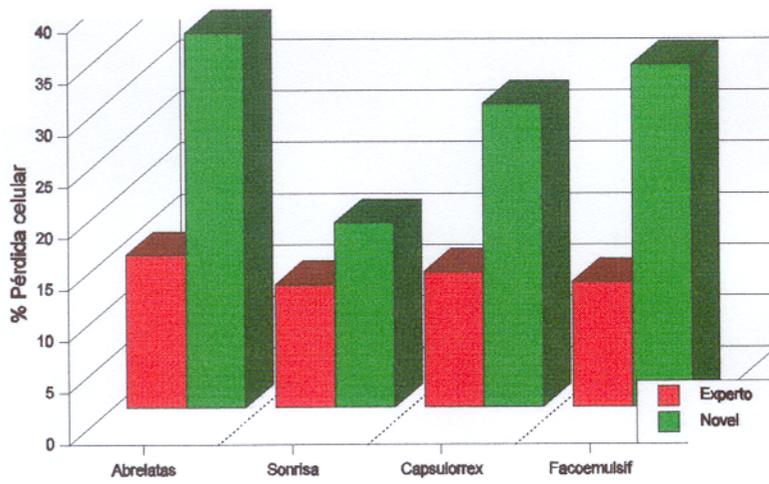


Fig. 33. Pérdida celular en función de la técnica quirúrgica. Influencia del grado de experiencia.

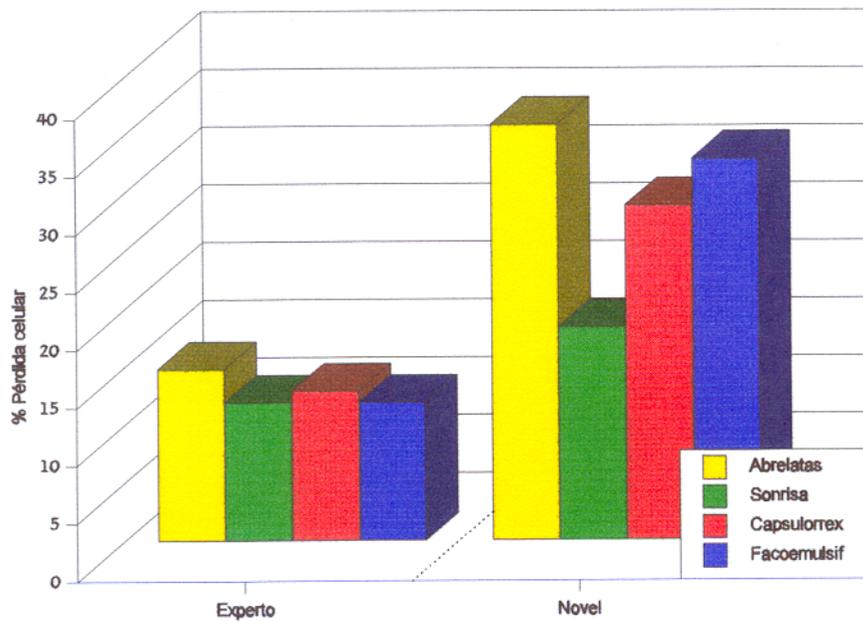


Fig. 34.- Pérdida celular en función de la experiencia quirúrgica. Influencia de la técnica empleada.

f.- Situación del implante.

Hemos encontrado una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la pérdida celular a los 3 meses de la cirugía asociada a la localización de la LIO si comparamos la implantación en el saco capsular con el sulcus ciliar ($p < 0,05$), mientras que no existen diferencias entre la localización de la LIO en el saco y la implantación asimétrica en saco-sulcus. Los resultados obtenidos han sido (tabla XXXVIII):

SITUACION IMPLANTE	PERDIDA CELULAR (%)
Saco capsular	12,8 ± 4,2
Saco-sulcus	19,1 ± 13,5
Sulcus ciliar	36,7 ± 25,1

Tabla XXXVIII: Pérdida celular en función de la situación del implante.

7.3.- RELACION ENTRE LOS RESULTADOS PRE Y POSTOPERATORIOS DE LOS PARAMETROS MORFOLOGICOS ENDOTELIALES.

A) Densidad endotelial central.

La densidad endotelial central preoperatoria (DEC_{pre}) media obtenida en nuestro estudio ha sido de 2286 ± 349 células/mm². Esta cifra ha disminuido significativamente en el periodo postoperatorio ($p < 0,001$) (figura 35) (tabla XXXIX):

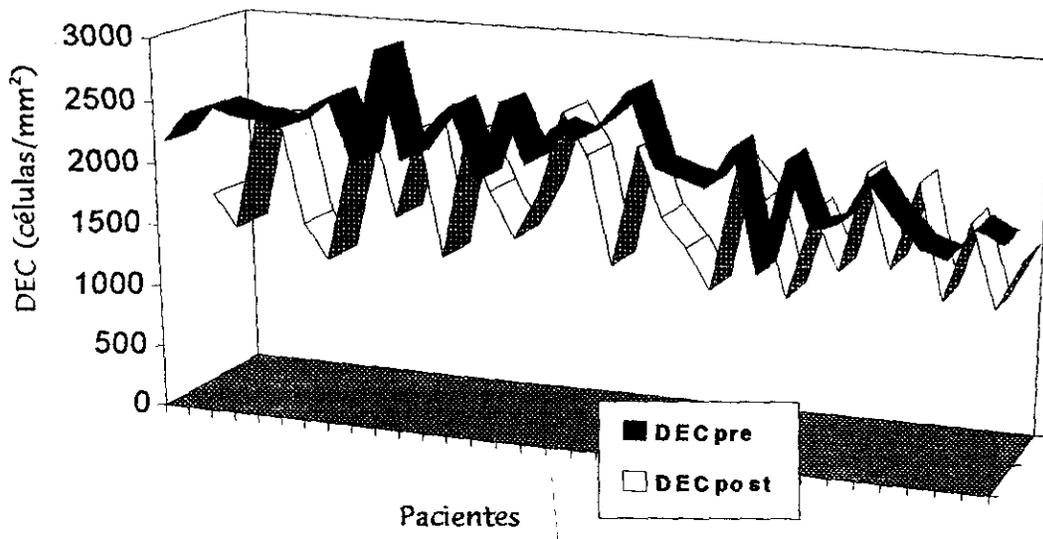


Fig. 35.- DEC_{pre} y DEC_{post}.

Existe además una correlación lineal estadísticamente significativa entre ambos parámetros que viene dada por la siguiente expresión:

$$DEC_{post} = 441 + 0,56 \times DEC_{pre}$$

$$(r = 0,46 ; p < 0,001)$$

Esta relación indica que cuanto mayor sea la DEC_{pre} mayor será la DEC_{post}.

B) Area celular media.

Paralelamente a la densidad celular existe un cambio superponible en cuanto al área celular media. Hemos encontrado un incremento postoperatorio estadísticamente significativo ($p < 0,001$) del área celular media ($Area_{pre} = 391 \pm 86 \mu^2$ y $Area_{post} = 592 \pm 205 \mu^2$) (tabla

XXXVI). Asimismo, existe una correlación lineal entre ambos parámetros que sigue la siguiente expresión:

$$Area_{post} = 148 + 1,13 \times Area_{pre}$$

$$(p < 0,001; r = 0,47)$$

Es decir, que cuanto mayor sea el área celular media preoperatoria mayor será el área celular postoperatoria.

C) Porcentaje de hexagonalidad.

No hemos encontrado diferencias ni correlación lineal estadísticamente significativa entre el porcentaje de células hexagonales en el endotelio en el periodo preoperatorio y en el postoperatorio (% Hexa_{pre} = 69,4 ± 8,9 % y % Hexa_{post} = 66,7 ± 9 %) (tabla XXXIX).

D) Coeficiente de variación.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de coeficiente de variación (CV) pre y postoperatorios (CV_{pre} = 0,29 ± 0,08 y CV_{post} = 0,32 ± 0,09). No existe correlación lineal estadísticamente significativa entre ambos parámetros.

Los resultados obtenidos para las diferentes variables analizadas en nuestro estudio son los siguientes (tabla XXXIX):

Resultados Globales

VARIABLE	Preoperatorio	Postoperatorio	Signif. Estadística
AV	0,17 ± 0,125	0,87 ± 0,13	p < 0,001
PIO (mm Hg)	13,72 ± 2,27	14,79 ± 2,51	NS
PCA (mm)	2,82 ± 0,28	4,13 ± 0,41	p < 0,01
PK (μ)	517 ± 38,4	537 ± 48,5	NS
Kc.ca (x 10 ⁻³ min ⁻¹)	3,38 ± 1,30	5,34 ± 1,75	p < 0,001
DEC (céls/mm ²)	2286 ± 349	1741 ± 423	p < 0,001
Area (μ ²)	391 ± 86	592 ± 205	p < 0,001
% Hexagonalidad	69,4 ± 8,9	66,7 ± 9	NS
CV	0,29 ± 0,08	0,32 ± 0,09	NS

NS: No significativo.

Tabla XXXIX. Resultados globales del estudio.

7.4. INTERRELACION ENTRE LOS PARAMETROS ENDOTELIALES PRE Y POSTOPERATORIOS.

A) PREOPERATORIOS.

La densidad endotelial central preoperatoria se correlaciona significativamente (p < 0,001) con el área celular media de manera estrecha (r = -0,81) e inversamente proporcional (fig. 36). Esta relación viene dada por la siguiente expresión matemática:

$$DEC_{pre} = 3585 - 3,32 \times Area_{pre}$$

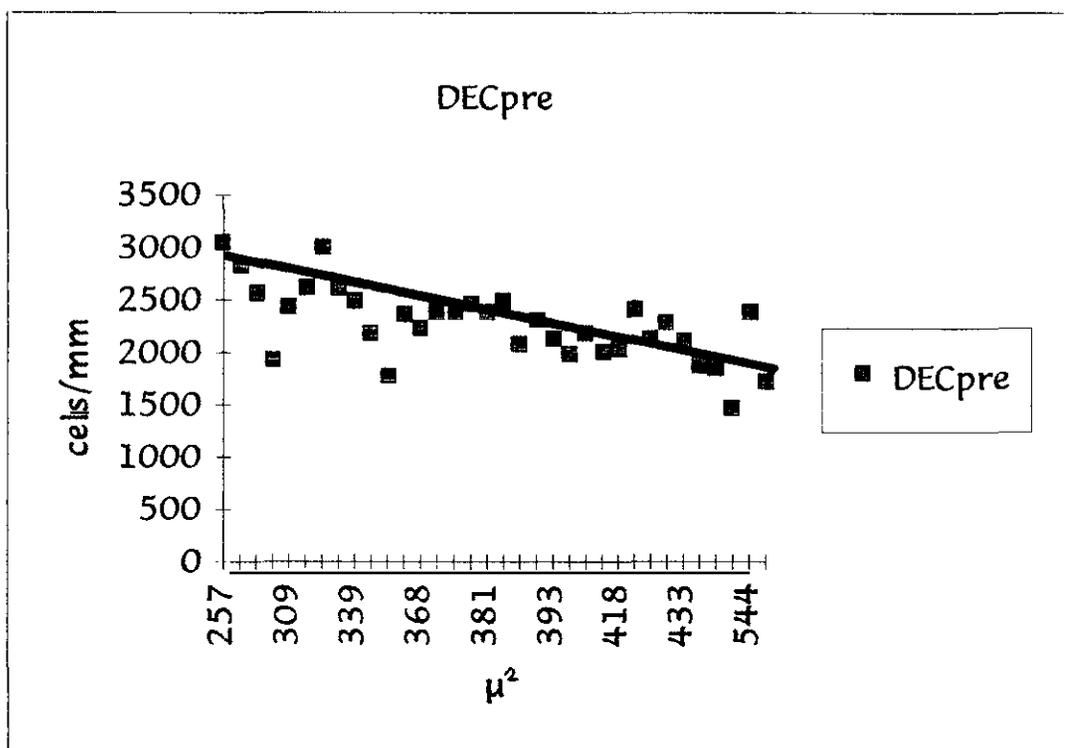


Fig. 36.- Relación inversamente proporcional entre el área y la DEC_{pre} .

No hemos encontrado correlación entre la densidad celular y los índices morfométricos de forma y tamaño celular (porcentaje de hexagonalidad y coeficiente de variación) en el periodo preoperatorio.

El área celular preoperatoria tampoco se correlaciona con los índices morfométricos preoperatorios, ni hemos observado que éstos se correlacionen entre sí.

B) POSTOPERATORIOS.

La DEC_{post} se correlaciona significativamente con el área celular postoperatoria puesto que ambos parámetros expresan un mismo fenómeno. La expresión que los relaciona es:

$$DEC_{post} = 2720 - 1,65 \times Area_{post}$$

$$(r = -0,80; p < 0,001)$$

Ni la DEC_{post} ni el $Area_{post}$ se correlacionan con los índices morfométricos postoperatorios. Estos índices tampoco se correlacionan entre sí en el periodo postoperatorio.

8.- RELACION ENTRE PAQUIMETRIA, PERMEABILIDAD Y MORFOLOGIA ENDOTELIAL.

8.1.- RESULTADOS PREOPERATORIOS.

A) Paquimetría.

No hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre la paquimetría preoperatoria (PK_{pre}) con la permeabilidad endotelial ni con los parámetros morfológicos endoteliales evaluados (densidad celular, área e índices morfométricos).

B) Permeabilidad endotelial.

En cuanto a la relación de la permeabilidad endotelial preoperatoria y los datos de la exploración morfológica del endotelio hemos encontrado:

1) Existe una correlación lineal negativa ($r = - 0,46$) estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con la densidad endotelial central preoperatoria (DEC_{pre}) que se ajusta a la fórmula:

$$Kc.ca_{pre} = 6,32 - 0,0013 \times DEC_{pre}.$$

Esta relación indica que a mayor densidad celular la permeabilidad endotelial será menor y viceversa (fig. 37).

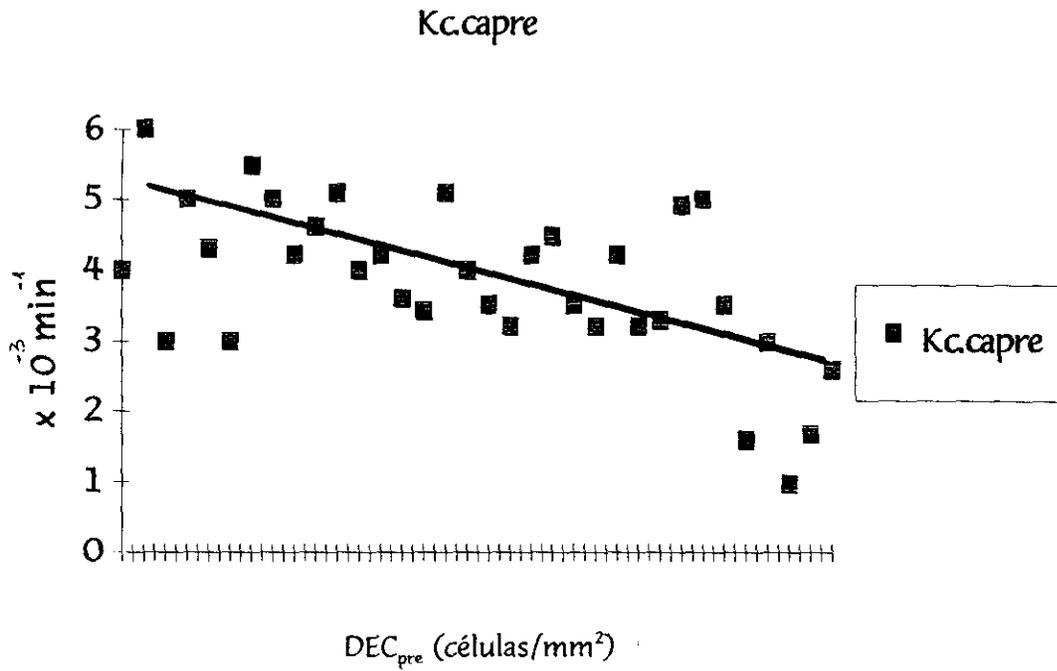


fig.37.- Correlación entre la densidad endotelial y la permeabilidad preoperatoria.

2) Existe una correlación lineal positiva ($r = 0,53$) estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con el área celular preoperatoria ($area_{pre}$) que responde a la fórmula:

$$Kc.ca_{pre} = 0,73 + 0,0063 \times area_{pre}$$

Esta relación indica que cuanto mayor es el tamaño celular (y menor la densidad) el endotelio corneal se muestra más permeable a la fluoresceína.

3) No existe relación estadísticamente significativa entre la permeabilidad endotelial y los índices morfométricos en el periodo preoperatorio (porcentaje de hexagonalidad - % $Hexa_{pre}$ - y coeficiente de variación - CV_{pre} -).

C) Morfología endotelial.

La relación entre los resultados de esta exploración con los datos del estudio funcional fluorofotométrico ya han sido reseñados en el apartado anterior. No existe tampoco correlación alguna entre el estudio morfológico y el paquimétrico en el periodo preoperatorio.

8.2.- RESULTADOS POSTOPERATORIOS.

A) Paquimetria.

Los resultados paquimétricos postoperatorios (PK_{post}) no se correlacionan con la permeabilidad postoperatoria ni con ninguno de los parámetros postoperatorios del estudio morfológico endotelial (DEC, área, % hexagonalidad, CV y pérdida celular).

B) Permeabilidad endotelial.

En cuanto a la relación entre la permeabilidad ($Kc.ca_{post}$) y el estado morfológico del endotelio a los 3 meses de la cirugía, hemos encontrado:

1) Existe una correlación lineal estadísticamente significativa con la densidad celular postoperatoria (DEC_{post}) ($r = -0,58$) ($p < 0,001$) que se ajusta a la fórmula:

$$Kc.ca_{post} = 9,428 - 0,0024 \times DEC_{post}.$$

A menor densidad celular postoperatoria, mayor permeabilidad del endotelio a la fluoresceína (fig. 38).

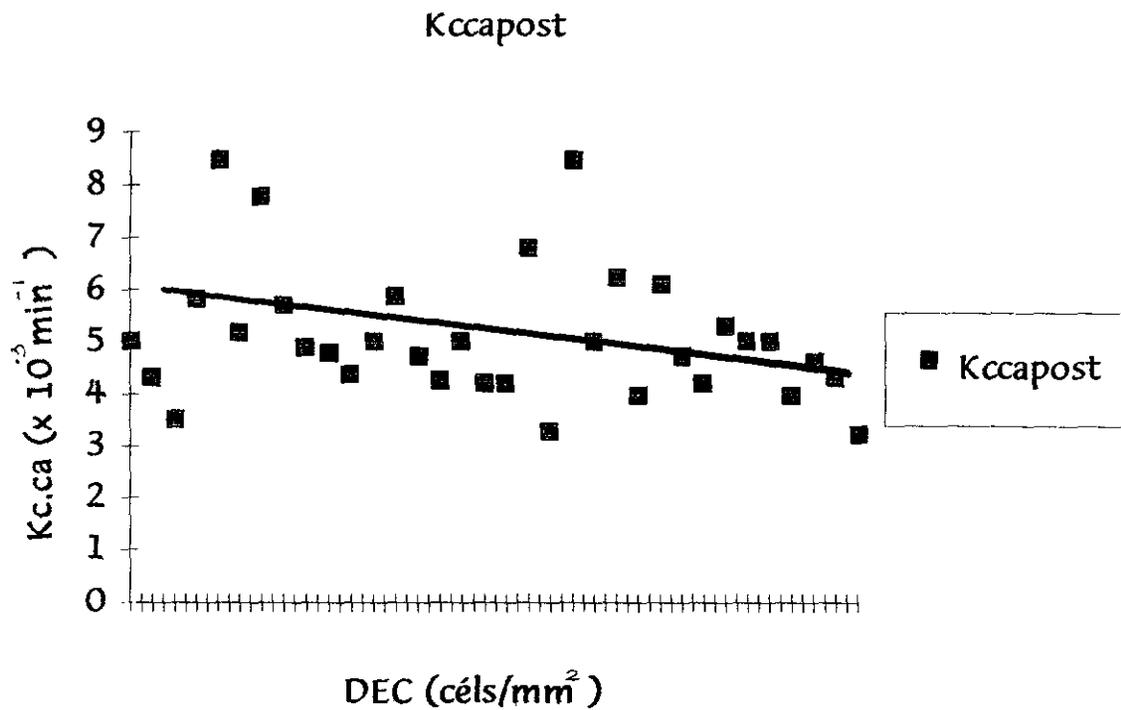


Fig. 38.- Correlación entre la permeabilidad y la densidad endotelial postoperatoria.

De forma análoga, la relación entre $Kc.ca_{post}$ y la pérdida celular global en el acto operatorio muestra la siguiente relación ($r = 0,55$) ($p < 0,001$):

$$Kc.ca_{post} = 3,86 + 0,058 \times \% \text{ perdida.}$$

a mayor pérdida celular intraoperatoria, mayor permeabilidad endotelial en el postoperatorio.

2) Existe una correlación lineal entre $Kc.ca_{post}$ y el area celular postoperatoria ($r=0,54$) ($p < 0,001$) que responde a:

$$Kc.ca_{post} = 2,52 + 0,0045 \times \text{area}_{post}$$

e indica que cuanto mayor sea el área celular media y consecuentemente menor la densidad celular en el periodo postoperatorio, mayor alteración de la permeabilidad encontraremos.

3) El $Kc.ca_{post}$ no se correlaciona de forma significativa con el CV_{post} ni con el % $Hexa_{post}$.

C) Morfología endotelial.

El estudio morfológico endotelial no muestra relación estadísticamente significativa con la paquimetría corneal a los 3 meses de la cirugía.

La relación existente entre la morfología y la permeabilidad en el periodo postoperatorio ya ha sido señalada en el apartado anterior.

En cuanto a la estabilización del daño endotelial, es importante hacer notar que a los 3 meses de la cirugía no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los índices morfométricos pre y postoperatorios, que son los indicadores más sensibles del stress celular y sí se observan entre los valores de permeabilidad pre y postoperatoria.

V.- Discusión.

1.-EL ENDOTELIO CORNEAL EN EL PERIODO PREOPERATORIO EN LA POBLACION NORMAL.

1.1.- Paquimetría corneal como método aproximativo de estudio funcional.

El espesor corneal (PK) es uniforme en los 3 mm centrales de la cornea alcanzando un valor medio de 0,52 mm ¹²⁹(Mishima 1968) y aumenta hacia la periferia donde presenta valores de 0,63-0,66 mm ¹¹²(Martola 1968). Existen pequeñas variaciones del PK con la apertura y el cierre palpebral. El adelgazamiento observado cuando el ojo está abierto se debe a la evaporación del agua de la película lagrimal¹²⁹ (Mishima 1968). También se ha descrito una variación circadiana del PK de 0,01 mm⁴⁶ (Fujita 1980).

Existe una relación lineal entre el espesor corneal y el nivel de hidratación⁶⁴ (Hedbys 1966) que para la cornea humana es:

$$H = 7 \times q - 0,64$$

donde H es el nivel de hidratación (peso del tejido hidratado dividido por peso del tejido seco) y q es el espesor corneal en milímetros. De esta relación se deduce cómo con la determinación del PK podemos estudiar cuantitativamente los cambios en el nivel de hidratación corneal.

El mantenimiento de un nivel de hidratación corneal depende del metabolismo tisular y de la retirada de fluido del estroma a través del mecanismo de bomba endotelial . La acumulación de fluido en el estroma corneal es absorbido por la matriz interfibrilar, de forma que cualquier aumento en la hidratación corneal se manifiesta como un aumento en el espesor corneal ¹²⁵(Mishima 1982).

Así pues, el edema corneal ocurre como consecuencia de una disfunción endotelial y la medida del PK es una forma de detectarlo¹²⁵ (Mishima 1982). Por otra parte, el edema corneal debido a una lesión endotelial se reduce una vez que la lesión es reparada, de esta forma el seguimiento de los cambios en el PK podría permitirnos estudiar la evolución de la lesión endotelial in vivo¹²⁰ (Maurice 1979).

Durante la cirugía de cataratas existe una pérdida de células endoteliales y las uniones intercelulares se alteran, conduciendo todo ello a una entrada aumentada de líquido hacia el estroma corneal y a una disminución de la retirada del mismo, con lo que el PK se incrementa. Por tanto, se observa que el aumento del PK refleja más de una variable y no es una medida exacta de la cantidad de daño irreparable endotelial. El aumento del espesor corneal en el postoperatorio inmediato reflejaría el daño infligido durante la cirugía y el número de células residuales capaces de deshidratar el estroma^{33,140}(Cheng 1988, Olsen 1980). Cheng³³ encuentra una correlación lineal estadísticamente significativa entre el aumento del espesor corneal en el postoperatorio inmediato y el porcentaje de pérdida celular en la cirugía, de forma que si existe un aumento en el PK de más de 100 μ al quinto día de la cirugía, la probabilidad de que la pérdida celular sea mayor del 30 % es elevada. Esta pérdida, sin embargo, no induce una disminución permanente en la función de deshidratación corneal. En este sentido es importante destacar la gran reserva funcional del endotelio corneal puesto que un 10-15 % del contaje celular normal es capaz de mantener la transparencia y el grado de deshidratación corneal dentro de límites normales¹⁷⁹ (Waring 1982).

Los resultados preoperatorios obtenidos en nuestro estudio utilizando el paquímetro ultrasónico son:

$$PK = 516,6 \pm 38,4 \mu$$

Nuestros resultados son superponibles a los de otros autores que obtienen las siguientes cifras utilizando paquímetros ópticos y ultrasónicos (tabla XL):

Autor	Método	PK (mm)
Mishima (1968)	Paquimetría óptica	0,518 ± 0,02
Lowe (1969)	Paquimetría óptica	0,517 ± 0,03
Hansen (1971)	Paquimetría óptica	0,519 ± 0,02
Villaseñor (1986)	Paquimetría ultrasónica	0,53 ± 0,03
Bourne (1994)	Paquimetría ultrasónica	0,55 ± 0,04
Actual (1995)	Paquimetría ultrasónica	0,516 ± 0,03

Tabla XL: *Espesor corneal central según distintos autores.*

Al igual que otros autores¹²⁴ (Mishima 1968) no hemos encontrado cambios en el PK asociados a la edad o al sexo de los pacientes.

1.2.- La fluorofotometría como método de medida in vivo de la función de barrera endotelial.

La integridad del endotelio es esencial para el mantenimiento del grosor y de la transparencia corneal en virtud de sus funciones de bomba metabólica y de barrera biológica al movimiento de fluidos hacia el estroma corneal, de forma que cualquier desequilibrio en ellas puede conducir a una excesiva hidratación estromal y a la opacificación de la córnea^{57,125} (Goebbels 1991, Mishima 1982).

Estudios con microscopía electrónica han demostrado que las células endoteliales están separadas lateralmente por espacios de unos 20-30 nm que se reducen a 3 nm en los complejos de unión intercelulares (uniones "gap") permitiendo de esta forma mantener el espacio intercelular reducido al mínimo¹⁰² (Kreutziger 1976). Se ha podido comprobar también como los solutos atraviesan el endotelio corneal a través de estos complejos de unión que

representan, por tanto, la principal barrera al paso de sustancias hacia el estroma corneal¹²⁵ (Mishima 1982). Cuando existe una alteración de los mismos, el espacio intercelular se incrementa de forma considerable y existe un mayor paso de solutos a través del endotelio corneal⁵⁷ (Goebbels 1991). Kaye⁹⁴ en 1973 ya correlaciona el grado de desintegración de los complejos de unión, el aumento de permeabilidad y la tasa de edematización corneal .

El estado de la función de barrera endotelial puede ser estudiado in vivo mediante la fluorofotometría de segmento anterior^{88,117,137,145,185} (Jones 1966, Maurice 1963, Ohrloff 1987, Ota 1974, Yablonski 1978,) que nos permite, tras realizar una sobrecarga corneal, calcular la permeabilidad del endotelio corneal para pequeñas moléculas no tóxicas como la fluoresceína midiendo su concentración en función del tiempo en córnea y cámara anterior, asumiendo que la permeabilidad a estas pequeñas moléculas fluorescentes es proporcional a la permeabilidad al agua²⁵ (Carlson 1988). Pueden detectarse así alteraciones de la función de barrera antes que la exploración clínica o la microscopía especular puedan mostrar daño endotelial alguno⁵⁷ (Goebbels 1991).

Así pues, la fluorofotometría del segmento anterior es una técnica cuantitativa y fácilmente reproducible que permite definir numéricamente la permeabilidad del endotelio corneal. Esta técnica ofrece las siguientes ventajas : una mínima alteración de la fisiología ocular derivada de la instilación o de la administración sistémica de la fluoresceína; la posibilidad de su utilización en humanos ; una cuantificación precisa del trazador; utilización de métodos ópticos que no suponen contacto con el globo ocular y la posibilidad de realizar tantas medidas como se deseen. Entre sus inconvenientes destacan la larga duración de la prueba (unas 6 horas para determinar el valor del coeficiente de permeabilidad endotelial), la necesidad de un equipo costoso y complicado y la aplicación de un modelo matemático complejo¹¹ (Beneyto 1991).

Los valores obtenidos con fluoresceína administrada por vía sistémica (oral o intravenosa) son más bajos que los alcanzados mediante instilación o iontoforesis (tabla XLI). Brubaker²³ en 1982 propone dos posibles explicaciones :

1) La fluoresceína administrada por vía general se metaboliza con rapidez a glucurónido de fluoresceína, que es de menor poder fluorescente y atraviesa difícilmente la barrera hematoacuosa. De esta forma el coeficiente de salida, el flujo de humor acuoso y la permeabilidad endotelial son menores.

2) El papel de los vasos limbares e iridianos, despreciable en el caso de la administración tópica puede aumentar su importancia en la administración sistémica. Al emplear la vía sistémica de administración, la fluoresceína alcanza la cámara anterior desde la cámara posterior y los vasos del iris, existiendo una difusión hacia la cámara anterior a través del endotelio vascular. Cuando la fluoresceína es administrada tópicamente alcanza el estroma corneal llegando al endotelio. A consecuencia de la baja tasa de difusión lateral y el bajo nivel de intercambio con los vasos limbares, la mayoría de la fluoresceína atraviesa el endotelio hacia la cámara anterior.

Autor	Método	Kc.ca ($\times 10^2$ min ⁻¹)
Jones & Maurice (1966)	Iontoforesis	3,9 ± 1,7
Ota (1974)	Intravenoso	2,5 ± 0,7
Brubaker (1979)	Iontoforesis	3,0 ± 0,7
Araie (1983)	Oral	2,9 ± 0,7
Coulangeon (1986)	Instilación	4,02 ± 0,40
Ohrloff (1987)	Instilación	3,77 ± 0,57
Carlson (1988)	Instilación	3,85 ± 0,55
Beneyto (1991)	Instilación	4,52 ± 1,2
Actual (1995)	Instilación	3,38 ± 1,3

Tabla XLI. Determinación de la permeabilidad endotelial a la fluoresceína. Algunos estudios realizados.

Para determinar clínicamente la tasa de fluido que pasa el endotelio corneal se han usado sustancias hidrosolubles marcadoras de bajo peso molecular como la fluoresceína sódica. La ausencia de toxicidad significativa, la falta de unión a proteínas - salvo una unión reversible a la albúmina - y la aparente ausencia de metabolismo local por el ojo son importantes propiedades que la hacen ser un marcador cuantitativo muy útil²⁵ (Carlson 1988).

Ehrlich en 1882 fue el primero en introducir la fluoresceína como sustancia colorante en oftalmología, desde entonces ha sido usada por numerosos investigadores para estudiar cuantitativamente diferentes procesos fisiológicos en el ojo humano. La principal propiedad de la fluoresceína que la hace tener una gran utilidad científica es su capacidad de producir fluorescencia al ser estimulada por luz de determinadas longitudes de onda, de forma que la cantidad de fluorescencia observada es proporcional a la concentración de fluoresceína presente. En sistemas dinámicos como el ojo, el movimiento de la fluoresceína puede ser medido registrando los cambios de la concentración de fluoresceína en función del tiempo²⁵ (Carlson 1988).

El instrumento usado para medir la fluorescencia es el fluorofotómetro ocular. Existen dos tipos principales: a) fluorofotómetros acoplados a lámpara de hendidura¹¹⁷ (Maurice 1963) y b) fluorofotómetros de barrido^{123,189} (McLaren 1985, Zeimer 1983). Los primeros usan las propiedades ópticas de la lámpara de hendidura para la excitación y la observación de la fluorescencia midiendo la fluorescencia de una pequeña área focal que el operador observa directamente. Los fluorofotómetros de barrido miden la fluorescencia a lo largo de un plano ocular y están controlados por microcomputadores, permitiendo medidas mucho más exactas. Las determinaciones de fluorescencia estromal son particularmente cambiantes con los fluorofotómetros de lámpara de hendidura debido al pequeño tamaño del área focal y al continuo movimiento del ojo. Las modificaciones en la distribución espacial de la fluoresceína producen mayor dispersión estadística con los fluorofotómetros de lámpara de hendidura que con los de barrido²⁵ (Carlson 1988). Actualmente se obtienen medidas in vivo cada vez más

exactas de la permeabilidad endotelial que nos permiten poner de manifiesto la influencia de las manipulaciones quirúrgicas e incluso poder estudiar los efectos del envejecimiento endotelial⁵⁷(Goebbels 1991). La fluorofotometría por tanto se comporta como un método cuantitativo muy apropiado para realizar estudios longitudinales³⁷ (Díaz-Valle 1994).

Hemos utilizado el Fluorotron Master de Coherent para la determinación de la fluorescencia en el segmento anterior del ojo. Se trata del fluorofotómetro comercial de barrido más ampliamente extendido y con mayores prestaciones, lo que proporciona exactitud y reproducibilidad en las mediciones¹⁹¹ (Zeimer 1981). A diferencia del de Metricon y de los Gamma-Scientific no precisa lente de contacto y tiene adaptado un ordenador para el procesamiento de los datos¹⁸⁹ (Zeimer 1983). Como nosotros, Carlson prefiere la administración tópica de la fluoresceína sobre la ruta sistémica puesto que la farmacocinética de la fluoresceína administrada sistémicamente se complica por la unión a proteínas plasmáticas, la conversión a un metabolito fluorescente y las múltiples rutas de entrada al ojo²⁵ (Carlson 1988). La cinética de la fluoresceína tópica es mucho más simple. De los métodos tópicos, la instilación de gotas es la más aceptada por los pacientes y la más fácil de realizar.

Encontramos una buena reproducibilidad del método empleado. Repitiendo las medidas en un mismo sujeto con una semana de diferencia hemos encontrado una variabilidad del 10 %. No hemos encontrado diferencias analizando ojos derechos e izquierdos del mismo paciente. Bourne et al²⁰ en 1984 utilizando el fluorofotómetro acoplado a la lámpara de hendidura obtienen una variabilidad del 22 % debido a la técnica empleada. Posteriormente Carlson²⁶ en 1988 obtiene cifras de variabilidad del 6,4 % con fluorofotómetro de barrido.

En definitiva, todo ello nos lleva a una determinación lo más exacta posible de la función de barrera del endotelio corneal. Si esta función de barrera es inadecuada como en

la distrofia de Fuchs, el humor acuoso puede pasar hacia el estroma desarrollándose un edema persistente y una opacificación corneal²⁴ (Burns 1981); incluso una alteración más ligera como la debida al trauma quirúrgico puede conducir a un aumento de la permeabilidad endotelial al humor acuoso y a otras sustancias como la fluoresceína sódica⁵⁷ (Goebbels 1991).

1.3.- Permeabilidad endotelial en sujetos sanos. Influencia de la edad.

El valor medio de permeabilidad endotelial obtenido en el periodo preoperatorio utilizando un fluorofotómetro de barrido y empleando fluoresceína aplicada por vía tópica ha sido de:

$$Kc.ca_{pre} = 3,38 \pm 1,3 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1} .$$

Este resultado es superponible al de otros autores utilizando métodos similares (tabla XLI). No hemos encontrado diferencias entre sexos ni entre ojos izquierdos y derechos, coincidiendo con el resto de series consultadas.

La permeabilidad tiene en nuestra muestra una correlación lineal estadísticamente significativa con la edad (fig.28) que queda definida por la siguiente expresión matemática:

$$Kc.ca_{pre} = -2,29 + 0,08 \times \text{edad (años)} \quad (x 10^{-3} \text{ min}^{-1}).$$

Esta relación indica que cada década existe un aumento de la permeabilidad endotelial de $0,8 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, es decir que el endotelio es un 23,6 % más permeable a la fluoresceína cada década en la muestra analizada. Este aumento de la permeabilidad no se corresponde con un aumento del grosor corneal asociado a la edad.

En la mayoría de los trabajos consultados existe un aumento de la permeabilidad asociado a la edad. Carlson et al²⁶ en 1988 analizando una muestra de 80 pacientes con un

rango de edad entre 5-79 años encuentran que el endotelio es 23 % más permeable hacia la octava década de la vida, sin observar un incremento significativo en el grosor corneal. Para estos autores estos hallazgos indican que los cambios morfológicos de las células endoteliales que acompañan a la edad están asociados a una disminución de la función de barrera pasiva al movimiento de fluidos, pero no a una disminución de la función de bomba endotelial activa.

Otros autores como Bourne et al²⁰ en 1984 y Sawa et al¹⁶¹ en 1981 no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de permeabilidad endotelial asociados a la edad. Sin embargo, ambos estudios fueron realizados con fluorofotómetros acoplados a lámpara de hendidura, técnica mucho menos precisa e incapaz de detectar pequeños cambios en la permeabilidad del endotelio corneal.

1.4.- Características morfológicas del endotelio corneal en la población normal.

El método que nos permite seguir de cerca y observar directamente el proceso reparativo endotelial es la microscopía especular. Desarrollada por Maurice en 1969 es una técnica que permite la observación directa de células humanas in vivo con una gran magnificación sin alterar su función ni su morfología, permitiéndonos entre otros estudios el seguimiento del daño endotelial inducido por la cirugía y la pérdida celular asociada al envejecimiento endotelial.

En nuestro estudio hemos empleado un microscopio especular de contacto adaptado a una cámara de video y a un analizador de imagen. Se han estudiado 2 imágenes de los 3 mm centrales de cada cornea analizando un área con un mínimo de 100 células. Los parámetros objeto de estudio han sido: densidad endotelial central (DEC), área celular, coeficiente de variación (CV) y porcentaje de hexagonalidad (% Hexa).

Todos los controles se han realizado sobre el ojo que sería motivo de cirugía y no tomando como patrón inicial el ojo adelfo, puesto que aunque para la mayoría de autores no existen diferencias entre ambos ojos^{12,125,169} (Bigar 1982, Mishima 1982, Sturrock 1978); otros como Laing¹⁰³ encuentran diferencias de densidades celulares superiores a un 10 % entre ambos ojos.

La variabilidad del método repitiendo la prueba a 6 pacientes con una semana de diferencia antes de la cirugía ha sido del 10 al 15 % según el parámetro morfológico evaluado.

Es técnicamente más conveniente fotografiar y realizar el contaje de la región central del endotelio corneal, que es clínicamente la parte más importante de la cornea. Sin embargo, la asunción de que la densidad endotelial central es una medida representativa de la densidad celular en cualquier otra localización ha sido muy discutida. Sturrock et al¹⁶⁹ en 1978 analizan 67 corneas normales encontrando una gran similitud entre la densidad celular central y periférica, siendo ésta únicamente un 3,2 % superior. Estos autores concluyen que en corneas normales la densidad endotelial central (DEC) representa un buen índice de la densidad celular global.

En el periodo postoperatorio se acepta por la mayoría de los autores que la pérdida celular es mayor en el área corneal superior, existiendo por tanto una disparidad vertical^{73,81} (Hoffer 1979, Inaba 1985). No obstante, teniendo en cuenta que las densidades se uniformizan a los 3 meses de la cirugía, el área central representaría adecuadamente la densidad endotelial global⁸¹ (Inaba 1985). Otros autores consideran significativa la densidad endotelial central, siendo ésta más un promedio matemático entre la densidad celular en el área endotelial superior e inferior que un indicador de densidad uniforme⁷³ (Hoffer 1979). En nuestro caso, además, al plantear una evaluación morfológica y funcional conjunta debemos estudiar morfológicamente el área endotelial central puesto que la valoración funcional mediante la fluorofotometría sólo es posible realizarla en el eje visual.

La microscopía especular también presenta algunas limitaciones importantes¹⁶⁹ (Sturrock 1978) :

1) La realización de las determinaciones conlleva un consumo importante de tiempo, 2) la información obtenida a través de esta técnica es fundamentalmente morfológica y no aporta datos sobre la capacidad funcional del endotelio corneal para deshidratar la cornea y 3) la presencia de edema, cicatrización o infiltración estromal impiden la realización de esta prueba.

Para la mayoría de los autores, la DEC considerada aisladamente se correlaciona poco con la capacidad del endotelio de mantener la hidratación y el grosor corneal, siendo el análisis morfométrico que nos permite determinar los índices de forma y tamaño celular un indicador más sensible de sufrimiento endotelial^{153,164,165,177} (Rao 1979, Schultz 1984, Shaw 1978, Tuft 1990).

El polimegatismo (determinado por el CV) hace referencia a la irregularidad en el tamaño de las células endoteliales, mientras que la hexagonalidad se refiere a una tendencia que presentan las células endoteliales a adoptar un patrón hexagonal que permite un mayor agrupamiento celular, manteniendo el perímetro celular con una menor energía de tensión superficial^{115,151} (Matsuda 1984, Rao 1982). Una alteración en la homogeneidad de la población celular en cuanto a forma y tamaño parece estar relacionada con una menor capacidad de resistencia a la agresión. En endotelios con una DEC preoperatoria similar, un endotelio con mayor polimegatismo es más susceptible de sufrir un mayor grado de daño intraoperatorio que un endotelio homomegático¹¹⁵ (Matsuda 1984).

Así pues, la microscopía especular ha aumentado de forma importante la comprensión de la fisiopatología endotelial aportando una estimación adecuada del estado endotelial antes y después de la cirugía. El impacto de esta información sobre las técnicas quirúrgicas del

segmento anterior, el diseño de las lentes intraoculares y la constitución de las soluciones de irrigación y viscoelásticos ha adquirido una gran trascendencia¹⁷⁷ (Tuft 1990).

En nuestro estudio hemos obtenido los siguientes resultados morfológicos en la población analizada antes de la cirugía:

- DEC = 2286 ± 350 células/mm².

- Area = 391 ± 86 μ².

- % Hexa = $69,4 \pm 9$ %.

- CV = $0,29 \pm 0,08$.

Estos resultados son bastante superponibles a los comunicados por otros autores (tabla XLII), aunque nuestras cifras de DEC son ligeramente inferiores probablemente en relación con la inclusión en el estudio de pacientes de más edad.

Autor	DEC	Area	%Hexa	CV
Schultz (1984)	2619 ± 101	387 ± 16	$63 \pm 1,5$	$0,29 \pm 0,01$
Schultz (1986)	2790 ± 90		$62,8 \pm 2,4$	$0,27 \pm 0,02$
Carlson (1988)		332 ± 46	$70,8 \pm 7,2$	$0,26 \pm 0,04$
Koch (1993)	2942 ± 433		$58,3 \pm 7,3$	$0,34 \pm 0,06$
Bourne (1994)	2703 ± 428			$0,30 \pm 0,06$
Hayashi (1994)	2941 ± 238			

Tabla XLII: Resultados morfológicos en distintos trabajos publicados.

Las características morfológicas del endotelio corneal se modifican de forma importante con la edad⁹² (Kauffman 1966). En el nacimiento, las células están muy agrupadas y el citoplasma es pequeño. A medida que la cornea madura, la densidad celular se reduce y aumenta el citoplasma que va adoptando una morfología hexagonal. La pérdida celular es

rápida en el primer año de vida, continúa aunque a un ritmo menor hasta la edad de 25 años aproximadamente y a partir de esa edad permanece bastante estable, registrándose una pérdida media anual del 0,52 % hasta los 80 años¹³² (Murphy 1984) (fig.4).

En estudios longitudinales la pérdida anual detectada ha sido ligeramente mayor, con valores del 0,6-1 % de pérdida celular anual^{2,34} (Ambrose 1991, Cheng 1985).

En nuestro estudio, hemos encontrado la siguiente correlación entre la edad y la densidad endotelial central:

$$DEC_{pre} = 3887 - 24 \times \text{edad (años)}$$

Observamos que se trata de una correlación lineal de sentido negativo, e indica que en nuestra muestra existe una pérdida anual de 24 células, lo cual supone un descenso medio del 1,05 % anual en la DEC.

En cuanto al área celular media, parámetro inversamente relacionado con la DEC, hemos encontrado que existe un aumento medio anual de $4,50 \mu^2$ (1,15 %) en nuestro grupo de estudio. La relación viene dada por la fórmula:

$$Area_{pre} = 93 + 4,50 \times \text{edad (años)}.$$

Los índices morfométricos también se modifican en el grupo de edad estudiado. Así, el porcentaje de hexagonalidad se correlaciona negativamente con la edad, de manera que en nuestra población se registran un 0,58 % menos de formas hexagonales cada año. La relación en este caso es:

$$\%Hexa_{pre} = 95 - 0,39 \times \text{edad (años)}.$$

No hemos encontrado, sin embargo, una correlación significativa entre el coeficiente de variación del tamaño celular y la edad de los pacientes.

Estos resultados son similares a los comunicados por otros autores. Carlson et al²⁶ en 1988 en un grupo de edad de 5-79 años comunica un aumento del 28 % en el área celular media y una disminución del 14 % en el porcentaje de hexagonalidad, si bien el rango de edad estudiado es mucho más amplio e incluye edades en las que el endotelio sufre más modificaciones.

1.5.- Evaluación morfo-funcional del endotelio corneal.

Para realizar una evaluación global del estado endotelial hemos analizado la función de barrera endotelial al flujo de líquidos a través de la fluorofotometría y las características morfológicas celulares por medio de la microscopía especular, para así poder acercarnos a la comprensión de la fisiopatología de esta importante monocapa celular. No se ha podido demostrar una buena correlación entre la morfología y el comportamiento funcional del endotelio ; existiendo , hasta densidades celulares realmente bajas, una escasa correlación entre la densidad celular y el espesor corneal considerado éste como un indicador de función endotelial¹⁷⁷ (Tuft 1990).

En general se considera que la permeabilidad del endotelio corneal a la fluoresceína aumenta tras una lesión y aunque se haya recuperado la integridad de la monocapa celular tras algunas semanas, la recuperación completa de la función endotelial puede requerir algunos meses^{21,145,161,177} (Bourne 1983, Ota 1974, Sawa 1984, Tuft 1990). En el conejo, donde existe proliferación endotelial, la recuperación de la función de barrera endotelial ocurre en un periodo de 14 días tras la lesión; sin embargo en el gato, que al igual que el hombre carece de capacidad regenerativa y su mecanismo reparativo es el deslizamiento y la migración celular, la recuperación funcional puede diferirse varios meses⁷⁸ (Huang 1989). Una

desventaja importante del deslizamiento celular como principal mecanismo reparativo es que si existe una causa mecánica mantenida como responsable de la pérdida celular, las células migrarán hacia el sitio de la lesión e irán perdiéndose, con lo cual puede generarse una descompensación endotelial comenzando desde este foco lesional¹⁷⁷ (Tuft 1990).

En nuestro estudio hemos observado algunos aspectos interesantes desde el punto de vista morfo-funcional:

a) La paquimetría no se correlaciona significativamente con el resto de parámetros morfológicos y funcionales estudiados. Bouderau¹⁵ admite que puede ser soportada hasta una pérdida del 80 % de células endoteliales sin que se modifique el espesor corneal. Por lo tanto no representa un buen indicador del estado funcional endotelial en lesiones no muy significativas.

b) Hemos observado una correlación lineal estadísticamente significativa y de sentido negativo entre la permeabilidad endotelial y la densidad celular, es decir que los endotelios con densidades celulares menores presentan una mayor permeabilidad a la fluoresceína como resultado de una alteración en la función de barrera al paso de líquidos a su través. Estos hallazgos a su vez se correlacionan con la edad de los pacientes, como hemos indicado en apartados anteriores; por tanto, y coincidiendo con Carlson²⁶ observamos que el endotelio se vuelve menos regular y más permeable a la fluoresceína a medida que aumenta la edad. En nuestro estudio también hemos objetivado una disminución de formas hexagonales en función de la edad. El aumento de la permeabilidad endotelial asociado a una disminución de la densidad celular del endotelio corneal parece ser debido a un incremento en el espacio intercelular global a través del cual pasaría la fluoresceína^{25,57} (Carlson 1988, Goebels 1991). Asimismo, la permeabilidad endotelial se correlaciona directamente con el área celular (parámetro inverso a la densidad celular), de forma que los endotelios con células de mayor tamaño son más permeables a la fluoresceína. Es importante señalar que la alteración de la

función de barrera no es proporcional al daño endotelial reciente, sino que indica un proceso reparativo continuado. Así, un determinado nivel de lesión endotelial puede exhibir distintos resultados fluorofotométricos en función del estadio reparativo en que se encuentre y del grado de ruptura de los complejos de unión intercelulares existentes⁵⁷ (Goebbels 1991).

c) No hemos encontrado relación entre la permeabilidad endotelial y los índices morfométricos de forma y tamaño celular. Carlson²⁵ comunica resultados similares estudiando pacientes jóvenes miopes portadores de lentes de contacto, en los cuales a pesar de existir variaciones en la forma y tamaño de las células endoteliales no observó cambios significativos en la permeabilidad endotelial.

2.- CAMBIOS ENDOTELIALES ASOCIADOS A LA CIRUGÍA DE CATARATAS. MODIFICACIONES BIOMETRICAS Y PAQUIMETRICAS.

2.1.- Espesor corneal y profundidad de camara anterior postoperatorios.

a.-Espesor corneal.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las cifras paquimétricas corneales pre y postoperatorias (fig. 27). No existe por tanto un incremento en el grosor corneal a los 3 meses de la cirugía debido al trauma endotelial intraoperatorio. Por consiguiente, la paquimetría corneal no es un buen índice del daño funcional endotelial y es únicamente una medida aproximativa del mismo. Además el aumento en el grosor corneal en el postoperatorio refleja distintas variables, ya que durante el acto quirúrgico las células y las uniones intercelulares resultan dañadas, conduciendo a un aumento en el paso de líquido hacia el estroma corneal y a una disminución en la retirada del mismo. En nuestro estudio no existe correlación entre el espesor corneal central postoperatorio (PK_{post}) y la alteración de la permeabilidad a los 3 meses de la cirugía ni tampoco entre el espesor y los resultados postoperatorios del estudio morfológico endotelial. Otros autores tampoco encuentran correlación entre el grosor corneal y la pérdida de células endoteliales^{82,99,103,152} (Irvine 1978, Kraff 1980, Laing 1976, Rao 1978).

Por otra parte, el endotelio tiene una gran reserva funcional y únicamente un 10-15% de la densidad celular normal es capaz de mantener un grosor corneal dentro de límites normales^{15,18,125,177} (Bodereau 1983, Bourne 1976, Mishima 1982, Tuft 1990). Boudereau¹⁵

admite que el endotelio puede soportar una pérdida celular de hasta el 80% sin que se modifique el espesor ni la transparencia corneal.

Algunos autores han publicado que sí existe un aumento del espesor corneal en el postoperatorio inmediato. Así Cheng et al³³ en 1988 y Olsen¹⁴⁰ en 1980 comunican que el aumento en el espesor corneal (PK) en el postoperatorio inmediato sí tiene utilidad clínica y se correlaciona significativamente, aunque con un coeficiente de correlación bajo, con el porcentaje de pérdida celular. Según estos autores, un aumento del PK de 100 μ a los 5 días de la cirugía se traduciría en una pérdida celular del 30 %. Dado que los valores del PK postoperatorio se normalizan muy pronto, únicamente las determinaciones precoces reflejarían los cambios debidos al trauma quirúrgico .

En nuestro estudio hemos intentado correlacionar las modificaciones en el espesor corneal con algunas variables intra y postoperatorias. En la tabla IX se muestran los resultados de PK en función de la técnica y la experiencia quirúrgicas. Observamos que la diferencia es estadísticamente significativa entre cirujanos expertos y noveles únicamente en el caso de la EECC con capsulorrexis y en la facoemulsificación, quizá las dos técnicas que requieren un mayor grado de destreza quirúrgica y en las que un menor adiestramiento puede traducirse en un mayor número de maniobras intraoperatorias, alargamiento de los tiempos quirúrgicos, mayores volúmenes de irrigación, etc. Se obtienen cifras más bajas de PK_{post} en ambos grupos de cirujanos utilizando la técnica en sonrisa.

En el grupo de los cirujanos expertos no existen diferencias significativas para ningún tipo de técnica quirúrgica, mientras que en el grupo de los cirujanos noveles se obtienen diferencias al comparar la técnica en sonrisa con las demás.

Por otra parte, hemos encontrado una correlación lineal positiva, aunque con bajo coeficiente de correlación, entre el tiempo de cámara anterior abierta y el espesor corneal a los 3 meses de la cirugía. La relación viene dada por la siguiente expresión:

$$PK_{post} = 480 + 1,46 \times TCA(min).$$

Se observa como el grado de engrosamiento corneal postoperatorio se relaciona de forma directamente proporcional al tiempo que permanece la cámara anterior abierta durante la cirugía.

En el caso del tiempo de ultrasonidos empleado para la facoemulsificación no hemos encontrado correlación con el grosor corneal postoperatorio, puesto que en todos los casos se trataba de tiempos de ultrasonidos muy cortos .

Tampoco hemos encontrado correlación entre la situación del implante y el grado de engrosamiento corneal a los 3 meses de la cirugía.

b.- Profundidad de cámara anterior.

La profundidad de cámara anterior (PCA) es un parámetro importante en muchas fórmulas biométricas para calcular el poder dióptrico de las LIOs¹⁴³ (Olsen 1990) así como un dato imprescindible en los trabajos fluorofotométricos, necesario para el cálculo del volumen de la cámara anterior (V_a). Algunos autores han descrito una mayor profundidad de cámara anterior cuando se utiliza la capsulorrexia como técnica de capsulotomía anterior para la implantación de la LIO dentro del saco capsular⁵³(Gimbel,1990).

Hemos encontrado un incremento significativo en el periodo postoperatorio de la profundidad de la cámara anterior respecto de los valores preoperatorios (PCA_{pre} $2,82 \pm 0,3$ y PCA_{post} $4,13 \pm 0,4$ mm). La PCA se ha considerado como la distancia entre la superficie corneal posterior y la superficie anterior de la lente intraocular, realizando todas las medidas en el centro de la cámara anterior. Se observa que existe un incremento medio de 1,3 mm en la profundidad de la cámara anterior. Sawa et al¹⁶¹ también observan un aumento postoperatorio significativo en la PCA (PCA_{pre} $2,87$ y PCA_{post} $3,79$ mm). Naesser et al¹³³ analizan 66 pacientes con paquimetría óptica y obtienen un valor medio de PCA de 3,5 mm (2,3-4,5 mm) en el periodo postoperatorio, significativamente mayor que el valor preoperatorio. Tañá et al¹⁷³ en 1993 estudian la PCA en dos grupos de pacientes intervenidos de cataratas mediante EECC, a uno de los grupos se realizó capsulorrexis (CCC) y al otro una técnica de capsulotomía intercapsular o en sobre. Estos autores observan que la PCA aumenta 1,29 mm en el grupo de CCC y en 1,02 mm en la técnica en sobre, es decir que existe una diferencia media de 0,27 mm entre las dos técnicas. En ambos casos existe un aumento significativo de la PCA postoperatoria.

En nuestro estudio hemos analizado la PCA en función de la localización del implante (tabla VI) obteniendo resultados superponibles a los comunicados por Tañá et al¹⁷³. El aumento postoperatorio medio en la PCA ha sido de 1,3 mm, existiendo una diferencia de 0,22 mm entre la implantación en el saco capsular y en el sulcus ciliar, si bien las diferencias entre los resultados postoperatorios no son significativas. De esta forma, según estos datos, al implantar la LIO en el saco capsular ésta se encuentra más próxima a la retina, modificándose la corrección óptica necesaria e hipermetropizándose el ojo. Considerando que un error de 0,5 mm en la predicción de la distancia de la cornea a la lente conlleva un error equivalente medio de 0,6 dioptrías¹⁴³ (Olsen 1990) una diferencia de profundidad de 0,22 mm supondría una hipermetropización del ojo de los pacientes en los que se implanta la LIO en el saco de 0,26 dioptrías respecto de aquellos en los que la LIO queda definitivamente implantada en el sulcus ciliar. Por todo ello, cuando se utiliza la capsulorrexis que según

nuestros datos conlleva un 90 % de implantes intrasaculares debería realizarse una corrección del poder dióptrico de la lente que se va a implantar de 0,25 dioptrías aproximadamente.

Por otra parte, la importancia de la determinación de la PCA deriva de que es un dato imprescindible para el cálculo del volumen de cámara anterior, donde se va a distribuir la fluoresceína. Este parámetro lo hemos calculado aplicando la fórmula de Brubaker, que conociendo la PCA y el diámetro corneal nos permite determinar el volumen de cámara anterior (fórmula 10).

2..2.- Alteración de la permeabilidad endotelial.

El endotelio corneal se comporta como una barrera funcional al movimiento de líquidos hacia el estroma corneal. Si esta función de barrera se altera, como en la distrofia de Fuchs, la permeabilidad del endotelio a sustancias como la fluoresceína aumenta, lo cual se traduce en que el humor acuoso atraviesa el endotelio corneal hacia el estroma a una tasa anormalmente elevada pudiendo conducir a un edema y a una opacificación corneal persistente²⁴ (Burns 1981). Incluso alteraciones mucho más leves de esta monocapa celular como las debidas al trauma quirúrgico pueden generar incrementos de la permeabilidad del endotelio al humor acuoso⁵⁷ (Goebbels 1991). De esta forma, la cuantificación de este parámetro mediante la fluorofotometría nos permitirá evaluar la influencia de las manipulaciones quirúrgicas, del grado de experiencia del cirujano, del tipo de técnica empleada y de otras variables intra y postoperatorias; así como realizar un seguimiento a lo largo del tiempo del proceso reparativo endotelial en sus diferentes fases hasta el restablecimiento de una barrera endotelial íntegra. Se acepta por la mayoría de los autores que la recuperación de una monocapa celular morfológicamente íntegra se alcanza antes que la recuperación de la funcionalidad endotelial^{16,161,177} (Bourne 1983, Sawa 1984, Tuft 1990). Así, cuando existe un número de células endoteliales suficiente para cubrir la totalidad de la superficie corneal posterior y formar complejos de unión íntegros, la permeabilidad endotelial

permanece normal y los mecanismos de transporte activo mantienen el espesor dentro de límites normales. Sin embargo, cuando la densidad celular está reducida de forma significativa y las células restantes no cubren toda la extensión endotelial, los complejos de unión no pueden establecerse adecuadamente y el espacio intercelular permanece aumentado con lo cual el endotelio es más permeable a la fluoresceína¹²⁵ (Mishima 1982) (fig. 39).

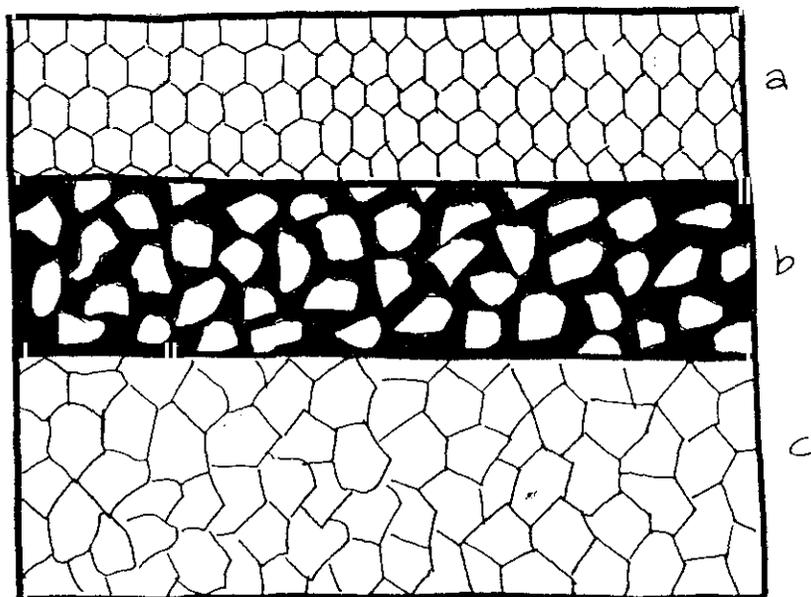


Fig. 39.- Endotelio corneal tras el trauma quirúrgico. *a)* Patrón hexagonal normal preoperatorio. *b)* Elongación celular y desdiferenciación con aumento del espacio intercelular inmediatamente tras el trauma quirúrgico. *c)* Tres meses después, la reparación endotelial ha concluido, y las membranas celulares se han interconectado.

La mayoría de los trabajos publicados coinciden en afirmar que existe un aumento inicial de la permeabilidad endotelial en el postoperatorio inmediato tanto de cirugía extracapsular como de facoemulsificación que refleja la alteración de la barrera endotelial^{128,57,161} (Coulangeon 1987, Goebbels 1991, Sawa 1984). Goebbels⁵⁷ encuentra que en ojos normales la función de barrera se recupera a las 3 semanas de la facoemulsificación del cristalino, a

pesar de haber existido una pérdida celular media del 5-10 %. Sawa¹⁶¹, por su parte, estudiando un grupo de pacientes sometidos a cirugía extracapsular observa que los pacientes presentan una función de barrera íntegra a los 3 meses de la cirugía, sin encontrar diferencias entre pacientes sometidos a EECC aislada ó a EECC con implantación de LIO de cámara posterior, lo que indica que la presencia de una lente intraocular no afecta la recuperación de una función de barrera íntegra. Coulangeon²⁸ también encuentra una alteración transitoria de la función de barrera endotelial que se normaliza a los 3 meses de la cirugía. En nuestro estudio hemos observado que la citada barrera persiste alterada a los 3 meses de la cirugía, aunque en un grupo de pacientes seguidos durante un año con realización de fluorofotometrías seriadas cada tres meses hemos podido comprobar que la recuperación de la función de barrera endotelial ocurre entre el tercer y el sexto mes del postoperatorio.

De igual forma es importante tener presente que la ruptura de la función de barrera endotelial no es proporcional al daño endotelial agudo y reciente (por ejemplo a la pérdida celular intraoperatoria) sino que refleja un proceso dinámico de alteración y reparación endotelial. Así pues, una determinada lesión endotelial puede mostrar diferentes resultados fluorofotométricos en función de su estadio reparativo⁵⁷ (Goebbels 1991).

Así pues, y coincidiendo con Bourne et al¹⁶ debe existir un aumento en la función de bomba endotelial si la permeabilidad endotelial se encuentra elevada, dado que la relación entre la presión de hidratación y el espesor corneal permanece constante; puesto que si la función de bomba fuera normal deberíamos observar un mayor grosor corneal teniendo en cuenta que el endotelio es más permeable al humor acuoso. Geroski et al⁵¹ han comunicado que dado que tanto el movimiento de solutos como la función de bomba endotelial ocurren en el espacio intercelular, ambos procesos deben seguir una evolución similar.

La fluorofotometría, por tanto, se muestra como una instrumento muy útil para determinar de una forma cuantitativa, objetiva y sensible el grado de lesión endotelial

intraoperatoria, permitiéndonos también conocer la repercusión de determinados factores relacionados con la propia técnica quirúrgica y con el cirujano.

a) Tiempo de cámara anterior abierta.

Hemos observado que la permeabilidad endotelial postoperatoria se incrementa de forma directamente proporcional al tiempo que permanece la cámara anterior abierta. La ecuación que relaciona ambos parámetros es:

$$Kc.ca_{post} = 1,81 + 0,103 \times TCA \text{ (min)} \text{ (x } 10^{-3} \text{ min}^{-1}\text{)}$$

Cada minuto que se mantiene la cámara anterior abierta la permeabilidad del endotelio aumenta $0,1 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$. Leite et al¹⁰⁸ encuentran una relación similar.

b) Tiempo de ultrasonidos.

La permeabilidad del endotelio corneal también aumenta en el periodo postoperatorio de forma directamente proporcional al tiempo medio de ultrasonidos (TUS) empleado durante la facoemulsificación. En este caso, la relación es :

$$Kc.ca_{post} = 3,9 + 2,43 \times TUS \text{ (min)} \text{ (x } 10^{-3} \text{ min}^{-1}\text{)}$$

En esta situación, una facoemulsificación de un minuto de duración implica que a los tres meses de la cirugía encontremos una permeabilidad endotelial de $6,3 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ aproximadamente. Otros autores comunican una relación directamente proporcional entre el tiempo de facoemulsificación y el grado de lesión morfológica endotelial¹⁰ (Beesly 1986), lo cual lleva implícito una alteración funcional del endotelio. Esta correlación también la hemos observado en nuestro estudio.

c) Experiencia quirúrgica.

No hemos podido constatar en ninguno de los trabajos fluorofotométricos revisados la repercusión del grado de experiencia del cirujano sobre la función del endotelio corneal . En nuestro estudio, la alteración de la barrera endotelial a los 3 meses de la cirugía es significativamente menor (tabla XIV) cuando el cirujano tiene suficiente experiencia en la técnica quirúrgica, ya sea cirugía extracapsular o facoemulsificación, lo cual supone generalmente menos maniobras y a su vez más efectivas en la cámara anterior, menor entrada y salida de instrumentos del interior del ojo, etc. En cualquier caso la función de barrera permanece alterada en ambos grupos de cirujanos respecto de los valores preoperatorios a los tres meses de la cirugía.

d) Técnica Quirúrgica.

En la tabla XV se muestran los valores de permeabilidad postoperatorios según la técnica quirúrgica empleada. Todas ellas muestran cifras significativamente más elevadas que las preoperatorias traduciendo el estado de una barrera endotelial todavía alterada a los tres meses de la cirugía. La técnica extracapsular con capsulotomía en sonrisa es la que muestra cifras más bajas en el coeficiente de permeabilidad endotelial, lo que indica un menor grado de desestructuración de la barrera con esta técnica. Este hallazgo sugiere que el mantenimiento de la cápsula anterior durante la cirugía protege significativamente al endotelio de las maniobras quirúrgicas, del posible roce con los instrumentos y con el núcleo cristalino o sus fragmentos, así como de las turbulencias de los líquidos en la cámara anterior^{37,148} (Díaz-Valle 1995, Patel 1989).

Existen diferencias estadísticamente significativas si comparamos los valores de permeabilidad endotelial de los pacientes intervenidos con cirugía extracapsular y capsulotomía en abrelatas con la capsulorrexis y la técnica en sonrisa o endocapsular . No

existen diferencias entre el resto de los grupos entre sí. Leite et al¹⁰⁶ analizan la repercusión sobre la función endotelial que ocurre en un grupo de 20 pacientes a los que se le realiza una EECC con implantación de LIO de cámara posterior con capsulotomías en sonrisa y abrelatas, objetivando que existe un mayor incremento de la permeabilidad postoperatoria en el grupo de la capsulotomía en abrelatas.

Por otra parte, analizando globalmente la cirugía extracapsular y la facoemulsificación en cuanto a su repercusión sobre la funcionalidad endotelial no hemos encontrado diferencias significativas ; por lo que ambas técnicas generan un daño endotelial similar, si bien en el caso de la EECC la alteración es menor.

e) Experiencia y técnica quirúrgica.

Considerando globalmente el estado funcional del endotelio corneal en el periodo postoperatorio en relación con la técnica empleada y el grado de experiencia quirúrgica podremos obtener una información más completa (tabla XVI) .

Si analizamos cada técnica quirúrgica por separado en función del grado de experiencia del cirujano (fig.30), observamos que en todos los casos existe una alteración funcional significativamente mayor en el caso de los cirujanos noveles que en los experimentados salvo cuando se realiza una cirugía extracapsular con capsulotomía en sonrisa. Por otra parte, con esta técnica se obtienen los niveles más bajos de permeabilidad endotelial en ambos grupos de cirujanos. Todo ello indica una vez más la importancia del mantenimiento de la cápsula anterior durante la cirugía como método de protección endotelial. Esta afirmación adquiere una especial significación en el caso de los cirujanos menos experimentados.

Si, por el contrario, consideramos los resultados funcionales postoperatorios según la experiencia quirúrgica para cada técnica empleada (fig. 31) observamos que en el grupo de los cirujanos experimentados no existen diferencias significativas entre las distintas técnicas, mientras que en el grupo de los cirujanos noveles existen únicamente diferencias al comparar la técnica en sonrisa con las restantes, pero no en cuanto al resto de técnicas entre sí. Este análisis multivariante refleja que en las intervenciones realizadas por cirujanos expertos se altera menos la función de barrera endotelial que cuando el cirujano tiene menos experiencia. En el caso de los cirujanos noveles la capsulotomía en sonrisa y la preservación de la cápsula anterior del cristalino hasta el final de la cirugía ofrece resultados funcionales superponibles a los de los cirujanos expertos y significativamente mejores que cuando se emplean las técnicas restantes.

La alteración funcional ha sido discretamente mayor en la facoemulsificación que en la EECC con capsulorrexis para ambos grupos de cirujanos (tabla XVI); por esta razón, al haber empleado el mismo tipo de capsulotomía en ambos casos, es posible sospechar un cierto efecto lesivo de los ultrasonidos en la facoemulsificación, si bien las diferencias no son significativas. Se podría, por tanto, afirmar que la disfunción endotelial inducida por ambas técnicas es similar. En el caso de los cirujanos noveles, la diferencia es más acusada aunque también carece de significación estadística.

f) Situación del implante.

Existen diferencias significativas en cuanto a los valores de permeabilidad endotelial postoperatorios en relación con la situación del implante intraocular (tabla XVII). Hemos observado una alteración significativamente mayor de la función de barrera endotelial cuando la LIO queda implantada o bien emigra hacia el sulcus ciliar respecto de la implantación en el saco capsular y en saco-sulcus, sin embargo no hemos encontrado diferencias entre la implantación en saco y en saco-sulcus.

Miyake et al ¹³⁰ en 1988 comunican que la implantación endosacular de la LIO genera significativamente menos alteración de la barrera hemato-acuosa (BHA) que la fijación en sulcus o en cámara anterior. Esta ruptura de la BHA y la inflamación crónica, que conlleva una liberación de mediadores de la inflamación como las prostaglandinas, sería la responsable del daño endotelial. Se ha demostrado que los radicales libres oxidados formados por los neutrófilos y otras células inflamatorias son tóxicos para el endotelio⁷⁹ (Hull 1984), lo cual explica el mayor grado de ruptura de la barrera endotelial observada en los casos en los que la barrera hematoacuosa permanece alterada a consecuencia de un roce crónico del implante con el epitelio pigmentario del iris o bien a una inserción de los hápticos en el sulcus ciliar² (Ambrose 1991). Por tanto, el control de cualquier reacción inflamatoria postoperatoria es muy importante para reducir y/o prevenir la pérdida de células endoteliales⁴ (Apple 1988). Ferguson et al observaron en un grupo de 84 pacientes a los que se realizó EECC con implantación de LIO de cámara posterior sin complicaciones como la BHA se restaura en 3 meses en el 80 % de los casos, mientras que en el 20 % restante persiste alterada en ese plazo. Estos autores establecen una asociación entre la ruptura de la BHA con la presencia de deformidades pupilares o sinequias posteriores⁴³ (Ferguson 1992).

Hemos podido constatar como una combinación de factores intraoperatorios bastante habitual como es la realización de una cirugía extracapsular con capsulotomía en abrelatas por un cirujano novel con implantación de la LIO en el sulcus ciliar induce una gran alteración de la permeabilidad endotelial, registrándose un valor medio de $Kc.ca_{post}$ de $9 \pm 2,5 \times 10^{-3} \text{min}^{-1}$, mientras que si el cirujano es experimentado, la técnica se realiza mediante una capsulotomía en sobre y la LIO queda implantada en el saco capsular la permeabilidad postoperatoria obtenida es de $4,5 \pm 1,5 \times 10^{-3} \text{min}^{-1}$, significativamente menor que en la anterior combinación de factores (tabla XVIII).

2.3.- Pérdida celular postoperatoria.

La descompensación corneal debida al desarrollo de una queratopatía bullosa pseudofáquica ha sido y sigue siendo una de las complicaciones más comunes y graves de la cirugía de cataratas con implante de lente intraocular desde su introducción. Actualmente esta entidad es la causa más frecuente de queratoplastias penetrantes en Estados Unidos de América⁸⁴ (Jakobiec 1983). La patogénesis de las complicaciones corneales de las primeras lentes intraoculares se relacionaba con el diseño de las mismas, malposición, problemas intraoperatorios e inflamación postoperatoria. El desarrollo de nuevos diseños de LIO, la mejora en las técnicas quirúrgicas y el uso de sustancias viscoelásticas han contribuido a reducir las complicaciones corneales en relación con la cirugía de cataratas^{140,157,174} (Olsen 1980, Rosen 1984, Taylor 1983) ; sin embargo el daño endotelial con la posibilidad del consiguiente edema y el desarrollo de la descompensación corneal si la pérdida celular ha sido muy acusada o si existía alguna enfermedad endotelial preexistente continúa siendo un gran problema.

Se han realizado múltiples estudios clínicos para evaluar las complicaciones corneales de la cirugía de cataratas en función de múltiples factores. Así, el tipo de cirugía tiene un efecto importante sobre el conteo celular postoperatorio^{13,22} (Binder 1976, Bourne 1981). Numerosos autores han comunicado que la pérdida celular es más acusada tras cirugía intracapsular que extracapsular^{14,22} (Bourne 1981, Binkhorst 1978). En relación con los primeros diseños de LIOs implantadas se observó como las lentes de apoyo iridiano se asociaban a una mayor incidencia de complicaciones corneales^{35,146} (Cheng 1977, Oxford Cataract Treatment and Evaluation Team 1986). Kraff et al⁹⁹ en 1980 comunican que existe una mayor pérdida celular endotelial con LIOs de soporte iridiano que con LIOs de cámara anterior. Posteriormente Rao et al¹⁵⁴ en 1981 compararon la alteración morfológica endotelial inducida por las LIOs de apoyo iridiano y las de cámara anterior encontrando resultados similares, si bien ambos tipos de lentes causaban mayor daño endotelial que la cirugía intracapsular aislada. La mayoría de los autores coinciden en afirmar que la pérdida celular

endotelial es menor con las LIOs de cámara posterior que con el resto de las lentes^{6,100,174} (Azen 1983, Kraff 1982, Taylor 1983). En cuanto a la técnica de facoemulsificación (FE), muchos autores han comunicado que la pérdida celular realizando FE endosacular en cámara posterior es significativamente menor que con FE en cámara anterior o en plano pupilar^{75,82,99,100} (Hoffer 1982, Irvine 1978, Kraff 1980, Kraff 1982). Realizando una capsulotomía intercapsular o en sobre o bien una apertura capsular pequeña se consigue que el núcleo se mantenga en el saco capsular durante el proceso de esculpido del mismo, de esta forma el daño endotelial es mucho menor que si el núcleo es luxado a cámara anterior^{4,148} (Apple 1988, Patel 1989).

En nuestro estudio hemos encontrado una pérdida celular media global del $23,3 \pm 16,6\%$ a los 3 meses de la cirugía, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre la densidad celular pre y postoperatoria.

La cuestión de la pérdida de células endoteliales tras la cirugía de la catarata y el momento de la estabilización morfológica del endotelio continúa aún sin resolverse. En nuestro estudio existe una normalización de los índices morfométricos de forma y tamaño celular a los 3 meses de la cirugía tanto con EECC como con facoemulsificación, reflejando un cese del estrés celular y una estabilización morfológica de la monocapa celular a dicho plazo, lo cual sugeriría que el remodelamiento endotelial ha concluido y que no existen pérdidas celulares significativas posteriores. Resultados similares han sido descritos por numerosos autores^{49,52,81,99,115,161,163,171} (Galín 1979, García Gil de Bernabé 1988, Inaba 1985, Kraff 1980, Matsuda 1984, Sawa 1984, Schultz 1986, Sugar 1978) que también encuentran una estabilización del endotelio a los 3 meses de la cirugía. Sin embargo, en la literatura existen comunicaciones en las que se indica que existe una pérdida celular continuada a largo plazo tras la cirugía. Bourne et al²¹ han publicado recientemente que existe una pérdida celular endotelial continuada 10 años después de la implantación de la LIO a una tasa de 2,5 % anual (2-2,5 veces superior a la de un ojo no operado). Para estos autores, la pérdida es aún mayor

si existe una córnea guttata. Liesegang et al¹⁰⁹ también comunican una pérdida celular continuada a los 5 años de la cirugía . En nuestro estudio, aunque no se ha realizado seguimiento continuado de la morfología endotelial, los datos de estabilización de los índices morfométricos sugieren una estabilización endotelial a los 3 meses.

Hemos observado, por tanto, que aunque existe una recuperación morfológica relativamente rápida, la función de barrera se recupera más lentamente. De esta forma, a los 3 meses de la cirugía las células endoteliales han recubierto toda la extensión de la monocapa gracias a los procesos reparativos de migración y deslizamiento celular, que se inhiben cuando existe un contacto entre las membranas celulares adyacentes, y sin embargo el endotelio continúa mostrando una permeabilidad aumentada a la fluoresceína, que se estabilizará entre los 3-6 meses de la cirugía. Tuft et al¹⁷⁷ en 1990 también comunicaron que la permeabilidad endotelial tras una lesión permanece aumentada durante varios meses a pesar de que una capa celular íntegra se haya recuperado mucho antes.

En el proceso reparativo endotelial tras la cirugía de la catarata se podría aplicar el siguiente esquema (fig. 40) . El mayor grado de daño endotelial y la mayor pérdida celular se registran en la córnea superior, más expuesta al roce de los instrumentos y a la manipulación quirúrgica, que en el resto del endotelio. En el postoperatorio inmediato, las células supervivientes sufren procesos de elongación y migración para cubrir el defecto existente. Este proceso es más acusado y ocurre más precozmente en la córnea superior (1- 2 semanas de la cirugía) que en la región central (aproximadamente 1 mes después de la cirugía); las células del tercio corneal inferior prácticamente no participan en la regeneración endotelial. A los 3 meses de la cirugía ya existe una estabilización en todas las regiones, mostrando el endotelio una cierta disparidad vertical. Sin embargo, si el endotelio está expuesto a una agresión continuada (háptico rozando el endotelio, brida vítrea, etc) el proceso de regeneración endotelial no ocurre normalmente persistiendo una pérdida celular mantenida en el tiempo así como alteraciones morfológicas persistentes¹⁶³ (Schultz 1986).

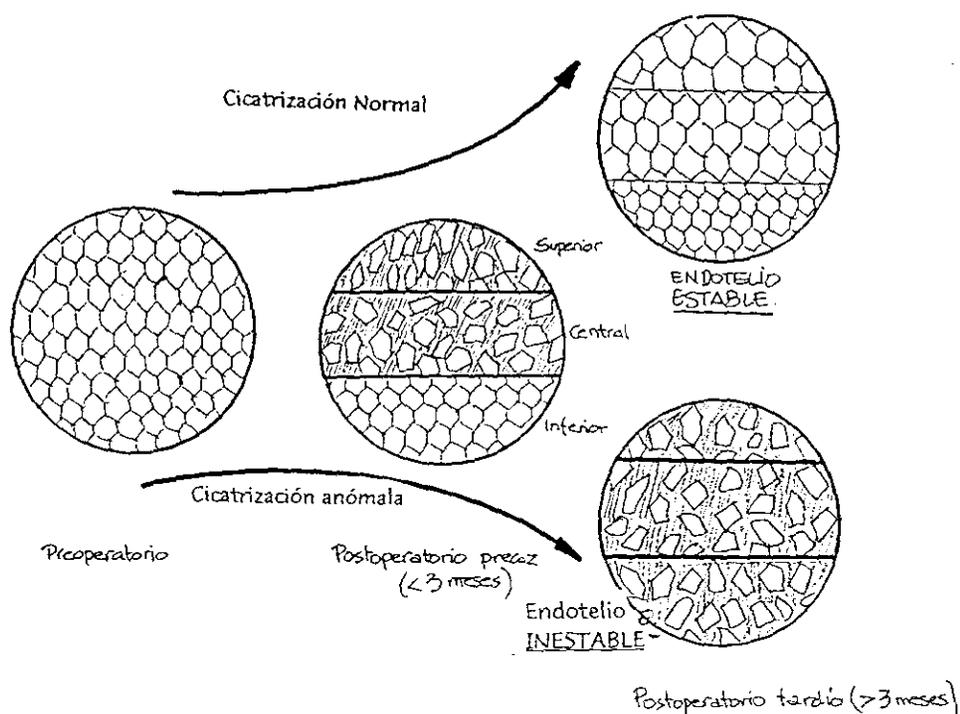


Fig.40 .- Representación esquemática de la respuesta endotelial a la cirugía de cataratas. Arriba, el endotelio ha recuperado la estabilidad morfológica a los 3 meses de la cirugía. Abajo, los cambios en la forma y tamaño celular persisten 3 meses después de la cirugía indicando inestabilidad endotelial.

La principal fuente de pérdida celular radica en el trauma directo endotelial durante la cirugía, bien por contacto endotelial directo de los instrumentos quirúrgicos, de la lente intraocular o fragmentos cristalinos, por las turbulencias de líquidos de irrigación/aspiración o por desprendimientos de la membrana de Descemet^{4,177} (Apple 1988, Tuft 1990) . En el caso de la facoemulsificación se añade el efecto lesivo de los ultrasonidos, de las pequeñas burbujas de cavitación generadas durante la facoemulsificación y el mayor volumen de irrigación empleado^{10,56,82} (Beesly 1986, Glasser 1991, Irvine 1978).

Sugar et al¹⁷¹ han comunicado una relación causa efecto entre el trauma quirúrgico y la pérdida celular endotelial. Estos autores han encontrado una pérdida celular del 16 % en intervenciones sin daño endotelial intraoperatorio aparente, mientras que en cirugías complicadas y con gran manipulación intraoperatoria la pérdida celular se eleva hasta el 67%.

Olsen et al¹⁴⁰ han observado resultados similares en los que se pone de manifiesto la asociación entre el grado de traumatismo endotelial intraoperatorio y la pérdida celular.

En cuanto al contacto de la superficie de la LIO con el endotelio, se ha demostrado que a menudo resulta en una adhesión y despegamiento de las células endoteliales de la membrana de Descemet^{47,93} (Forstot 1977, Kaufman 1976). Esta información ha sido posteriormente corroborada en estudios de laboratorio³ (Apple 1984) y con microscopía electrónica en LIOs explantadas de pacientes con queratopatía bullosa pseudofáquica. El acabado final de la superficie de las LIOs y los biomateriales empleados en su fabricación son muy importantes a la hora de minimizar la afectación endotelial tras un posible contacto de la LIO con el endotelio⁹⁷ (Kirk 1977). Se postula que al modificar con heparina la superficie de polimetilmetacrilato (PMMA) de las LIO, éstas se vuelven más hidrófilas y compatibles con el endotelio con el fin de minimizar el daño casuado tras un posible contacto¹⁸⁶ (Yalon 1984). Otra alternativa para una implantación más segura de la LIO es construir lentes de polímeros más hidrofílicos como el hidroximetilmetacrilato (HMMA)⁹ (Barret 1984).

Por otra parte, con los sistemas de irrigación manual y automáticos y con la facoemulsificación también se genera un daño endotelial y una pérdida celular debido a las fuerzas mecánicas de arrastre producidas por los volúmenes de líquidos empleados¹⁷¹ (Sugar 1978). Para evitar un compromiso de la función endotelial es importante comprobar que los líquidos de irrigación tienen un adecuado balance iónico (200-400 mOsm), un pH correcto (6.8-8,2) y que contienen calcio y glutatión^{7,39,55} (Bahn 1981, Edelhauser 1975, Glasser 1985). Debido a que la bomba endotelial es un mecanismo dependiente de la temperatura, el uso de soluciones de irrigación excesivamente frías puede enlentecer el metabolismo corneal y producir un edema corneal con mala visualización para el cirujano de las estructuras del segmento anterior¹⁷⁷ (Tuft 1990).

El aire introducido dentro de la cámara anterior durante la cirugía es tóxico para el endotelio. Tsubota et al en 1988 con el fin de evaluar los efectos del aire y las soluciones de irrigación sobre el endotelio corneal reemplazaron el humor acuoso por aire en ojos de conejo, sustituyéndolo luego por suero salino fisiológico y suero salino balanceado (BSS), objetivando mayores alteraciones morfológicas en el grupo del suero salino fisiológico. El aire, por consiguiente, parece sensibilizar al endotelio a agresiones posteriores, y la solución más adecuada para reemplazarlo es el BSS¹⁷⁶ (Tsubota 1988) .

El uso de técnicas de capsulotomía intercapsular o en sonrisa y capsulotomías pequeñas que confinan las fuerzas dinámicas generadas al retirar las partículas cristalínicas dentro de un saco capsular intacto parecen minimizar el daño endotelial¹⁴⁸ (Patel 1989).

Los desprendimientos de la membrana de Descemet constituyen una nueva causa intraoperatoria de pérdida celular. Generalmente las áreas traumatizadas son pequeñas en la mayoría de los casos y no existen secuelas permanentes^{41,83} (Emery 1983, Jaffe 1984). Sin embargo, desprendimientos amplios pueden causar edema corneal grave y queratopatía bullosa si no son advertidos y tratados intraoperatoriamente mediante la inyección de aire intracamerular para aponerlos contra el estroma o incluso mediante una sutura^{83,111} (Jaffe 1984, Makley 1980).

Hemos analizado la influencia de algunos factores intra y postoperatorios en la pérdida celular endotelial.

a.- Tiempo de cámara anterior abierta.

Existe una correlación lineal de sentido positivo estadísticamente significativa entre el porcentaje de pérdida celular y el tiempo de apertura de cámara anterior (TCA), de forma

que a mayor TCA y consecuentemente más manipulaciones sobre el segmento anterior del ojo existirá un mayor grado de pérdida celular. La fórmula que relaciona ambas variables es:

$$\% \text{ pérdida} = -15,45 + 1,15 \times TCA(\text{min})$$

Cada minuto que transcurre con la cámara anterior abierta, la pérdida celular aumentaría un 1,15 %. El punto de inflexión estaría en los 10-11 minutos de cirugía como indica la fórmula, de manera que una intervención de esa duración no acarrearía pérdidas celulares significativas a los 3 meses de la cirugía atendiendo al tiempo de apertura de la cámara anterior. Leite et al¹⁰⁸ en 1990 encuentran una asociación entre el tiempo de cámara anterior abierta y la alteración de la funcionalidad endotelial, sin embargo no la cuantifican.

b.- Tiempo de ultrasonidos.

En el caso de la facoemulsificación se establece una relación directamente proporcional entre el tiempo de ultrasonidos (TUS) empleado para emulsificar el núcleo y la pérdida celular endotelial. En nuestro estudio, esta relación es:

$$\% \text{ pérdida} = 12,71 + 10,16 \times TUS(\text{min})$$

Se observa como la pérdida celular aumenta linealmente con la duración de los ultrasonidos. Resultados coincidentes con los nuestros son comunicados por otros autores^{10,56,82} (Beesly 1986, Glasser 1991, Irvine 1978).

c.- Experiencia quirúrgica.

En nuestro estudio existe una pérdida celular significativamente menor cuando el cirujano es experto en la realización de la técnica quirúrgica (cirujano novel $30,1 \pm 14,8 \%$ vs cirujano experto $12,8 \pm 8,9\%$).

Resultados coincidentes con los nuestros han sido comunicados por García Gil de Bernabé⁵² en 1988 que observa una pérdida celular del 27 % en intervenciones realizadas por cirujanos expertos frente a pérdidas del 39 % en pacientes operados por residentes menos experimentados. Esta diferencia de resultados no estaría justificada para Stur¹⁶⁶ que aduce un mayor cuidado en las maniobras quirúrgicas para suplir la inexperiencia. Pechereau¹⁴⁷, sin embargo sostiene que la mejor protección del endotelio viene derivada de un buen adiestramiento en la técnica quirúrgica .

d.- Técnica quirúrgica.

No hemos observado diferencias significativas entre los cuatro tipos de técnicas quirúrgicas analizados considerados globalmente y de forma independiente del grado de experiencia quirúrgica (tabla XXXVI), si bien el menor grado de alteración morfológica se registra tras EECC con capsulotomía en sobre y la mayor alteración aparece tras la EECC con capsulotomía en abrelatas . Estos resultados son compatibles con los obtenidos por medio de la fluorofotometría y confirman el papel protector que desempeña el mantenimiento de la cápsula anterior hasta el final de la cirugía.

Analizando los resultados globales de cirugía extracapsular y facoemulsificación en cuanto a los porcentajes de pérdida celular a los 3 meses de la cirugía no hemos encontrado diferencias significativas (pérdida-EECC: $22,3 \pm 17,5 \%$ vs pérdida-facoemulsificación: $25,7 \pm 14,6 \%$), existiendo en ambos casos diferencias estadísticamente significativas respecto de las

cifras de densidad endotelial preoperatorias. Por otra parte, con ambas técnicas el endotelio corneal ha recuperado la estabilidad morfológica mostrando unos índices morfométricos de forma y tamaño celular similares a los preoperatorios. Estos resultados sugieren que el compromiso morfológico del endotelio corneal inducido por ambas técnicas es similar. Los resultados de pérdida celular postoperatoria publicados por otros autores se muestran en la tabla XLI:

Autor	Técnica	Pérdida celular
Irvine (1978)	FE + LIO	26 %
Kraff (1980)	EECC + LIO CP	13-20 %
Hoffer (1982)	FE + LIO CP	12,5 %
Davison (1984)	EECC + LIO CP	10,7 %
Schultz (1986)	EECC + LIO CP	16,7 %
Faulkner (1987)	FE + LIO CP	11 %
Matsuda (1988)	FE + LIO CP	18 %
García Gil de Bernabé(1988)	EECC + LIO CP	35,7 %
Kreisler (1992)	FE + LIO CP	6,4 %
Numa (1993)	EECC + LIO CP	14,7 %

FE: facoemulsificación. EECC: extracción extracapsular. LIO: lente intraocular. CP: cámara posterior.

Tabla XLI : Pérdida celular estimada tras la cirugía de cataratas.

Observamos como la pérdida celular en la EECC oscila entre 10,7 - 35 % y en el caso de la facoemulsificación entre el 6 - 26 % para los mencionados autores. Nuestros resultados están incluidos en esos intervalos y aunque las pérdidas celulares son más elevadas que las comunicadas por algunos autores, en ningún caso ha existido alteración del grosor y la transparencia corneal, permaneciendo las corneas transparentes desde el primer día del postoperatorio.

e.- Técnica y experiencia quirúrgica.

Analizando los datos de pérdida celular en función de la técnica y experiencia quirúrgica (tabla XXXVII) observamos que existen diferencias significativas entre los cirujanos experimentados y los noveles con todas las técnicas quirúrgicas analizadas salvo con la cirugía extracapsular con capsulotomía en sonrisa. Esto sugiere que la alteración endotelial observada en el postoperatorio de las cataratas intervenidas por cirujanos noveles es significativamente mayor que la inducida por cirujanos más experimentados, salvo en los casos en los que la capsulotomía empleada es la técnica intercapsular o en sonrisa debido al papel protector que realiza la cápsula anterior del cristalino.

En el grupo de los cirujanos expertos no existen diferencias significativas en los resultados obtenidos con las distintas técnicas quirúrgicas, si bien la que aporta un menor porcentaje de pérdida celular es la EECC con capsulotomía en sonrisa. Estos resultados son compatibles con los obtenidos mediante el estudio de la función de barrera endotelial. Los cirujanos con suficiente nivel de experiencia en EECC y facoemulsificación no generan un daño endotelial significativamente mayor cuando emplean la facoemulsificación que cuando realizan cirugía extracapsular.

En cuanto a los cirujanos noveles, sí hemos observado diferencias significativas entre los resultados de pérdida celular obtenidos con la EECC en sonrisa y con el resto de las técnicas quirúrgicas. No existen diferencias al comparar el resto de técnicas entre sí. Al igual que en el grupo de cirujanos expertos, los resultados morfológicos son superponibles a los funcionales obtenidos con fluorofotometría del segmento anterior.

f.- Situación del implante.

Los resultados de pérdida celular a los tres meses de la cirugía en relación con la localización del implante intraocular se exponen en la tabla XXXVIII. Observamos una pérdida significativamente mayor cuando se compara la implantación en el sulcus ciliar con el saco capsular. No existen diferencias entre las implantaciones en saco y saco-sulcus ni tampoco si el implante queda fijado en el sulcus o en saco-sulcus. En todos los casos el endotelio se ha estabilizado a los 3 meses de la cirugía, normalizándose los parámetros celulares de forma y tamaño. El responsable del mayor grado de pérdida celular observado en las LIOs implantadas en el sulcus ciliar podría ser el roce de los hápticos con los tejidos uveales y la inflamación asociada al citado proceso irritativo como consecuencia de la ruptura de la barrera hematoacuosa (BHA), así como el hecho de que un porcentaje elevado de las lentes situadas en el sulcus fueron implantadas por cirujanos noveles en cuyas intervenciones se registran pérdidas celulares superiores (tabla VIII).

Existen algunas referencias en la literatura sobre el grado de alteración de la BHA asociado a la situación del implante intraocular. Miyake et al¹³⁰ en 1984 analizan mediante fluorofotometría la influencia de la flexibilidad de los hápticos y la localización de la LIO en el grado de ruptura de la BHA encontrando una mayor alteración con las lentes de cámara anterior con hápticos rígidos y cerrados. También observan que cualquier implante induce mayor alteración de la BHA que la afaquia salvo la localización intrasacular del mismo. Los implantes intraoculares fijados al sulcus generan una alteración considerable de la BHA debido al contacto permanente con el tejido uveal. Otros autores observan resultados similares y además señalan que el daño crónico de la BHA influye en la pérdida celular endotelial^{2,79} (Ambrose 1991, Hull 1984). Ferguson et al¹³ estudian la BHA en 84 pacientes intervenidos de cataratas mediante EECC con implante de LIO sin complicaciones y observan que la BHA se recupera en el 80 % de los casos a los 3 meses de la cirugía, mientras

que en el 20 % restante persiste dañada en ese plazo a consecuencia del roce crónico de la LIO con el tejido uveal.

Hull ⁷⁹ en 1984 comunica que una LIO mal implantada puede causar pérdida celular continuada por el roce constante o intermitente de los hápticos fijados en el sulcus ciliar, asumiendo el efecto directo de los mediadores de la inflamación como las prostaglandinas que son tóxicos para el endotelio.

VI.- Conclusiones.

- 1.- El endotelio corneal muestra una pérdida celular asociada a la edad del 1,05 % anual en el grupo de edad estudiado.
- 2.- La permeabilidad endotelial aumenta linealmente con la edad, cifrándose este incremento en un 2,3 % anual.
- 3.- La cirugía de la catarata induce una pérdida media de células endoteliales del $23,3 \pm 16,6$ %.
- 4.- Existe una estabilización morfométrica del endotelio corneal a los 3 meses de la cirugía, con una recuperación de los índices de forma y tamaño celular.
- 5.- La función de barrera endotelial permanece alterada a los 3 meses de la cirugía.
- 6.- La fluorofotometría del segmento anterior muestra alteraciones de la función endotelial cuando una prueba como la microscopía especular detecta una estabilización morfométrica de la citada monocapa celular.
- 7.- La determinación del espesor corneal a los 3 meses de la cirugía no es una medida adecuada para evaluar el daño endotelial inducido por la cirugía.
- 8.- Las intervenciones quirúrgicas realizadas por cirujanos noveles conllevan una alteración morfológica y funcional significativamente mayor que las efectuadas por cirujanos experimentados.
- 9.- El mantenimiento de la cápsula anterior del cristalino hasta el final de la cirugía desempeña un papel de protección endotelial, que es especialmente importante en el caso de los cirujanos noveles.

VII.- Bibliografía

1. ALTMAN DG, GORE SM, GARDNER MJ et al. Normas estadísticas para colaboradores de revistas de medicina. Arch Bronconeumologia 1988; 24: 48-56.
2. AMBROSE VM, WALTERS RF. Long term endothelial cell loss and breakdown of the blood aqueous barrier in cataract surgery. J Cataract Refract Surg 1991; 17: 622-627.
3. APPLE DJ, MAMALIS N, LOFTFIELD K. Complications of intraocular lenses. A historical and histopathological review. Surv Ophthalmol 1984; 29: 1-54.
4. APPLE DJ, MAMALIS N, OLSON RJ. Intraocular lenses, evolution, designs, complications and pathology. Baltimore (USA), Williams & Wilkins, 1988.
5. ARAIE M. Kinetics of intraocular penetration topical fluorescein analysis by new method. Jpn J Ophthalmol 1983; 27: 421-433.
6. AZEN SP, HURT A, STEEL D. Effects of the shearing posterior chamber intraocular lens on the corneal endothelium. Am J Ophthalmol 1983; 95: 798-802.
7. BAHN CF, SUGAR A. Endothelial physiology and intraocular lens implantation. Am J Ophthalmol 1981; 7: 351-364.
8. BARFORT P, MAURICE DM. Electric potential and fluid transport across the corneal endothelium. Exp Eye Res 1974; 19: 11-19.
9. BARRET G, CONSTABLE IJ. Corneal endothelial cell loss with new intraocular lens. Am J Ophthalmol 1984; 98: 157-165.
10. BEESLY RD, OLSON RJ, BRADY SE. The effects od prolonged phacoemulsification time on the corneal endothelium. Ann Ophthalmol 1986; 18: 216-222.

11. BENEYTO P. Estudio de la dinámica del humor acuoso mediante fluorofotometría en el glaucoma de ángulo abierto. Tesis Doctoral 1991. Universidad Complutense de Madrid.
12. BIGAR F. Specular microscopy of the corneal endothelium. Optical solutions and clinical results. *Dev Ophthalmol* 1982; 6: 1-94.
13. BINDER P, STERNBERG H, WICKHAM MG, et al. Corneal endothelial damage associated with phacoemulsification. *Am J Ophthalmol* 1976; 82: 48-54.
14. BINKHORST CD, NYGAARD P, LOONES LH. Specular microscopy of the corneal endothelium and lens implant surgery. *Am J Ophthalmol* 1978; 85: 597-605.
15. BODERAU X, PECHEREAU A, BAIKOFF G. La densité cellulaire de l'endothélium cornéen après keratoplastie perforante. Etude rétrospective en microscopie spéculaire. *J Fr Ophthalmol* 1983;6:65-68.
16. BOURNE WM, BRUBAKER RF. Decreased endothelial permeability in transplanted corneas. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 362-367.
17. BOURNE WM, KAUFMAN HE. Specular microscopy of human corneal endothelium in vivo. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 319-323.
18. BOURNE WM, KAUFMAN HE. Endothelial damage associated with intraocular lenses. *Am J Ophthalmol* 1976;81:482-485.
19. BOURNE WM, McCAREY BE, KAUFMAN HE. Clinical specular microscopy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976; 81: 743-753.
20. BOURNE WM, NAGATAKI S, BRUBAKER RF. The permeability of the corneal endothelium to fluorescein in the normal human eye. *Curr Eye Res* 1984; 3: 509-513.

21. BOURNE WM, NELSON LR, HODGE DO. Continued endothelial cell loss ten years after lens implantation. *Ophthalmology* 1994; 101: 1014-1023.
22. BOURNE WM, WALLER RR, LIESEGANG TJ. Corneal trauma and intracapsular and extracapsular cataract extraction with lens implantation. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 1375-1376.
23. BRUBAKER RF. The flow of aqueous humor in the human eye. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1982; 80: 391-474.
24. BURNS RR, BOURNE WM, BRUBAKER RF. Endothelial function in patients with cornea guttata. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 20: 77-80.
25. CARLSON KH, BOURNE WM. The clinical measurement of endothelial permeability. *Cornea* 1988; 7: 183-189.
26. CARLSON KH, BOURNE WM, McLAREN JM, BRUBAKER RF. Variations in human corneal endothelial cell morphology and permeability to fluorescein with age. *Exp Eye Res* 1988; 47: 27-41.
27. COAKES RL, BRUBAKER RF. Method of measuring aqueous humor flow and corneal endothelial permeability using a fluorophotometry normogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18: 288-302.
28. COULANGEON LM, MENERATH JM, SOLE P. Fluorophotométrie par instillation I/ Débit d'humeur aqueuse et permeabilite endothéliale. *J Fr Ophthalmol* 1987; 10: 365-373.
29. COULOMBRE AJ, COULOMBRE JL. Corneal development III. The role of the thyroid in dehydration and the development of transparency. *Exp Eye Res* 1964; 3: 105-114.

30. CRAIG MT, OLSON RJ, MAMALIS M. Air bubble endothelial damage during phacoemulsification in human eye bank eyes: the protective effect of Healon and Viscoat. *J Cataract Refract Surg* 1990; 16: 597-602.
31. CUNHA-VAZ JG. A brief historical note on ocular fluorophotometry. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985; 222: 168-170.
32. CUNHA-VAZ JG, MAURICE DM. The active transport of fluorescein by the retinal vessels and the retina. *J Physiol* 1967; 191: 467-486.
33. CHENG H, BATES A, WOOD L, et al. Positive correlation of corneal thickness and endothelial cell loss. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 920-922.
34. CHENG H, JACOBS P, MCPHERSON K. Precision of cell density estimates and endothelial cell loss with age. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1478-1481.
33. CHENG H, JAMES A, RUBINSTEIN B. Corneal edema : iris-clip lens implantation and simple intracapsular extraction compared. *Ophthalmic Surg* 1977; 8: 64-69.
36. CHI HH, TENG CC, KATZIN HM. Healing process in the mechanical denudation of the corneal endothelium. *Am J Ophthalmol* 1960; 49: 693-703.
37. DIAZ-VALLE D, BENITEZ DEL CASTILLO JM, CASTILLO A, et al. Estudio de la permeabilidad endotelial en el postoperatorio de cataratas. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1995; 68: 223-228.
38. DIKSTEIN S, MAURICE DM. The metabolic basis to the fluid pump in the cornea. *J Physiol* 1972; 221: 29-41.
39. EDELHAUSER HH, VAN HORN DL, HYNDICK RA. Intraocular irrigating solutions; their effect on the corneal endothelium . *Am J Ophthalmol* 1975; 93: 648-657.

40. EDELHAUSER HE, VAN HORN DL, SCHULTZ RA. Comparative toxicity of intraocular irrigating solutions on the corneal endothelium. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 473-481.
41. EMERY JM, MCINTYRE DJ. *Extracapsular cataract surgery*. St Louis, CV Mosby, 1983.
42. FEHRENBACHER L, GOSPODAROWICZ D, SHUMAN MA. Synthesis of plasminogen activator by bovine corneal endothelial cells. *Exp Eye Res* 1979; 29: 219-228.
43. FERGUSON VM, SPALTON DJ. Continued breakdown of the blood aqueous barrier following cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1992;76:453-456.
44. FISCHBARG J. Active and passive properties of the rabbit corneal endothelium. *Exp Eye Res* 1973; 15: 615-619.
45. FISCHBARG J, HERNANDEZ J, LIEBOVITCH LS, et al. The mechanism of fluid and electrolite trasnport across corneal endothelium. *Curr Eye Res* 1985; 4: 351-360.
46. FLUOROTRON MASTER COHERENT. Libro de Instrucciones y Especificaciones Técnicas.
47. FORSTOT SL, BLACKWELL WL, JAFFE NS. Effect of intraocular lens implantation on the corneal endothelium. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977; 83: 195-203.
48. FUJITA S. Diurnal variation in human corneal thickness. *Jpn J Ophthalmol* 1980;24:444-447.
49. GALIN MA, LIN LC, FETHEROLF E. Time analysis of corneal endothelial cell density after cataract extraction. *Am J Ophthalmol* 1979; 88: 93-96.

50. GEROSKI DK, KIES JC, EDELHAUSER HF. The effects of ouabain on endothelial function in human and rabbit cornea. *Curr Eye Res* 1984; 3: 331-338.
51. GEROSKI DH, MATSUDA M, YEE RW, et al. Pump function of human corneal endothelium. *Ophthalmology* 1985; 92: 759-763.
52. GARCIA GIL DE BERNABE J. Tesis doctoral. 1988. Universidad Complutense de Madrid.
53. GIMBEL HV, NEUHANN T. Development, advantages and methods of the continuous circular capsulorhexis technique. *J Cataract Refract Surg* 1990;16:31-37.
54. GIPSON IK. Cytoplasmic filaments: their role in motility and cell shape. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 1081-1084.
55. GLASSER DB, MATSUDA M, ELLIS JG. Effects of intraocular irrigating solutions on the corneal endothelium after in vivo anterior chamber irrigation. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 321-328.
56. GLASSER DB, OSBORN DC, NORDEEN JF. Endothelial protection and viscoelastic retention during phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1438-1440.
57. GOEBBELS M, SPITZNAS M. Endothelial barrier function after phacoemulsification: a comparison between diabetic and non-diabetic patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 229: 254-257.
58. GOLDMANN H. Uber fluorescein in der menschlichen Vorderkammer das kammerwasser- minuten volumen des menschen. *Ophthalmologica* 1950; 65: 119-122.
59. GONNERING R. The pH tolerance of rabbit and human corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18: 373-390.

60. GOSPODAROWICZ D, GEENBURG G, VLODAVSKI L. The identification and localization of fibronectin in cultured corneal endothelial cells. *Exp Eye Res* 1979; 29: 485-509.
61. GREEN K. Rabbit endothelial response to ophthalmic preservatives. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 2218-2223.
62. HARRIS JE, GEHRSTIZ L. The hydration of the cornea II. The effect of intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1956; 42: 325-329.
63. HAYASHI K, NAKAO F, HAYASHI F. Corneal endothelial cell loss after phacoemulsification using nuclear cracking procedures. *J Cataract Refract Surg* 1994; 20: 44-47.
64. HEDBYS BO, MISHIMA S. The thickness hydration relationship of the cornea. *Exp Eye Res* 1966; 5: 221-228.
65. HEDBYS BO, MISHIMA S, MAURICE DM. The inhibition pressure of the corneal stroma. *Exp Eye Res* 1963; 2: 99-111.
66. HERNANDEZ GALILEA E, SANCHEZ F, RODRIGUES AJ, BARAHONA JM. Influencia del Epidermal Growth Factor sobre la actividad mitótica in vivo de las células endoteliales corneales del conejo albino. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1994; 66: 451-458.
67. HIRSH M. Formation of intercellular spaces and junctions in regenerating rabbit corneal endothelium. *Exp Eye Res* 1976; 23: 385-397.
68. HIRSCH M, FRENARD G, FAURE JP, et al. Formation of intercellular spaces and junctions in regenerating rabbit corneal endothelium. *Exp Eye Res* 1976; 23: 385-397.

69. HIRSH M, RENARD G, FAURE P. Study of the ultrastructure of the rabbit corneal endothelium by the freeze-fracture technique: apical and lateral junctions. *Exp Eye Res* 1977; 25: 277-288.
70. HIRST LW, SNIP RC, STAR WJ et al. Quantitative corneal endothelial evaluation in intraocular lens implantation and cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 775-780.
71. HODSON S. Evidence for a bicarbonate-dependent sodium pump in corneal endothelium. *Exp Eye Res* 1971; 11: 20-29.
72. HODSON S. The regulation of corneal hydration by a salt pump requiring the presence of sodium and bicarbonate ions. *J Physiol* 1974; 236: 563-577.
73. HOFFER KJ. Vertical endothelial cell disparity. *Am J Ophthalmol* 1979; 87: 344-349.
74. HOFFER KJ. Corneal descompensation after endothelial cell count. *Am J Ophthalmol* 1979; 87: 252-253.
75. HOFFER KJ. Effects of extracapsular implant techniques on endothelial density. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 791-792.
76. HOGAN MJ, ALVARADO JA, WEDDELL JS. In *Histology of the human eye*. Philadelphia. WB Saunders 1971; 102-103.
77. HOLST A, ROLFSEN W, SVENSON B. Formation of free radicals during phacoemulsification. *Curr Eye Res* 1993; 12: 359-365.
78. HUANG PT, NELSON LR, BOURNE WM. The morphology and function of healing cat corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 1794-1801.

79. HULL DS, GREEN K. Hydrogen peroxide mediated corneal endothelial damage: induction by oxygen free radicals. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:1246-1253.
80. HULL DS, GREEN K, BOYD M. Corneal endothelium bicarbonate transport and the effect of carbonic anhydrase inhibitors on the permeability and fluxes and corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 883-892.
81. INABA M, MATSUDA M, SHIOZAKI Y et al. Regional specular microscopy of endothelial cell loss after intracapsular cataract extraction. A preliminary report . *Acta Ophthalmol* 1985; 63: 232-235.
82. IRVINE R, KRATZ R, O'DONNELL J. Endothelial damage with phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 1023-1026.
83. JAFFE NS. *Cataract surgery and its complications*, ed 4. St. Louis, CV Mosby, 1984.
84. JAKOBIEC FA. " I want to say one word to you...plastics" (editorial). *Ophthalmology* 1983;90:29-30.
85. JOHNSON MC. A radioautographic study of the migration and fate of cranial neural crests cells in the chick embryo. *Anat Rec* 1966;156:143-156.
86. JOHNSON MC, NODEN DM, HAZELTON RD. Origins of avian ocular and periocular tissues. *Exp Eye Res* 1979;29:27-43.
87. JOHNSON SB, PASSMORE JA, BRUBAKER RF. The fluorescein distribution volume of the anterior chamber. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:663-668.
88. JONES RF, MAURICE DM. New methods of measuring the rate of aqueous flow in man with fluorescein. *Exp Eye Res* 1966; 5: 208-211.

89. JUMBLATT MM, MARKIN ED, NEUFELD AH. Pharmacological regulation of morphology and mitosis in cultured rabbit corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 586-593.
90. KAMPICK A, PATRINELY JR, GREEN RW. Morphologic and clinical features of retrocorneal melanin pigmentation and pigmented pupillary membrane. *Surv Ophthalmol* 1982; 27: 161-180.
91. KASS M, BERSON F, GANS L, et al. Glaucoma, lens and anterior segment trauma. Basic Science Course. Section 10. *Am Acad Ophthalmol* 1992.
92. KAUFMAN HE, CAPELLA JA, ROBINS JE. The human corneal endothelium. *Am J Ophthalmol* 1966; 61: 835-841.
93. KAUFMAN HE, KAT JI. Endothelial damage from intraocular lens insertion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1976; 15: 996-1000.
94. KAYE GI, SIBLEY RC, HOEFLE FB. Recent studies on the nature and function of the corneal endothelial barrier. *Exp Eye Res* 1973; 15: 585-613.
95. KAYE GI, TICE LW. Studies on the cornea V. Electron microscopic localization of adenosine triphosphatase activity in the rabbit cornea in relation to transport. *Invest Ophthalmol* 1966; 5: 22-30.
96. KIM JH, GREEN K, MARTINEZ M. Solute permeability of the corneal endothelium and Descemet's membrane. *Exp Eye Res* 1971; 12: 231-235.
97. KIRK S, BURDE RM, WALTMAN SR. Minimizing corneal endothelial damage due to intraocular lens contact. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 1053-1056.

98. KOCH DD, LIU JF, GLASSER DB, et al. A comparison of corneal endothelial changes after use of Healon and Viscoat during phacoemulsification. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 188-201.
99. KRAFF MC, SANDERS DR, LIEBERMAN HL. Specular microscopy in cataract and intraocular lens patients: a report of 564 cases. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1782-1784.
100. KRAFF MC, SANDERS DR, LIEBERMAN NL. Monitoring for continuing cell loss with cataract extraction and intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 1982; 89: 30-34.
101. KREISLER KR, MORTENSON SW. Endothelial cell loss following "modern" phacoemulsification by a senior "resident". *Ophthalmic Surg* 1992; 23: 158-160.
102. KREUTZIGER GO. Lateral membrane morphology and gap junction structure in rabbit corneal endothelium. *Exp Eye Res* 1976; 23: 285-293.
103. LAING RA, SANDSTROM MM, BERROSPI AR. Changes in the corneal endothelium as a function of age. *Exp Eye Res* 1976; 22: 587-594.
104. LAING RA, SANDSTROM MM, LEIBOWITCZ HM. Clinical specular microscopy I. Optical principles. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 1714-1719.
105. LAING RA, SANDSTROM MM, LEIBOWITCZ HM. Clinical specular microscopy II. Qualitative evaluation of corneal endothelial photomicrographs. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 1720-1725.
106. LAMOTTE M. *Estadística biológica. Principios fundamentales*. Toray Masson 1976. Barcelona.
107. LANDSMAN N, SALOMON A, BELKIN M. Cell division in the healing of the corneal endothelium of cats. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1804-1808.

108. LEITE EB, MIRA JB, MOTA MC. Evaluation fonctionnelle de l'endothélium cornéen par la fluorophotométrie du segment antérieur. *Ophthalmologie* 1990; 4: 173-175.
109. LIESEGANG T, BOURNE WM, ILSTRUP DM. Short- and long-term endothelial cell loss associated with cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 32-39.
110. LYSLO A, KVERNES S, GARLID K, et al. Ionic transport across corneal endothelium. *Acta Ophthalmol* 1985; 63: 116-125.
111. MAKLEY TA JR., KEATES RH. Detachment of Descemet's membrane with insertion of an intraocular lens. *Ophthalmic Surg* 1980; 11: 492-494.
112. MARTOLA E, BAUM JL. Central and peripheral corneal thickness. A clinical study. *Arch Ophthalmol* 1968;79:28-32.
113. MATSUDA M, MIYAKE K. Long term corneal endothelial changes after intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 248-252.
114. MATSUDA M, MIYAKE K, INABA M. Corneal endothelial changes after intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 248-252.
115. MATSUDA M, SUDA T, MANABE R. Quantitative analysis of endothelial mosaic pattern changes in anterior keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 43-47.
116. MAURICE DM. The physical basis of corneal transparency. *Acta XVII Cong Ophthalmol* 1954; 1: 465-469.
117. MAURICE DM. The new objective fluorophotometer. *Exp Eye Res* 1963; 2: 33-38.
118. MAURICE DM. Cellular membrane activity in the corneal endothelium of the intact eye. *Experientia* 1968; 24: 1094-1095.

119. MAURICE DM. The location of the fluid pump in the cornea. *J Physiol* 1972; 221: 43-44.
120. MAURICE DM. The cornea and sclera. In Davson,H: *The Eye*, 2nd ed. New York, Academic Press; 1979, vol 1: 489-600.
121. MAYES KR, HODSON S. Some effects of hydrostatic pressure on corneal hydration during specular microscopy. *Exp Eye Res* 1978; 26: 141-145.
122. MAYES KR, HODSON S. An in vivo demonstration of the bicarbonate ion pump of rabbit corneal endothelium. *Exp Eye Res* 1979; 28: 699-707.
123. McLAREN JW, BRUBAKER RF. A two dimensional scanning ocular fluorophotometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 144-152.
124. MISHIMA S. Corneal thickness. *Surv Ophthalmol* 1968; 13: 57- 96.
125. MISHIMA S. Clinical investigations on the corneal endothelium. XXXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 1-29.
126. MISHIMA S, HEDBYS BO .The permeability of corneal epithelium and endothelium to water. *Exp Eye Res* 1967; 6: 10-32.
127. MISHIMA S, KUDO T. In vitro incubation of rabbit cornea. *Invest Ophthalmol* 1967; 6: 329-336.
128. MISHIMA S, MAURICE DM. The effect of normal evaporation upon the eye. *Exp Eye Res* 1961; 1: 46-52.
129. MISHIMA S, TRENBERTH SM. Permeability of the corneal endothelium to nonelectrolytes. *Invest Ophthalmol* 1968; 7: 34-43.

130. MIYAKE K, ASAKURA M, KOBAYASHI H. Effect of intraocular lens fixation on the blood aqueous barrier. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 451-455.
131. MONTARD M, SCHRAUB M. Principes, choix et applications des biomicroscopes spéculaires. *J Fr Ophthalmol* 1982; 5: 353-359.
132. MURPHY C, ALVARADO J, JOSTER R, et al. Prenatal and postnatal cellularity of the human corneal endothelium. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25: 312-322.
133. NAESER K, RASK K, HANSEN T. Morphological changes after extracapsular cataract extraction with implantation of posterior chamber lenses. *Acta Ophthalmol* 1986; 64: 323-329.
134. NAGATAKI S, MISHIMA S. Aqueous humor dynamics in glaucomato-cyclitic crisis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1976; 15: 365-370.
135. NEUWIRTH O, DIKSTEIN S. The effect of cyclic AMP on the rabbit corneal endothelial fluid pump. *Curr Eye Res* 1982; 8: 565-567.
136. NUMA A, NAKAMURA J, TAKASHIMA M. Long term endothelial changes after intraocular lens implantation. Anterior vs posterior chamber lenses. *Jpn J Ophthalmol* 1993; 37: 78-87.
137. OHRLOFF C, ROTHE R, SPITZNAS M. Endothelial cell function with anterior segment fluorophotometry in pseudophakic patients. *J Cataract Refract Surg* 1987; 13: 531-533.
138. OLSEN T. Non contact specular microscopy of the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol* 1979; 57: 986-989.

139. OLSEN T. Variations in endothelial morphology of normal corneas and after cataract extraction: a specular microscopy study. *Acta Ophthalmol* 1979; 57: 1014-1022.
140. OLSEN T. The endothelial cell damage in acute glaucoma, on the corneal thickness response to intraocular pressure. *Acta Ophthalmol* 1980; 58: 257-266.
141. OLSEN T. Corneal thickness and endothelial damage after intracapsular cataract extraction. *Acta Ophthalmol* 1980;58: 424-433.
142. OLSEN T, ERIKSEN JS. Corneal thickness and endothelial damage after intraocular lens implantation. *Acta Ophthalmol* 1980; 58: 773-786.
143. OLSEN T, OLESEN H, THIM K. Prediction of postoperative intraocular lens chamber depth. *J Cataract Refract Surg* 1990;16:587-590.
144. OLSON RJ, SLAPEY TE. Corneal endothelial damage induced by intraocular lenses: an in vitro study. *J Am Intraocul Implant Soc* 1979; 5: 321-323.
145. OTA Y, MISHIMA S, MAURICE DM. Endothelial permeability of the living cornea to fluorescein. *Invest Ophthalmol* 1974; 13: 945-947.
146. OXFORD CATARACT TREATMENT AND EVALUATION TEAM (OCTET). Long term corneal endothelial cell loss after cataract surgery: results of a randomized controlled trial. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1170-1175.
147. PANDE M. Continuous curvilinear (circular) capsulorhexis and planned extracapsular cataract extraction - are they compatible ?. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 152-157.
148. PATEL J, APPLE DJ, STEVEN O. Protective effect of the anterior lens capsule during extracapsular cataract extraction. *Ophthalmology* 1989; 96: 598-602.

149. PECHEREAU A, BODEREAU X, BAIKOFF G. Effects de différentes méthodes d'implantation intraoculaire sur la population endothéliale cornéenne. Etude en microscopie spéculaire. *J Fr Ophthalmol* 1983;6:65-68.
150. RAO GN, AQUAVELLA JV, GOLDBERG SH, BORK SL. Pseudophakic bullous keratopathy. *Ophthalmology* 1984; 91: 1135-1140.
151. RAO GN, LOHLMAN LE, AQUAVELLA JV. Cell size relationships in corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982; 22: 271-274.
152. RAO GN, SHAW EL, ARTHUR E. Morphologic appearance of the healing corneal endothelium. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 2027-2030.
153. RAO GN, SHAW EL, ARTHUR EJ, et al. Endothelial cell morphology and corneal deturgescence. *Ann Ophthalmol* 1979; 11: 885-899.
154. RAO GN, STEVENS RTE, HARRIS JK. Long term changes in corneal endothelium following intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 1981; 88: 386-390.
155. RIGAL D, COULANGEON LM, MENERATH JM. Fluorophotometry and the corneal endothelium. *J Fr Ophtalmol* 1991; 14: 624-628.
156. ROPER-HALL MJ, WILSON RS. Reduction in endothelial cell density following cataract extraction and intraocular lens implantation. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 516-517.
157. ROSEN ES, HAINING WM. Intraocular lens implantation. St Louis, CV Mosby, 1984.
158. ROSEN PH, TWOMEY JM, KIRKNESS CM. Endocapsular cataract extraction. *Eye* 1989; 3: 672-677.

159. ROTATORI DS, KERR NC, RAPHAEL B, et al. Elevation of Transforming Growth Factor alpha in cats aqueous humor after corneal endothelial injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 143-149.
160. SALZ JJ, AZEN SP, BERSTEIN J, et al. Evaluation and comparison of sources of variability in the measurement of corneal thickness with ultrasonic and optical pachymeters. *Ophthalmic Surg* 1983; 14: 750-754.
161. SAWA M, SAKANISHI Y, SHIMIZU H. Fluorophotometric study of anterior segment barrier functions after extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 197-204.
162. SCHULTZ G, CIPOLLA L, WHITEHOUSE A, et al. Growth factors and corneal endothelial cells:III. Stimulation of adult human corneal endothelial cell mitosis in vitro by defined mitogenic agents. *Cornea* 1991; 11: 20-27.
163. SCHULTZ RO, GLASSER DB, MATSUDA M, et al. Response of the corneal endothelium to cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1164-1169.
164. SCHULTZ RO, MATSUDA M, YEE RW. Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 401-410.
165. SHAW EL, RAO GN, AQUAVELLA JV. The functional reserve of corneal endothelium. *Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1978; 85: 640-649.
166. SIMONSEN AH, SORENSEN KE, SPERLING S. Thymidine incorporation by human corneal endothelium during organ culture. *Acta Ophthalmol* 1981; 59: 110-118.
167. STARK WJ, WORTHEN DM, HOLLADAY JT. The FDA report on intraocular lenses. *Ophthalmology* 1983; 90: 311-317.

168. STUR M, GRABNER G, DORDA W. Changes of the corneal endothelium following intracapsular cataract extraction with semiflexible anterior chamber lenses. *Acta Ophthalmol* 1984;62:586-594.
169. STURROCK GD, SHERRARD ES, RICE NS. Specular microscopy of the corneal endothelium. *Br J Ophthalmol* 1978; 62: 809-814.
170. SUGAR J, MITCHELSON J, KRAFF M. The effect of phacoemulsification on corneal endothelial cell density. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 446-448.
171. SUGAR J, MITCHELSON J, KRAFF M. Endothelial trauma and cell loss from intraocular lens insertion. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 449-450.
172. SVEDBERGH B, BILL A. Scanning electron microscopic studies of the corneal endothelium in man and monkeys. *Acta Ophthalmol* 1972; 50: 321-336.
173. TAÑÁ P, MUÑOZ B, MARTÍNEZ M. Profundidad de la cámara anterior en la capsulorrexia y en la técnica intercapsular. *Microcirugía Ocular* 1993; 1: 184-187.
174. TAYLOR DM, ATLAS BF, ROMANCHUK KG, et al. Pseudophakic bullous keratopathy. *Ophthalmology* 1983; 90: 19-24.
175. TRENBERTH SM, MISHIMA S. The effect of ouabain on the rabbit corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1968; 7: 44-52.
176. TSUBOTA K, LAING RA, CHIBA K. Effects of air and irrigating solutions on the corneal endothelium. *Cornea* 1988; 7: 115-121.
177. TUFT SJ, COSTER DJ. The corneal endothelium. *Eye* 1990; 4: 389-424.
178. VAN HORN DL, SENDELE DD, SEIDEMAN S, et al. Regenerative capacity of the corneal endothelium in rabbit and cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 597-613.

179. WARING GO, BOURNE WM, EDELHAUSER HF. The corneal endothelium. Normal structure and function. *Ophthalmology* 1982; 89: 531-590.
180. WARING GO, LAIBSON PRT, RODRIGUES M. Clinical and pathological alterations of Descemet's membrane: with emphasis on endothelial metaplasia. *Surv Ophthalmol* 1974; 18: 325-368.
181. WERBLIN TP. Long term endothelial cell loss following phacoemulsification: model for evaluating endothelial damage after intraocular surgery. *Refract Corneal Surg* 1993; 9: 29-35.
182. WHIKHART DR, SOPPET DR. Activities of transport enzymes located in the plasma membranes of corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21: 819-825.
183. WULLE KG. Electron microscopy of the fetal development of the corneal endothelium and Descemet's membrane of the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1972; 11: 897-904.
184. WULLE KG, RUPRECHT KW, WINDRATH LC. Electron microscopy of the development of the cell junctions in the embryonic and fetal human corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1974; 13: 923-934.
185. YABLONSKI ME, ZIMMERMAN T, WALTMANN S. A fluorophotometric study of the effect of topical timolol on aqueous humor dynamics. *Exp Eye Res* 1978; 27: 135-142.
186. YALON M, BLUMENTHAL M, GOLDBERG EP. Preliminary study of hydrophilic hydrogel intraocular lens implant in cats. *J Am Intraocul Implant Soc* 1984; 10: 315-317.
187. YEE RW. Correlation of corneal endothelial pump site density, barrier function and morphology in wound repair. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1191-1201.

188. YEE RW, MATSUDA M, SCHULTZ RO, et al. Changes in the normal corneal endothelial cell pattern as a function of age. *Curr Eye Res* 1985; 4: 671-678.
189. ZEIMER RC, BLAIR NP, CUNHA-VAZ JG. *Vitreous fluorophotometry for clinical research I. Description and evaluation of a new fluorophotometer.* *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1753-1756.
190. ZEIMER RC, BLAIR NP, RUSIN MM, et al. The performance of a new commercial vitreous ocular fluorophotometer in the clinical environment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985; 222: 223-224.
191. ZEIMER RC, CUNHA-VAZ JG. Evaluation and comparison of commercial vitreous fluorophotometers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21:865-868.
192. ZINN KM. Changes in corneal ultrastructure resulting from early lens removal in the developing chick embryo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1970; 9: 165-182.
193. ZORNOZA M, DOMINGUEZ A. Alteraciones del endotelio corneal en la cirugía de las cataratas. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1982; 43: 614-625.