



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11234

19
2ej

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL OFTALMOLOGICO DE "NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ"
DEPARTAMENTO DE CORNEA

Yasmina Salgado Paez

USO DE ASIATICOSIDO EN QUERATOPATIA
BULLOSA

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO OFTALMOLOGO

P R E S E N T A :

DRA. YASMINA SALGADO PAEZ

ASESORES: DR. OSCAR BACA LOZADA
DRA. REGINA VELASCO RAMOS



MEXICO, D. F.

DICIEMBRE DE 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

0270231



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A DIOS
POR DARMER UNA OPORTUNIDAD MAS

A MIS PADRES
POR SU EJEMPLO DE LUCHA Y SUPERACION

A MI ESPOSITO
QUIEN ME BRINDA CARIÑO, MOTIVACION Y ME ACOMPAÑA PASO
A PASO PARA LOGRAR MIS METAS.

A MIS HERMANAS Y FAMILIARES
POR SU APOYO INCONDICIONAL

A MIS ASESORES
POR SUS CONOCIMIENTOS Y ENSEÑANZA

AL HOSPITAL
POR ABRIRME SUS PUERTAS

A MIS MAESTROS

INDICE

Introducción	1
Planteamiento del problema	8
Justificación	8
Objetivos	9
Material y métodos	10
Resultados	13
Discusión	24
Conclusiones	29
Bibliografía	30

INTRODUCCION

La córnea es una estructura de colágena flexible que protege el contenido intraocular y actúa como lente de alto poder de convergencia, por esto, la córnea debe tener superficies regulares y un alto grado de transparencia para refractar ordenadamente los rayos de luz con una mínima dispersión. Normalmente más del 90% de la luz incidente es transmitida a través de la córnea. Este alto porcentaje de transmisión es debido a factores tales como una superficie anterior lisa y uniforme, disposición regular de las células epiteliales, estroma lamelar uniforme y ausencia de vasos sanguíneos (1,2). La transparencia corneal se debe a la presencia de fibras de colágeno de diámetro pequeño (240 Å) con espacio interfibrilar aproximado de 2000 Å, distribuidas en enrejado uniforme (Maurice 1957). Cuando ocurre edema estromal y cicatrización se engrosa las fibras colágenas de 200 hasta 1200 Å, se disminuye el espacio interfibrilar y se pierde la distribución lamelar originando pérdida de la transparencia estromal.(3,4)

La hidratación corneal depende de 5 factores: La presión de "hinchado" estromal, la función de barrera epitelial y endotelial, la bomba endotelial, la evaporación de la superficie corneal y por último la presión intraocular. Cuando las funciones de barrera y bomba endotelial están alteradas, las

uniones entre las células endoteliales se rompen y la membrana de Descemet queda directamente expuesta al humor acuoso, así se incrementa la cantidad de fluido extracelular e interfibrilar del estroma, aumenta el grosor corneal y disminuye su transparencia. En el estroma corneal la suma de los iones Na^+ y K^+ es mayor que la cantidad del anión Cl^- ; éste gradiente osmótico conduce la entrada de agua al interior del estroma. El fluido permanece en los mucopolisacáridos de la sustancia fundamental y crea separación de las fibras de colágeno.

El edema epitelial manifiesto ocurre cuando el edema estromal ha causado un aumento en el grosor corneal de aproximadamente un 30% por encima de lo normal. El fluido se encuentra algunas veces entre las células del epitelio (edema intercelular) o en el interior de la célula epitelial, se disminuye la homogeneidad de sus capas celulares y la superficie corneal se vuelve irregular. Esta irregularidad causa síntomas de fotofobia y halos alrededor de las luces debido a la dispersión de la luz. El efecto del edema epitelial sobre la agudeza visual es mayor en condiciones ambientales de mayor luminosidad por mayor dispersión de la luz. Este hinchamiento hidrópico puede conducir a necrosis de las células afectadas y formación de microquistes intraepiteliales; la degeneración de la membrana basal ocurre por disminución de los

hemidesmosomas y las bullas se forman en un plano de clivaje entre el epitelio corneal y la capa de Bowman subyacente. (5)

En estadios posteriores las cavidades bullosas se rompen dejando expuestas terminaciones nerviosas que originan intenso dolor y finalmente dichas cavidades son reemplazadas por tejido fibroso interpuesto entre el epitelio y la capa de Bowman que semeja un panus; finalmente también aparece proliferación fibrosa retrocorneal.

Así podemos establecer cuatro estadios en la historia natural de la queratopatía bullosa. **Estadio 1:** Edema corneal con incremento del grosor menor al 30% . **Estadio 2:** Edema corneal con incremento del grosor mayor del 30% y presencia de bullas con o sin ruptura. **Estadio 3:** Presencia de neovascularización, y **Estadio 4:** Cicatrización corneal. (6)

La cirugía de catarata es actualmente la principal causa de queratopatía bullosa y son múltiples los factores etiológicos potenciales como: anomalía preexistente del endotelio, técnica quirúrgica, soluciones de irrigación intraocular, trauma causado directamente por el lente intraocular, burbujas de

aire en cámara anterior, desprendimiento de la membrana de Descemet, pérdida vítrea con toque endotelial e inflamación crónica. (7,8).

La literatura reporta múltiples formas de tratamiento para la queratopatía bullosa tales como el uso de agentes anti-inflamatorios, hiperosmóticos, medios físicos de evaporación, disminución de la presión intraocular, uso de lentes de contacto hidrofílicos, colgajo conjuntival, punciones estromales anteriores, electrocauterización de la Bowman, queratectomía fototerapéutica con éxcimer láser, queratotomía anular y queratoplastia penetrante, cada una de las cuales tiene sus indicaciones y limitaciones dependiendo del caso en particular. (9,10,11,12,13,14)

El extracto de centella asiática, planta de la familia de las umbilíferas, tribu de los hidrocotileos que crece espontáneamente en las regiones de Asia meridional rodeando el océano Índico, y en particular en la isla de Madagascar; es utilizada desde tiempos inmemorables por la medicina tradicional de aquellos países para favorecer la cicatrización. Entre 1953 y 1967, sus principios activos fueron purificados y caracterizados (15): el ácido asiático (ácido 2 α , 3 β , 23-trihidroxi-ursa-12-eno-28-oico), el ácido Madecásico (ácido 2 α , 3 β , 6 β , 23-tetrahidroxi-ursa-12-eno-28-

oico), y el Asiaticósido (1 asiatato de O-alpha-L-Rhamnopyranosil-(1-4) O-beta -D- glucopiranosil-(1-6) -O-beta-D-glucopiranosos).

Así el extracto de Centella Asiática contiene respectivamente (en peso): ácido asiático 30%, ácido madecásico 30% y asiaticósido 40%. Las moléculas del tipo triterpénico extraídas de la planta tropical Centella Asiática, estimulan la síntesis de colágeno por los fibroblastos humanos en cultivo. El medicamento extracto de Centella Asiática se presenta comercialmente como "Madecassol" y se ha utilizado como regenerador tisular y estimulante de la cicatrización en el tratamiento de úlceras, escaras, fistulas, episiotomias, quemaduras, lesiones traumáticas y operatorias, injertos, radioepitelitis, cicatrices retráctiles y profiláctico para cicatrices queloides, en distintas especialidades médicas, su mecanismo de acción se basa en el estudio de la biosíntesis de colágeno por los fibroblastos de las paredes venosas y la dermis humana, al mismo tiempo que controla y organiza la producción de fibras colágenas.

No encontramos reportes en la literatura médica sobre el uso del asiaticósido en el área oftalmológica, nosotros proponemos su uso basados en que el colágeno del estroma (tipo I, III, V, VI) y otros componentes de la

matriz extracelular se derivan principalmente de células semejantes a fibroblastos, los queratocitos estromales (16); así mismo, la capa de Bowman se cree que es producto de la síntesis coordinada de células epiteliales y estromales; la característica distinguible de la capa de Bowman no reside en su composición extracelular sino en su organización. Debajo de la capa de Bowman el colágeno estromal está organizado en un arreglo ortogonal de lamelas, mientras que en la capa de Bowman las fibras de colágeno están distribuidas al azar. También se ha descrito que el colágeno tipo VII un componente del complejo de adhesión epitelial es también probablemente producido por el epitelio (17). De tal modo, pensamos que si logramos estimular la biosíntesis de colágeno corneal con una producción organizada de las fibras colágenas, obtendremos cicatrización corneal rápida con epitelio regular y firmemente adherido, característica que limitaría la presencia de edema corneal y formación de bullas subepiteliales para obtener control sintomático efectivo y rápido en el tratamiento de queratopatía bullosa

Los queratocitos ocupan el 3-5% del total del volumen estromal y se encuentran extendidos unidos por sus prolongaciones formando un sincitio. El queratocito tiene aproximadamente un grosor de 2 μm y su cuerpo celular contiene un núcleo grande y escaso citoplasma con retículo endoplásmico

rugoso y complejos de Golgi. Su antígeno inmunoelectromicroscópico está rotulado específicamente para tipos de colágeno III, V y VI. Los queratocitos normalmente inmóviles mantienen la matriz extracelular, pero ante la agresión son capaces de migrar rápidamente a los márgenes de la herida para sintetizar colágeno nuevo y glicoproteínas reparando el tejido lesionado. Cuando la córnea es desepitelizada los queratocitos migran rápidamente a la superficie anterior del estroma; en este momento es más apropiado referirnos a los queratocitos con el término de fibroblastos para reflejar la disminución de su apariencia estelar y el incremento de su habilidad para generar procolágeno con la subsecuente formación de fibras de colágeno (2)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La queratopatía bullosa es una entidad clínica de difícil manejo en nuestro medio debido a su evolución crónica, acentuada sintomatología y escasa disponibilidad de corneas para su tratamiento definitivo; por esto, se hace necesario buscar un tratamiento sintomático más efectivo para obtener pronta cicatrización corneal que estabilice el cuadro clínico mientras puede realizarse una queratoplastia penetrante.

JUSTIFICACION

Nuestro estudio está encaminado a buscar un tratamiento sintomático más efectivo que mejore la calidad de vida del paciente que cursa con queratopatía bullosa.

OBJETIVOS

- Probar la eficacia del asiaticósido (sustancia estimulante de la cicatrización y regenerador tisular) para inducir cicatrización corneal en el manejo sintomático de queratopatía bullosa.
- Comparar los resultados obtenidos del manejo de queratopatía bullosa con lente de contacto terapéutico y con uso de asiaticósido.
- Hallar la mejor alternativa para el manejo sintomático de queratopatía bullosa.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio prospectivo realizado en el departamento de córnea de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, IAP. Entre Septiembre de 1997 y Septiembre de 1998, se incluyeron a los pacientes que presentaban descompensación corneal secundaria a cualquier etiología en periodo sintomático, con capacidad visual de cuenta dedos o peor. Participaron en el estudio 15 pacientes, a todos se les realizó historia clínica completa estableciendo etiología de la descompensación corneal, tiempo de evolución, tratamientos previos, síntomas referidos actualmente, hallazgos a la biomicroscopía corneal y clasificación del estadio de queratopatía bullosa. A estos pacientes se les planteó la opción de un nuevo tratamiento para esta entidad utilizando el extracto de centella Asiática.

Todos los pacientes dieron su autorización por escrito para participar en el estudio (anexo). Así, se procedió bajo anestésia tópica con tetracaina a realizar remoción del epitelio en el 90% de la superficie corneal, respetando el epitelio limbal (mediante hoja de bisturí No 15). Se indicó para administración tópica una solución de Asiaticósido al 0.25% en alcohol polivinílico y povidona cada 2 horas (2.5 tabletas de Asiaticósido por 10 mg cada una, disueltas en 10 ml

de lágrima artificial) y parche oclusivo hasta obtener epitelización completa de la superficie corneal. Posteriormente se continuó con administración de la solución cada 4 horas hasta obtener cicatrización corneal y el ojo permaneció sin oclusión. Se realizaron controles a los 3,8,15 días,1,2,4,6 y 9 meses después de realizar el procedimiento. Durante el seguimiento se registraron: síntomas referidos, signos clínicos como presencia de neovascularización, diámetro de desepitelización, patrón de reepitelización, presencia de bullas, fibrosis y complicaciones.

Estos resultados fueron comparados con los hallazgos obtenidos en nuestro estudio previo de Manifestaciones Clínicas y Tratamiento de Queratopatía Bullosa, donde el uso de lente de contacto terapéutico aunado al tratamiento médico con soluciones hipertónicas resultó ser la mejor alternativa para el manejo sintomático de queratopatía bullosa.

FORMA DE CONSENTIMIENTO

México, D.F. mes _____ día _____ año _____

Departamento de Cornea

FUNDACION HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ

Yo, _____ manifiesto que he recibido amplia información respecto a la naturaleza de mi padecimiento "Queratopatía bullosa" y entendiendo su carácter de cronicidad autorizo a los médicos de este hospital, se me incluya en el estudio "Uso de Asiaticósido en queratopatía bullosa" con pleno conocimiento de las posibles complicaciones que éste me pueda causar.

Firma del Paciente

Firma del familiar o tutor

Firma de Testigo

RESULTADOS

Participaron en el estudio un total de 15 ojos, con diagnóstico de queratopatía bullosa sintomática; de los cuales 3 fueron excluidos del protocolo (uno abandonó el hospital por razones ajenas a éste tratamiento y dos fueron valorados por otros médicos quienes indicaron lente de contacto). Se incluyeron en el estudio 12 ojos de 12 pacientes entre los 22 y 85 años de edad con promedio de 61 años; 7 pacientes (58.3%) de sexo masculino y 5 pacientes (41.6%) de sexo femenino; 4 ojos (33.3%) derechos y 8 ojos (66.6%) izquierdos.

La cirugía de catarata fue la principal causa de queratopatía bullosa, siendo la responsable en 6 casos (50%); glaucoma en 2 casos (16.6%), distrofia de Fuchs en 2 casos (16.6%) y traumatismo ocular en 2 casos (16.6%). Cinco casos (41.6%) presentaban queratopatía bullosa en estadio 2 y 7 casos (58.3%) presentaban queratopatía bullosa en estadio 3 (Fig. No 1). Los principales síntomas referidos en el examen inicial fueron: Sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, dolor, ojo rojo, ardor, prurito y fotofobia (Fig. No 2). Entre los tratamientos previamente utilizados encontramos: Sustancias hiperosmóticas en 11 casos (41.6%), lubricantes en 3 casos (25%) e hipotensores oculares en

3 casos (25%). El tiempo de evolución de la queratopatía bullosa fue variable entre 1 mes y 60 meses con promedio de 20.5 meses.

Después de iniciar el tratamiento con asiaticósido, el tiempo de seguimiento de nuestros casos fue entre 1 mes y 9 meses con promedio de 3.1 meses. Los síntomas referidos durante el seguimiento fueron: Lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, dolor, ojo rojo, ardor, fotofobia y prurito (Fig. No 3). Cinco pacientes (41.6%) permanecieron sintomáticos, 8 pacientes (66.6%) lograron control de sus síntomas refiriéndose asintomáticos en un periodo de tiempo entre 15 días y 4 meses (promedio 1.6 meses), presentaron neovascularización corneal superficial 10 casos (83.3%). El patrón de reepitelización fue ovalado con mayor diámetro vertical en 10 casos (83.3%), redondo en 1 caso (8.3%) e irregular en 1 caso (8.3%) (Fig. No 4). La reepitelización completa se logró entre 8 y 15 días (promedio 9.5 días) solo en 3 casos la epitelización completa se retardo entre 45 y 60 días por fragilidad epitelial con desepitelizaciones repetidas, 11 casos (91.6%) presentaron durante su seguimiento escasas bullas; en todos ellos solo temporalmente mientras avanza a estadio de fibrosis. En todos las pacientes se formó epitelio blanquecino por mala migración de sus células y formación irregular del

mismo, progresivamente se opacificó el estroma y se obtuvo fibrosis en total en 3 casos (25%) en un periodo de tiempo entre 3 a 4 meses (promedio 3.6 meses). Las complicaciones encontradas durante el tiempo de seguimiento fueron: Epitelio frágil (principalmente durante los primeros 15 días), queratitis punteada superficial, secreción, dermatitis y depósitos de calcio. (Fig. No 5).

Usamos hipotensores oculares y analgésicos en casos necesarios; las sustancias lubricantes se indicaron después de obtener fibrosis completa. En uno de nuestros casos se realizó queratoplastia penetrante 7 meses después de la aplicación de asiaticósido, hasta ahora lleva 3 meses de seguimiento, con botón donador transparente , segmento anterior y segmento posterior sin datos patológicos inherentes a la administración del medicamento y alcanza agudeza visual de 20/400.

En un estudio retrospectivo realizado anteriormente por nosotros encontramos que la mejor alternativa para el manejo de queratopatía bullosa es el uso de lente de contacto terapéutico. En la tabla No 1 comparamos la evolución de esta entidad manejada con lente de contacto Vs asiaticósido.

Tabla No 1. Comparación del uso de lente de contacto y asiaticósido en el tratamiento de queratopatía bullosa.

	<i>L. de contacto</i>	<i>Asiaticósido</i>
Neovascularización	30.8%	83.3%
Fibrosis	23.5% (24 m)	25% (3.6 m)
Sobreinfección	30.8%	16.1%
Microabscesos	0.8%	---
Úlcera infecciosa	2.4%	---
Endoftalmitis	0.8%	---
Epitelio frágil	---	75%

Evolución clínica y complicaciones observadas en el manejo sintomático de queratopatía bullosa (6,7)



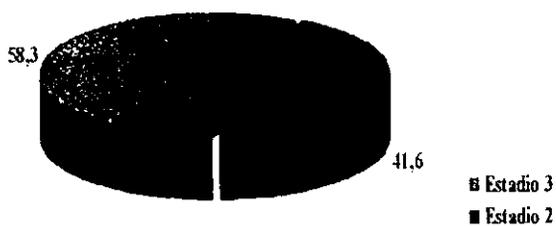
Queratopatía Bullosa en evolución natural: Presencia de gran edema corneal, bulla subepitelial rota y neovascularización superficial.



Queratopatía Bullosa tratada con asiaticósido: Epitelio blanquecino sin bullas, estroma corneal opaco y cicatrizado, neovascularización superficial y depósitos superficiales de calcio.

Figura 1

CLASIFICACION DE QUERATOPATIA BULLOSA



Evolución clínica de la queratopatía bullosa.
Clasificación Baca-Salgado (6)

Figura 2

SINTOMAS PRETRATAMIENTO



Porcentaje de pacientes y síntomas referidos antes de iniciar el tratamiento con asiaticósido

Figura 3

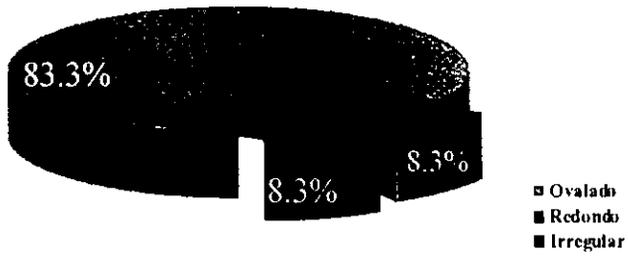
SINTOMAS POST-TRATAMIENTO



Porcentaje de pacientes y síntomas referidos
después de iniciar tratamiento con asiaticósido

Figura 4

PATRON DE REEPITELIZACION



Pacientes de acuerdo al patrón de reepitelización

Figura 5

COMPLICACIONES



Complicaciones observadas durante el tratamiento con asiaticosido.

DISCUSION

La queratopatía bullosa es una entidad clínica caracterizada por un proceso de descompensación corneal que altera en forma importante la transparencia corneal, su curso es crónico y se caracteriza por largos periodos sintomáticos (2-3 años) hasta que finalmente la cornea termina fibrosandose. El tratamiento definitivo de la queratopatía bullosa es la queratoplastía penetrante pero ante las múltiples dificultades que se presentan en nuestro medio para acceder a ella; usualmente nuestros pacientes deben tolerar largos periodos sintomáticos, es por esto que se han intentado diversas formas de tratamiento sintomático para poder brindar bienestar al paciente mientras se encuentra en espera de una queratoplastía penetrante.

En nuestro estudio participaron 12 ojos con queratopatía bullosa de diversas etiologías en estadio sintomático (Estadio 2-3), con capacidad visual de cuenta dedos o peor con largos periodos de evolución (promedio 20.5 meses). En nuestro protocolo planteamos incluir solo ojos sin potencial visual debido a la dificultad para determinar si el medicamento penetra a cámara anterior y sus posible efectos secundarios, pero, ante la intolerancia de los síntomas de uno de nuestros pacientes con queratopatía bullosa en espera de

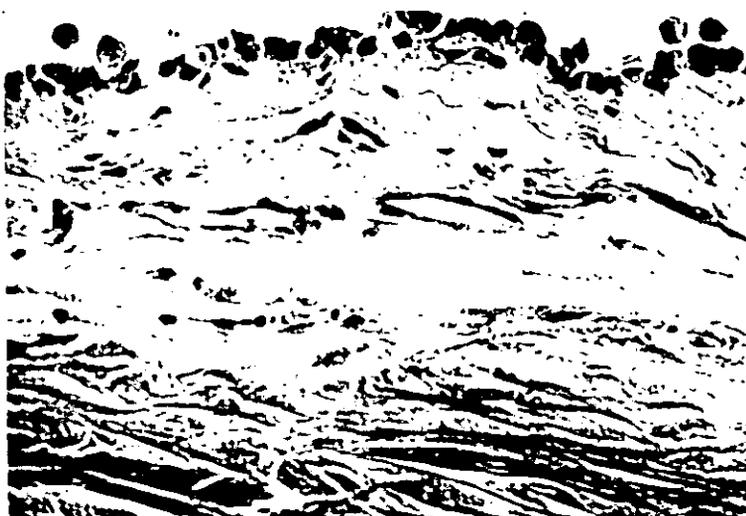
transplante corneal, se le propuso la opción de tratamiento con Asiaticósido la cual fue aceptada por parte del paciente; luego de permanecer con tratamiento por 4 meses y lograr cicatrización corneal se realizó queratoplastia penetrante; no observamos alteraciones intraoculares en segmento anterior ni segmento posterior por lo cual empezamos a incluir en nuestro estudio pacientes con capacidad visual de cuenta dedos o peor. Después de la aplicación del asiaticósido el 66.6% de casos logró estar asintomático en un periodo de 1.6 meses y alcanzaron fibrosis total el 25% de los casos en un periodo de tiempo en promedio de 3.6 meses, estos porcentajes de cicatrización se espera que sean mayores ya que gran parte de nuestros pacientes (8, el 66.6%) tienen un tiempo de seguimiento muy corto (entre 1 y 2.5 meses). Entre las complicaciones observadas encontramos la presencia de epitelio frágil; debido a las características histológicas del mismo, queratitis punteada superficial, secreción en menor proporción que con otros métodos de tratamiento, dermatitis y depósitos de calcio. El patrón de epitelización mostrado en nuestros pacientes fue ovalado con mayor diámetro vertical quizá influido por el efecto mecánico de barrido por el parpadeo con epitelización completa en la mayoría de los casos a los 9.5 días, durante su evolución desarrollaron bullas en escasa cantidad y en forma transitoria desapareciendo a medida que avanza el estadio de cicatrización.

En este estudio usamos el asiaticósido en aplicación tópica al 0.25% con lo que hemos obtenido un aumento en la proliferación de colágeno estromal (colágeno de reparación) acelerándose así los cambios corneales hacia la cicatrización. El epitelio ha disminuido su espesor encontrándose solo la capa basal y una o dos capas más.

En nuestro estudio previo de queratopatía bullosa, observamos que el mejor método de tratamiento fue el uso de lente de contacto, ahora presentamos una nueva opción mediante la aplicación de asiaticósido tópico con lo cual obtenemos evolución más rápida hacia la fibrosis, control de síntomas más rápido y eficiente, menores complicaciones como sobreinfección, úlceras corneales, microabscesos y endoftalmitis. El porcentaje de corneas vascularizadas resultó ser mayor con el uso de asiaticósido; aunque debemos recordar que el estudio sobre manejo con lente de contacto terapéutico fue retrospectivo y sus resultados están basados en los datos encontrados en la historia clínica y no buscados intencionalmente por lo que el porcentaje de corneas vascularizadas con el uso de lente de contacto podría ser mayor; además el 58.3% de nuestros pacientes ya presentaban neovascularización corneal antes de iniciar el tratamiento con asiaticósido.



Queratopatía Bullosa en evolución natural: Corte histológico con tinción de hematoxilina-eosina, donde observamos epitelio corneal formado por varias capas celulares con edema intercelular e intracelular, grandes bullas subepiteliales, neovascularización subepitelial y edema estromal interfibrilar que incrementa en forma importante el grosor corneal.



Queratopatía Bullosa tratada con asiaticósido: Corte histológico con tinción tricrómica de Mason donde se observa epitelio corneal frágil con algunas células descamadas y una sola capa celular íntegra que corresponde a la capa basal, ausencia de bullas subepiteliales y estroma formado por gran número de fibras de colágeno engrosadas, de disposición lamelar y con disminución de los espacios interfibrilares (tejido cicatrizal, tinción azul).

CONCLUSIONES

Con este estudio hemos podido comprobar que el asiaticósido a nivel corneal actúa como en otras partes del cuerpo como sustancia estimulante de la cicatrización y regenerador tisular, efecto favorable en casos de queratopatía bullosa donde buscamos tratamiento sintomático y cicatrización corneal rápida para brindar comodidad a nuestros pacientes mientras pueden realizarse una queratoplastía penetrante como tratamiento definitivo.

El asiaticósido mostró ser un método de tratamiento más efectivo y con menos complicaciones que el lente de contacto terapéutico en el manejo de queratopatía bullosa. Sin embargo, debemos buscar mejorar la adhesión epitelial para evitar erosiones recurrentes y lograr mayor estabilidad en el manejo sintomático de esta entidad.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

1. Woodford, S.; Van Meter, E. Et al: Corneal Edema. En: Tasman, W.; Duane's ophthalmology on CD-ROM. Philadelphia, Pennsylvania, J.B. Lippincott Company, 1995. (4)16 A.
2. Michael, K.et al: Cornea. En: Tasman, W.; Duane's ophthalmology on CD-ROM. Philadelphia, Pennsylvania, J.B. Lippincott Company, 1995. (1)8.
3. Edelhauser, H. El al: Cornea and Esclera. En: Tasman W.; Duane's Ophthalmology on CD-ROM.
4. Kenyon, K.; Chavez, H. et al: Morphology and pathology response of corneal and conjunctival disease. En: Smolin, G.; the cornea. New York, Little Brown and Company, 1994. (4): p. 69-105.
5. Apple, David; Rabb, Maurice: Ocular Pathology. Philadelphia, Mosby-Year Book, 1991. (4) p. 60-74.
6. Baca, O.; Salgado, Y.; velasco, R.; et al: Bullous keratopathy. Clinical Manifestations and Treatment. IOVS 1998; 39: 741.
7. Salgado, Y.; Velasco, R.; Baca, O. et al: manifestaciones clínicas y tratamiento de queratopatía bullosa. Boletín del Hospital Oftalmológico de Nuestra Señora de la Luz 1998; 179: 33.
8. Sugar, A.: surgical trauma: Pseudophakic and aphakic corneal edema. En: Krachmer, Mannis, Holland ed. Cornea and eexternal disease. Philadelphia, Mosby, 1997. p. 1423-1435.

9. Leibowitz, H.; Rosenthal, P.: Hidrophilic Contact Lenses in Corneal Disease. Bullous Keratopathy. Arch Ophthalmol 1971; 85: 283-290.
10. Cormier, G.; Brunette, Y. et al: Anterior Stromal Punctures for Bullous Keratopathy. Arch-Ophthalmol 1996; 114(6): 654-660.
11. Thomann, U.; Gibbons, F. et al: Phototherapeutic keratectomy for Bullous Keratopathy. Br J Ophthalmol 1995; 79(4): 335-8.
12. Koenig, S.: Annular Keratotomy for the Treatment of Painful Bullous Keratopathy. Am-J-Ophthalmol 1996; 121(1):93-94.
13. Akata, R. F. et al: treatment of subjective symptoms in bullous keratopathy by phototherapeutic keratectomy. IOVS 1997; 38: 413.
14. Cormier, G.; et al: Anterior Stromal Punctures for Bullous Keratopathy. IOVS 1995; 36:600.
15. Pinhas, H.; Billet, O. et al: structure de l'acide madécassique. Bull Soc Chim France 1967: 1890-1895.
16. Jaffe, N.; Jaffe, M. et al: Cornea. En jaffe, N.; Cataract Surgery. Mosby Company, 1990. p. 58-63.
17. Jakobiec. et al: corneal surfaces . en: Principles and practice of Ophthalmology on CD Rom. E. U., W. B. Saunder Company. 1994. Chapter 1B.