



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**ESPECIALIZACIÓN EN MICROSCOPIA
ELECTRÓNICA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**“ULTRAESTRUCTURA DE LOS QUERATOCITOS
EN QUERATOCONO AVANZADO”**

REPORTE DE INVESTIGACIÓN

**Que para obtener el diploma de Especialista
Presenta**

Lic. Opt. María Jacaranda Olaya Arenas



**Tutor: Dr. Luis Felipe Jiménez García
Facultad de Ciencias**

CDMX, Enero 2020



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.

AGRADECIMIENTOS:

A la Especialidad de Microscopía Electrónica y Facultad de Ciencias, por haberme brindado la oportunidad de realizar y ampliar mi investigación.

A la Clínica Rhenals por su invaluable aporte con el tejido corneal.

A mi Tutor, Dr. Luis Felipe Jiménez, por todo su apoyo y enseñanzas brindadas durante todo este procedimiento.

A mi Mentor Mtro. José del Carmen Benítez, por su apoyo, confianza, guía y enseñanzas, gracias por abrirme el mundo maravilloso de la Histología.

A la Dra. Lourdes Segura, por su invaluable apoyo y asesoramiento.

A mis Profesoras, Mtra. Rosario Pintor y Mtra. Silvia Juárez por sus enseñanzas invaluable y ser parte en la práctica de la Especialidad.

A la Dra. Reyna Lara y Mtra. Paulina Mendoza por todo su apoyo brindado en el laboratorio.

Al Laboratorio de Histología en la UMF, FES Iztacala, Mtro. Gabriel Camarena, Biol. Alejandro Chávez, por todas sus enseñanzas.

A la UNAM y STUNAM por brindarme el tiempo y apoyo económico para la realización de la especialidad.

DEDICATORIA:

A mi hijo Leonardo, por ser mi motor de vida y ser quien invade de felicidad mis días.

A mi madre Leticia por su apoyo e inspiración para ser siempre una mejor persona y enseñarnos la superación día a día.

A mi padre Antonio aunque tu ausencia es latente, siempre estás presente.

A mis hermanos Antonio y Giovanni, porque estuvimos, estamos y estaremos siempre unidos.

A mi compañero Iván, por su apoyo incondicional y comprensión, en este y en muchos procesos de mi vida.

A Noemí, César y Lemus mis amigos y cómplices de vida.

¡GRACIAS a todos, mis logros y triunfos siempre serán los suyos!

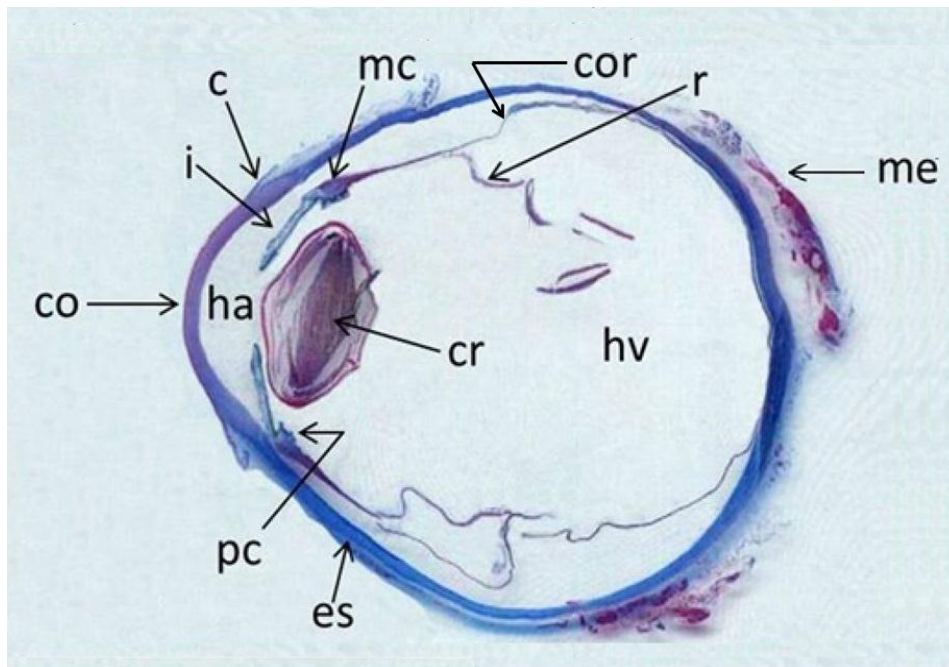
INDICE:

INTRODUCCIÓN.....	4
ANTECEDENTES.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	12
OBJETIVOS.....	13
MATERIALES Y MÉTODOS	13
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

INTRODUCCIÓN:

El ojo es un órgano complejo en cualquier especie animal, en el humano no es la excepción, es una estructura tan especializada que inclusive existe una Especialidad Médica y Licenciatura, dedicadas sólo a su estudio, diagnóstico y tratamiento.

En la anatomía general del ojo humano se reconoce un diámetro sagital de 24 a 25 mm y el transverso de 24 mm aproximado, por lo cual es casi esférico y el volumen es de 6.5 cm³ aproximadamente. (Benítez, *et al*, 2010)¹



Fotomicrografía 1. Imagen en la que se muestra un corte histológico de ojo humano normal. **me** músculo extraocular, **r** retina, **cor** coroides, **hv** humor vítreo, **cr** cristalino, **ha** humor acuoso, **es** esclera, **pc** procesos ciliares, **mc** músculo ciliar, **c** conjuntiva, **i** iris, **co** córnea. Tinción de Masson.

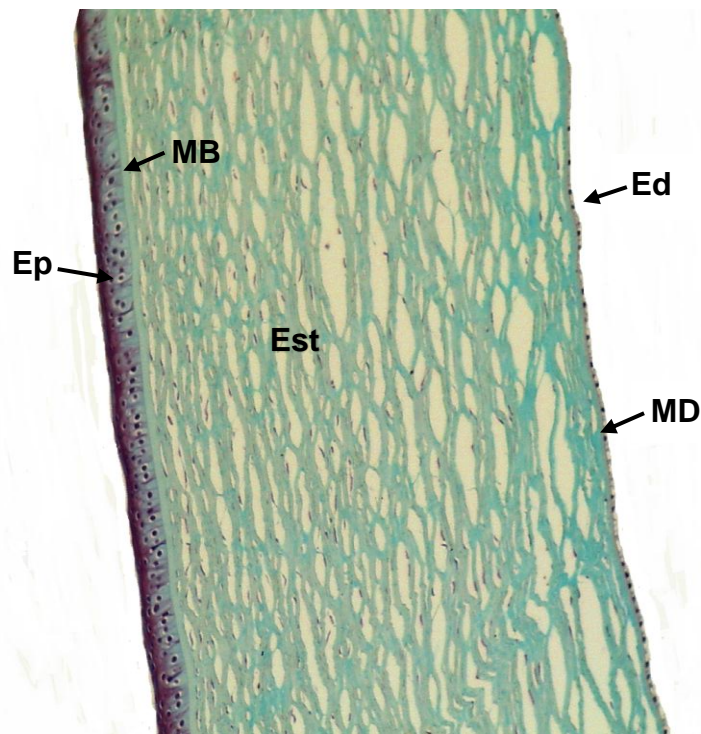
Lo conforman tres principales capas, la capa interna: la retina, constituida por diez capas neuronales; la capa media: la úvea, que a su vez se divide en tres regiones; coroides, iris y cuerpo ciliar; y por último la externa: la esclera, es la parte blanca

constituida por colágeno, que se continúa en la parte anterior con la córnea. (Benítez, *et al*, 2010)¹

¿Qué es la córnea?

Es una estructura ocular con un espesor que va de los 500 a los 680 μm , su característica principal es su transparencia y a pesar de ser avascular mantiene un metabolismo sumamente importante que lo obtiene del oxígeno que hay en el aire. Tiene un poder de 40-44 K (dioptrías queratométricas) que le proporcionan al ojo humano las 2/3 partes de su poder dióptrico total. Se considera esférica ya que tiene dos ejes principales perpendiculares, que al no tener la misma medida queratométrica inducen astigmatismo. (Barraquer, *et al*, 2004)²

Histológicamente presenta 5 capas, descritas a continuación de afuera hacia adentro:



Fotomicrografía 2. Imagen que muestra una sección de córnea humana normal. Consta de 6 capas: **Ep** Epitelio, **MB** Membrana de Bowman, **Est** Estroma, **MD** Membrana de Descemet, **Ed** Endotelio, Tinción de Masson.

Epitelio: Espesor 50 a 60 μm , se describe como epitelio plano estratificado unido a una membrana basal por células cilíndricas unidas por hemidesmosomas.

Membrana de Bowman: Es una membrana basal gruesa que participa en la regeneración del epitelio corneal. (Benítez, *et al*, 2010)

Estroma: Capa que abarca cerca del 90% de espesor total de la córnea, formada por fibras de colágeno en donde se encuentran los queratocitos, única célula localizada en el estroma. (Benítez, *et al*, 2010)

Los queratocitos se encargan de la síntesis de la matriz extracelular y de las fibrillas de colágeno, el ordenamiento regular de estas últimas es indispensable para mantener la transparencia corneal. (Saraux, *et al*, 1985)³

Los queratocitos o fibrocitos estromales son células con cuerpo celular estrellado delgadas y aplanadas. Son los responsables del mantenimiento del estroma. Su núcleo es aplanado y grande, ocupa la mayor parte del citoplasma. El citoplasma es relativamente escaso con retículo endoplásmico rugoso, ribosomas libres y aparatos de Golgi. (Barraquer, *et al*, 2004)²

Los queratocitos son considerados fibroblastos, migran hacia los márgenes de alguna herida y no conservan el orden original en respuesta a las agresiones del tejido. (Torres, *et al*, 2015)⁴

Membrana de Descemet: Corresponde a una membrana basal, típica membrana acelular producida por el endotelio corneal y formada por distintos tipos de colágeno.

Endotelio: Se describe como un epitelio cúbico simple que regula el tránsito del agua hacia y desde el humor acuoso. (Benítez, *et al*, 2014)¹

Actualmente se describe una nueva capa llamada Capa Dua, que aún se encuentra en estudio.

Si bien estas estructuras se describen en condiciones normales o sanas, existen diversas patologías que las afectan, una de ellas es el queratocono.

¿Qué es el queratocono?

Es una patología corneal que causa muy frecuentemente trasplantes de córnea. Su incidencia en la población mundial se estima en 4,6 casos/2000 habitantes por año y una prevalencia de 54,5/100,000 habitantes. Aunque a la fecha no se ha establecido la incidencia exacta y la prevalencia entre hombres y mujeres. (Gomes, *et al*, 2015)⁵

Clásicamente se considera como una degeneración ectásica (no inflamatoria), derivada del término anglosajón *corneal ectatic disorder*, en la mayoría de los casos suele ser bilateral (ambos ojos) y asimétrica (diferente estadio clínico en ambos ojos). (Peris, *et al*, 2014)⁶

Se caracteriza por el adelgazamiento corneal con predominio central y generalmente ubicado por debajo del eje visual. Se manifiesta entre la adolescencia y la tercera década de vida. Los pacientes desarrollan astigmatismo miópico irregular, disminuyendo progresivamente la agudeza visual y la transparencia corneal. Existen diferentes tratamientos ópticos, farmacológicos y quirúrgicos, pero actualmente no existe una cura para ello. (Barraquer, *et al*, 2004)⁷

Aún que su etiología no es del todo clara, existen al menos dos teorías: el adelgazamiento estromal y la disminución de la rigidez mecánica que ocasiona la protuberancia y adelgazamiento. (Martínez, *et al*, 2015)⁹

Lo que denota la importancia de su estudio, ya que la calidad y capacidad visual disminuyen en las personas que padecen esta enfermedad, al menos en mi consulta privada, refieren que se ve comprometida su calidad de vida.

Progresar por diferentes estadios clínicos, según la clasificación de Amsler y Krumiech:

Grado I: Abombamiento del cono excéntrico, miopía y astigmatismo menor a 5.00D y queratometría central promedio menor a 48.00K.

Grado II: Miopía y astigmatismo entre 5.00 y 8.00D, queratometría central promedio menor a 53.00K, ausencia de cicatriz corneal y espesor corneal mínimo menor a 400 μm .

Grado III: Miopía y astigmatismo entre 8.00 y 10.00D, queratometría central promedio mayor a 53.00K, ausencia de cicatriz corneal y espesor corneal entre 300 y 400 μm .

Grado IV: No es posible medir la refracción, queratometría central mayor a 55.00K, cicatriz corneal central y espesor corneal mínimo de 200 μm . (Alió *et al*, 2006)⁸

Hilgartner desde 1937, sugirió la asociación entre la alergia ocular y el queratocono, el constante frote de ojos y la constante liberación de células inflamatorias pueden alterar la composición del colágeno. (Martínez, *et al*, 2015)⁹

Los queratocitos en el queratocono se encuentran disminuidos en cantidad y se cree que bioquímicamente, al menos en forma teórica, que al estar en disminución conduce a un defecto de la síntesis de los componentes extracelulares, colágeno y proteoglicanos (PG's) y esto a su vez, afecta el ordenamiento de las fibras de colágeno produciendo pérdida de la transparencia corneal. (Barraquer, *et al*, 2004)⁷

En la córnea existen metaloproteinasas de matriz extracelular, que son un grupo de 24 proteasas dependientes de zinc, esenciales para tratar de mantener un estado íntegro y tratar de reparar alguna herida; y en su defecto la curación de la misma, pero también tienen la capacidad de degradar colágeno y proteínas de matriz extracelular. Diversos estudios han planteado la posibilidad de que un desequilibrio de estas, sobretodo MMP-1 y MMP-9, se asocian a la degradación de la matriz extracelular, reducción en la expresión de las proteínas de colágeno tipos I, III, V y XII y debilitamiento de la córnea en el queratocono. (Di Martino, *et al*, 2019)¹³

Se han encontrado y asociado niveles altos de interleucinas IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (FTN) y metalonoproteinasas (MMP-9) en la lágrima que contribuyen a la degradación del colágeno en pacientes con queratocono

comparado con pacientes sanos. Las MMP son asociadas a la activación de apoptosis y a la degradación de la matriz extracelular (Lema, *et al*, 2009)¹⁰

Un exceso de muerte celular por apoptosis y pérdida estromal se asocia también al rol y al aumento de la interleucina-1 que modula la diferenciación, proliferación y muerte de los queratocitos. (Romero-Jiménez, *et al*, 2010)¹¹

Estudios sugieren que la resistencia biomecánica de la córnea depende de los enlaces covalentes entre las moléculas de colágeno. En el queratocono, los queratocitos activados invaden la membrana de Bowman previamente alterada, provocando apoptosis posterior de estos, pérdida del estroma anterior y se genera el adelgazamiento progresivo corneal. (Torres, *et al*, 2015)⁴

El aumento en la expresión de enzimas proteolíticas como los lisosimas y la disminución de inhibidores de proteasas, ocasionan la alteración en el arreglo del colágeno, que conlleva al adelgazamiento estromal progresivo y a la pérdida de la membrana de Bowman. (Sharma, *et al*, 2013)¹²

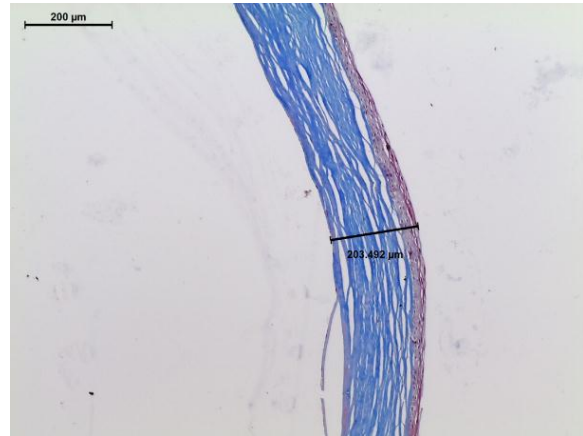
Los cambios en el colágeno que se observan en el queratocono son compatibles con evaluaciones que se han hecho en la resistencia estromal. Se sabe que en el queratocono la resistencia estromal disminuye cerca del 50 %. (Torres, *et al*, 2015)⁴

ANTECEDENTES:

Se ha trabajado tejido corneal humano retirado por leucoma secundario a queratocono avanzado mediante queratoplastia penetrante y tejido corneal sano retirado por evisceración. La evaluación histológica ha permitido obtener los siguientes resultados.

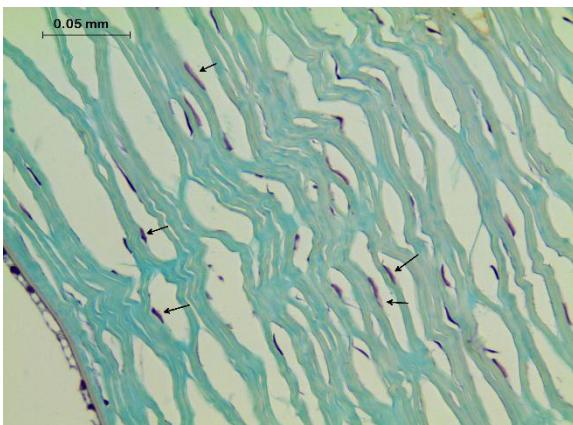


Fotomicrografía 3. Imagen en la que se muestra una sección de córnea normal. Se indica el espesor normal. Tinción de H-E Hematoxilina-Eosina

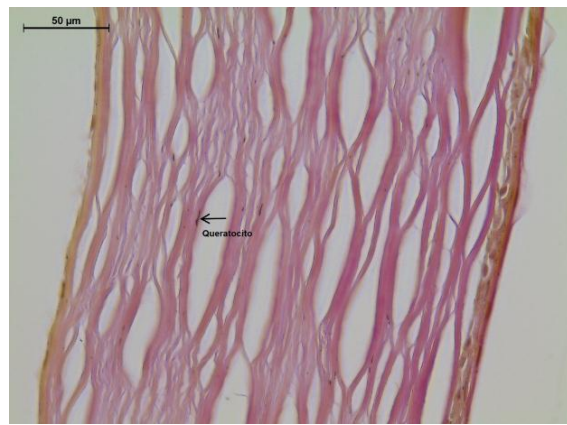


Fotomicrografía 4. Imagen en la que se muestra una sección de córnea con queratocono. Se indica el espesor corneal disminuido. Tinción de Masson.

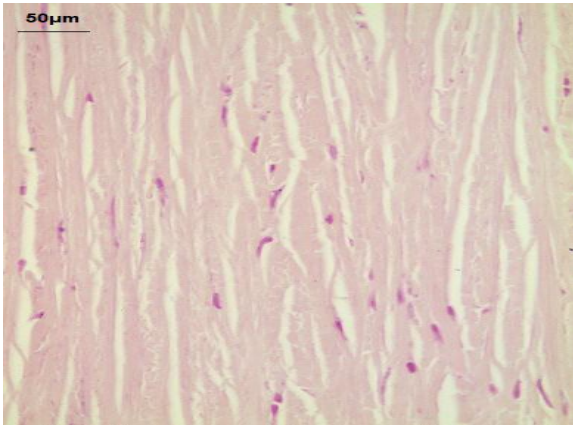
En queratocono avanzado se observan cambios morfológicos consistentes en disminución del espesor corneal (203 μm), el cual se adelgaza más de la mitad comparado con el espesor normal (561 μm). La pérdida de espesor más significativa es a nivel del estroma. (Fotomicrografías 3 y 4).



Fotomicrografía 5. Imagen de una sección de córnea normal, donde se observa el estroma formado por fibras de colágeno de grosor homogéneo, matriz extracelular y una población de queratocitos abundante (flechas). Tinción de Masson.



Fotomicrografía 6. Imagen de una sección de córnea con queratocono con alteraciones en el estroma, las fibras de colágeno tienen grosor heterogéneo y población de queratocitos se encuentra disminuida. Tinción Van Gieson.



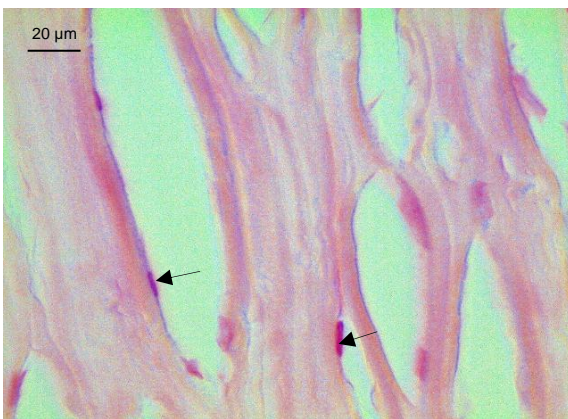
Fotomicrografía 7. Imagen de una sección de córnea normal, donde se observa el estroma formado por fibras de colágeno organizadas de grosor homogéneo y algunos queratocitos. Tinción H - E.



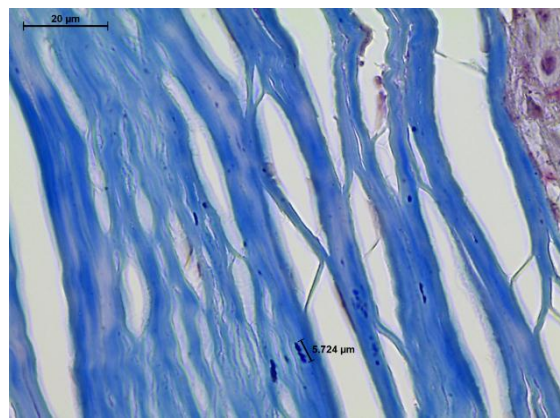
Fotomicrografía 8. Imagen de una sección de córnea con queratocono donde se aprecian alteraciones en el estroma, cambios multifocales en las fibras de colágeno y pérdida de la organización fibrosa. Tinción H - E.

En la comparativa de las córneas normales y las córneas patológicas se encuentra que los queratocitos son la única célula localizada y su población se encuentra disminuida (Fotomicrografía 6).

Las observaciones muestran los cambios morfológicos de la córnea en condición de queratocono, consistentes en la disminución del espesor corneal, en el estroma pérdida de la organización de las fibras de colágeno. (Fotomicrografía 8).



Fotomicrografía 9. Imagen de una sección de córnea normal, donde se observa el estroma y algunos queratocitos con bordes definidos (flechas). Tinción H - E.



Fotomicrografía 10. Imagen de una sección de córnea con queratocono donde se aprecia pleomorfismo de queratocitos y población disminuida. Tinción de Masson.

Se observan cambios en la organización y disminución de los queratocitos. Hay pleomorfismo, dentro de la diversidad de formas se incluyen las de aspecto hipertrófico. No se localizan células de inflamación y no se identifican cambios histológicos que se puedan asociar con la disminución del grosor corneal. (Fotomicrografía 10).

Los resultados obtenidos sugieren que los cambios en el estroma pueden estar relacionados con cambios en la actividad metabólica y de vida de los queratocitos al ser la única célula localizada.

Sugerimos que el adelgazamiento del estroma es debido a la disminución de la matriz extracelular aunado a la alteración en el colágeno, asociada con la disminución de la población de queratocitos.

JUSTIFICACIÓN:

Se ha observado histológicamente que la córnea diagnosticada con queratocono presenta alteraciones morfológicas en sus estructuras, es notorio el adelgazamiento y la única célula localizada en el estroma es el queratocito.

No se observan células de inflamación asociadas a dicho adelgazamiento, presumiblemente es en respuesta a los queratocitos; ya que al encontrarse la población disminuida, responde a la producción anormal la de matriz extracelular y del colágeno que forma las fibras, provocando así el adelgazamiento y actualmente no hay ninguna etiología establecida. En el presente proyecto plantean los siguientes objetivos:

OBJETIVO GENERAL:

- Identificar los cambios ultraestructurales de los queratocitos en queratocono avanzado de córneas humanas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir los cambios morfológicos de la matriz extracelular y de las fibrillas de colágeno.
- Analizar si existen cambios morfológicos sugerentes de apoptosis de los queratocitos en queratocono avanzado de córneas humanas.
- Describir si existe la presencia de vesículas secretoras en el queratocito.

MATERIAL Y MÉTODOS:

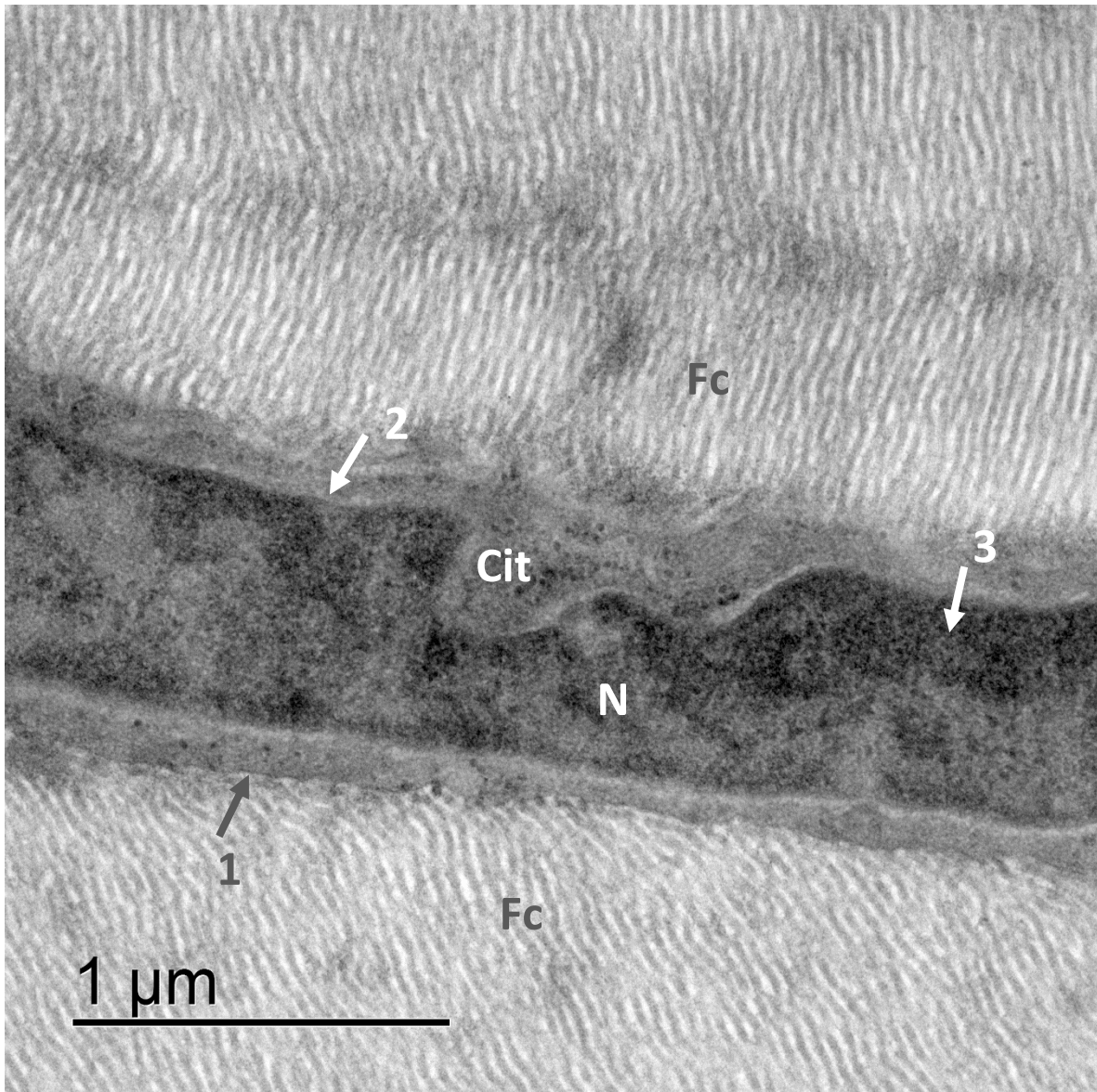
Tejido corneal humano retirado por leucoma secundario a queratocono avanzado mediante queratoplastia penetrante.

Se usó técnica convencional para procesamiento de material biológico para microscopía electrónica de transmisión.

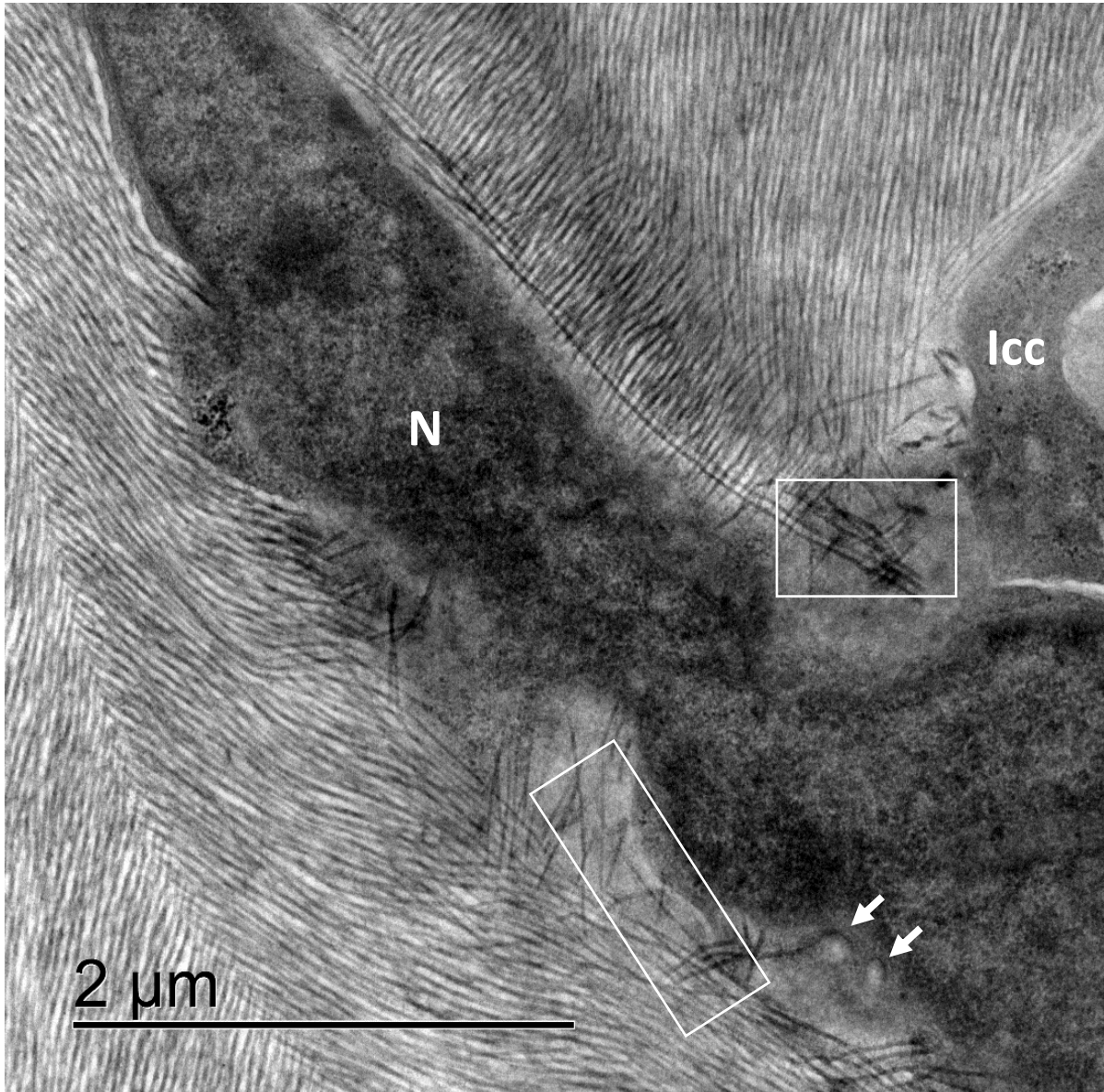
Secciones de córnea central de 1-2 mm³, fijadas por inmersión a temperatura ambiente en Glutaraldehído al 2.5% en amortiguador de fosfatos (PBS) con pH 7.2 y Paraformaldehído al 4% durante 3 horas. Lavados con PBS y posfijación con Tetraóxido de Osmio al 2% durante 2 horas, 4 lavados con PBS durante 5 minutos cada uno. Deshidratación en serie de etanol en grados crecientes: 30% 5 minutos, 50%, 70%, 80%, 90%, 96%, 10 minutos cada uno y etanol 100% tres cambios de 10 minutos cada uno. Agente intermediario con Óxido de Propileno tres veces 10 minutos. Pre-inclusión con una mezcla de resina epóxica (Epon) - Óxido de Propileno dilución (1:1) por 24 horas, posterior dilución (2:1) y evaporación del Óxido de Propileno por 24 horas. Los especímenes fueron incluidos en resina epóxica en moldes planos con polimerización a 60° en estufa durante 72 horas. Las córneas fueron cortadas con cuchillas de vidrio en Ultramicrotomo.

Se realizaron cortes semi-finos de 200-150 nm y fueron teñidos con Azul de Toluidina con el objetivo de una exploración preliminar para determinar la zona de interés para realizar cortes ultrafinos de 90-50 nm, montados en rejillas de cobre cubiertas con capa de colodión. Posteriormente los cortes ultrafinos fueron contrastados con Acetato de Uranilo al 2% durante 20 minutos y Citrato de Plomo al 0.2% por 10 minutos. Los especímenes fueron observados en microscopio electrónico de transmisión, Jeol 1010®.

RESULTADOS:



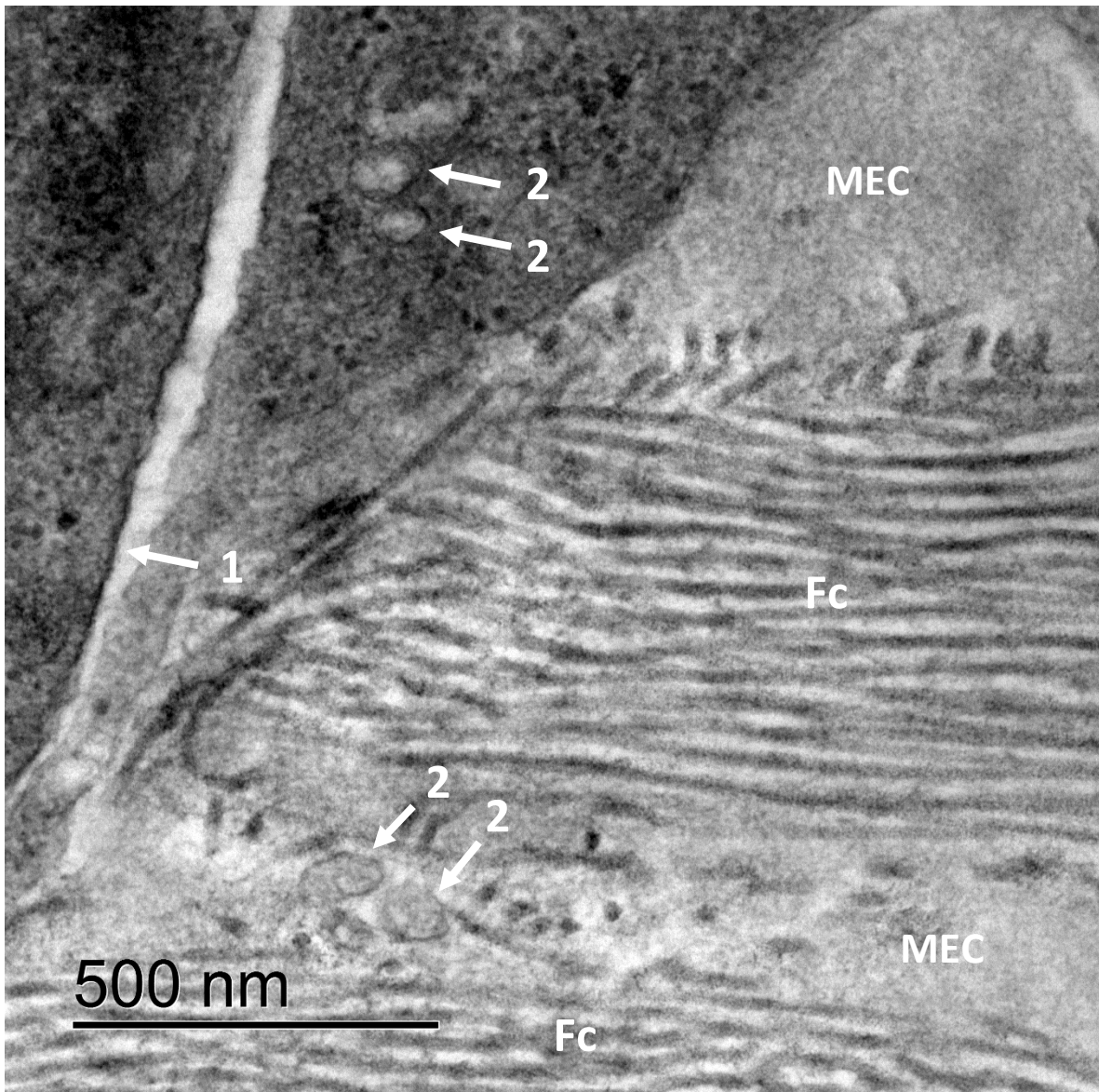
Electronmicrografía 1. Queratocito en queratocono. **1** Membrana plasmática celular, **2** Membrana plasmática nuclear, **3** Cromatina compacta, **Cit** Citoplasma, **N** Núcleo que abarca casi toda la extensión celular, presencia de ribosomas y **Fc** fibrillas de colágeno que muestran arreglos homogéneos.



Electronmicrografía 2. Queratocito en queratocono. **lcc** Interconexión celular, **N** Núcleo que abarca casi toda la extensión celular, las fibrillas de colágeno (recuadros) muestran arreglos en diversas direcciones y se observa la presencia de vesículas secretoras (flechas).

Se mantiene la interconexión celular entre los queratocitos. En presencia de vesículas secretoras se observa un desarreglo morfológico de las fibrillas de colágeno en el cual pierden la homogeneidad de su dirección, presentan diversas direcciones (Electronmicrografía 2), en comparación en donde no hay presencia

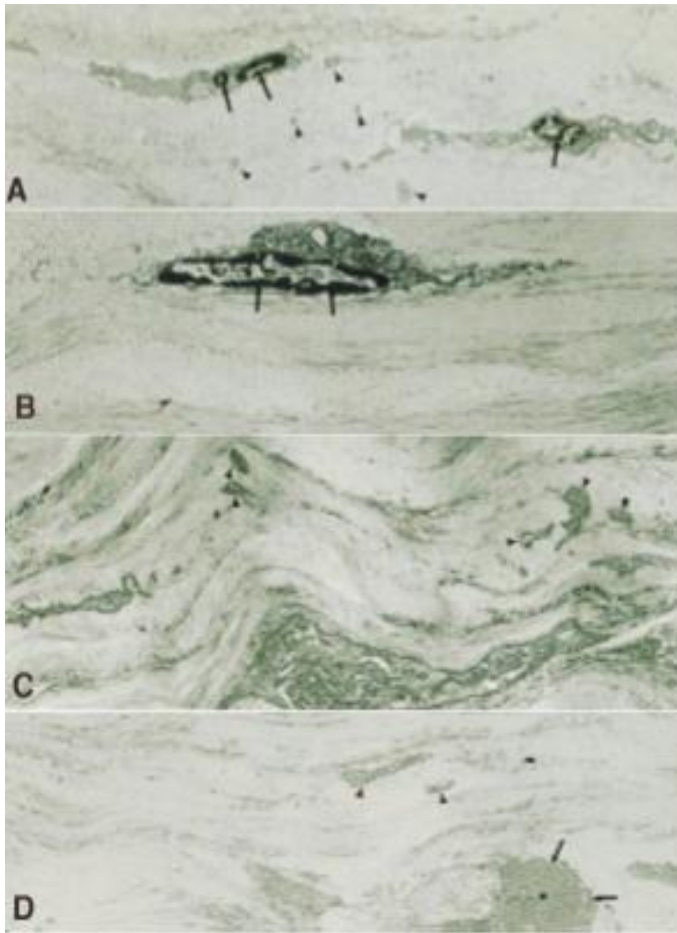
de las vesículas, en donde se conserva el arreglo homogéneo de las fibrillas (Electronmicrografía 1).



Electronmicrografía 3. Queratocito en queratocono. **1** Membrana citoplasmática celular, **2** vesículas secretoras, **MEC** Matriz extracelular. **Fc** Fibrillas de colágeno con arreglos en diferentes direcciones.

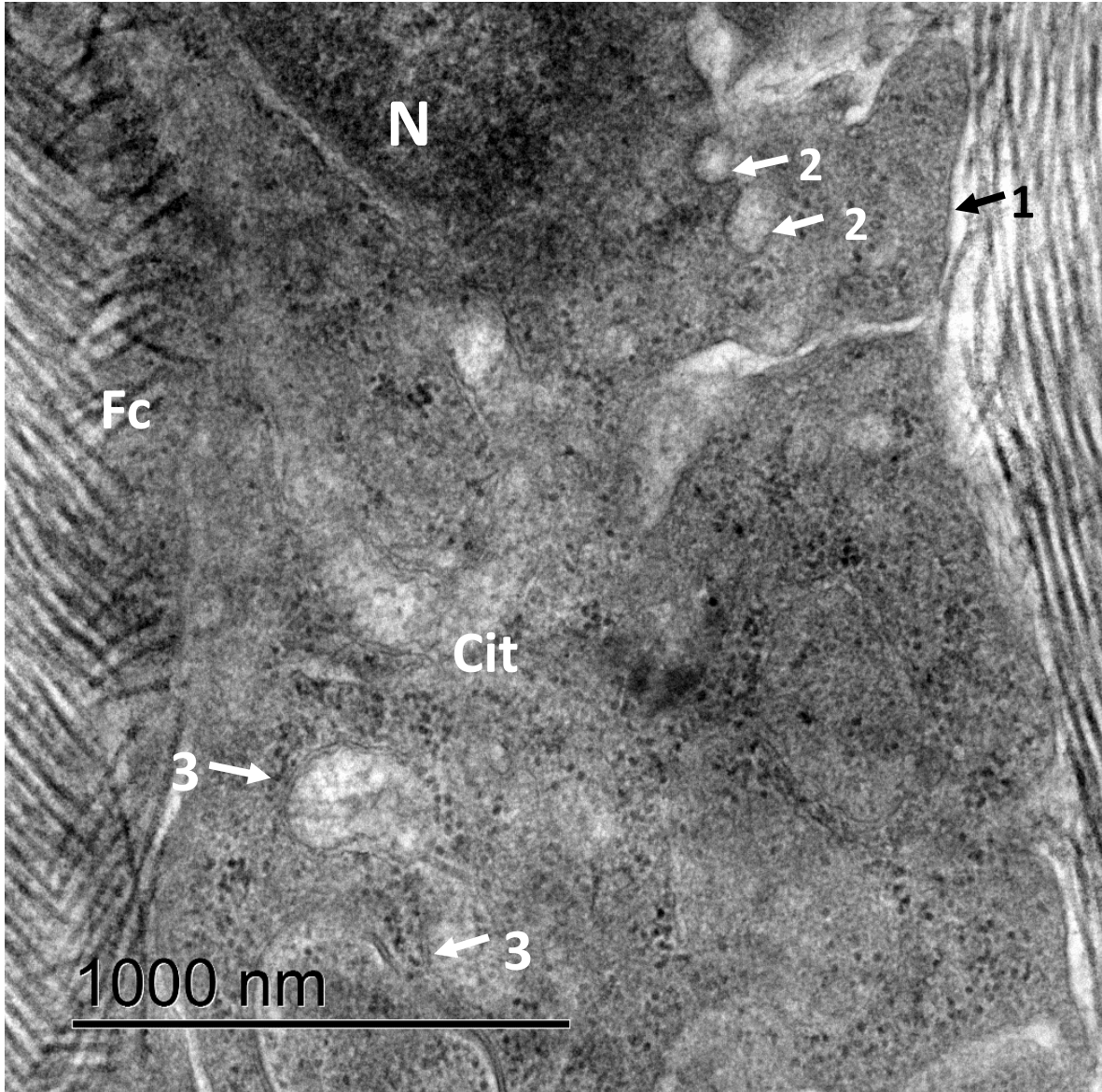
Se observan vesículas que se insertan en la matriz extracelular y las fibrillas de colágeno cercanas a ella adoptan diversas direcciones, la alteración de estas impacta en la transparencia e integridad del estroma. En la MEC en donde

encontramos vesículas está más reducida en comparación con la MEC donde no hay presencia de estas. (Electronmicrografía 3).

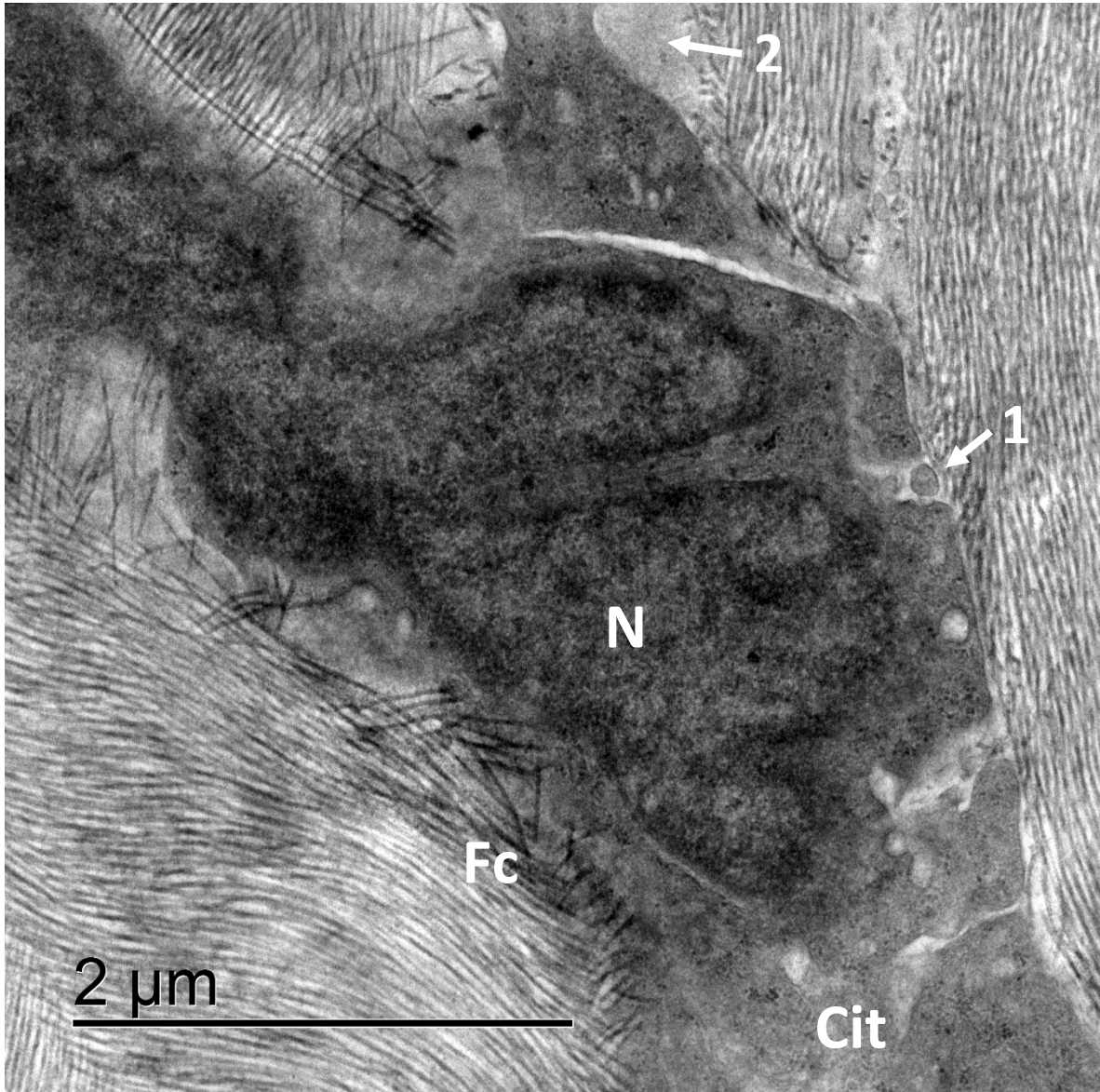


Electronmicrografías 4. Microscopía electrónica de transmisión de queratocono. (A) Queratocono córnea con queratocitos, con encogimiento celular, condensación de cromatina (flechas) y fragmentación de cromatina sugestiva de apoptosis. Las puntas de flecha denotan estructuras unidas a la membrana en el estroma circundante que se asemejan a cuerpos apoptóticos. Ampliación 4000x. (B) Célula de queratocitos con condensación de cromatina densa (flechas), contracción y vacuolización en una córnea con queratocono. Ampliación 6000x. (C) Sección de una córnea con queratocono que muestra numerosas estructuras unidas a la membrana (puntas de flecha) distribuidas por todo el estroma anterior que se asemejan a cuerpos apoptóticos. Ampliación 6000x. (D) La córnea con queratocono muestra un queratocito con cromatina densa (flechas y asterisco), junto con estructuras unidas a la membrana en el estroma circundante que pueden ser cuerpos apoptóticos (flecha). (Kim, *et al*, 2009)¹⁴

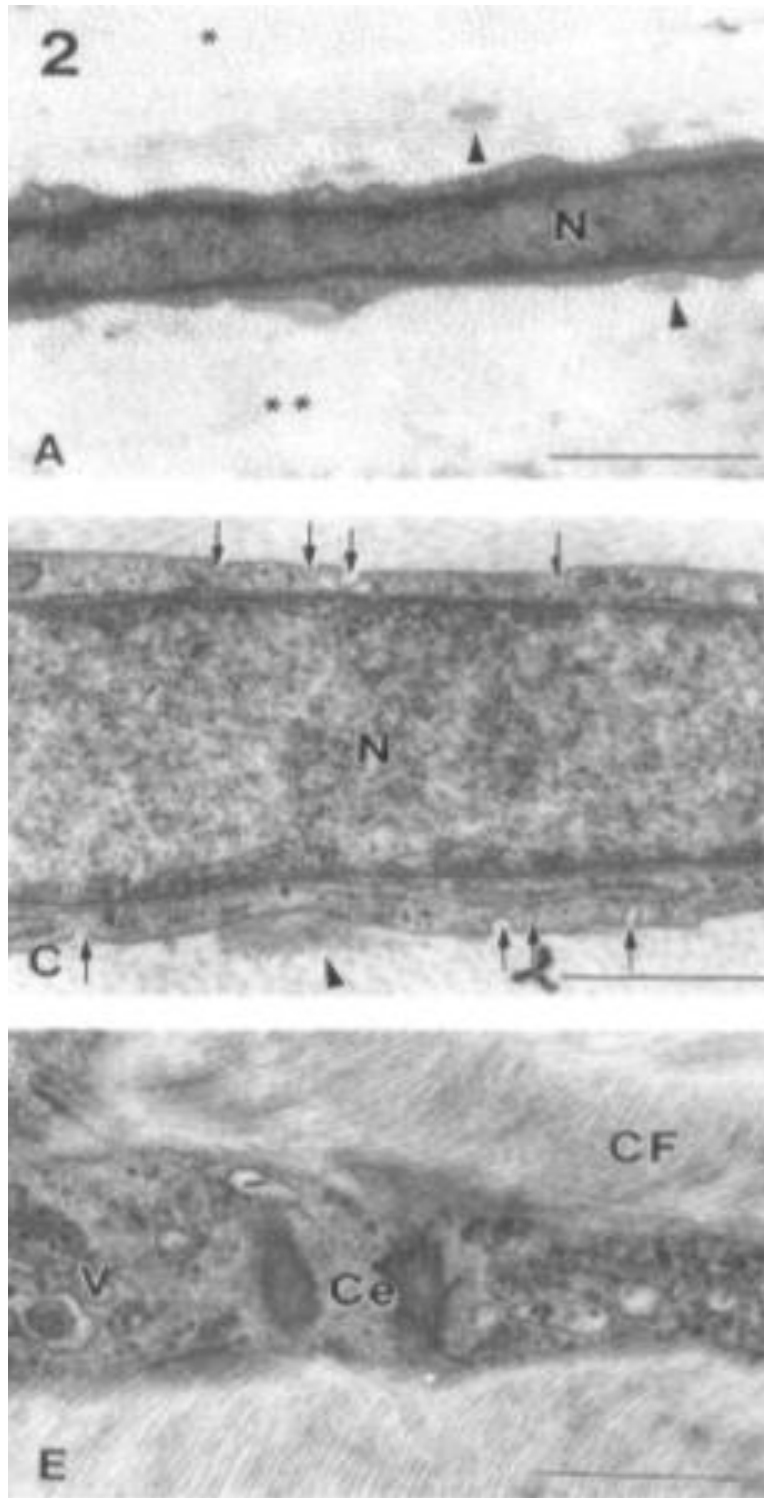
En la electronmicrografía 5 hay indicios que sugieren apoptosis por la condensación y marginación de la cromatina en zona perinuclear y la fragmentación de la misma lo que coincide con las electronmicrografía 4 donde describen encogimiento celular, condensación de cromatina y fragmentación de la misma, sugestivo de apoptosis.



Electronmicrografía 5. Queratocito en queratocono. **N** Núcleo con cromatina compacta, **Fc** Fibrillas de colágeno con arreglos en diferentes direcciones, **Cit** Citoplasma, donde se observan numerosos ribosomas. **1** Membrana plasmática, **2** vesículas secretoras y **3** Membranas externas mitocondriales.



Electronmicrografía 6. Queratocito en queratocono. **N** Núcleo lobulado, con cromatina compacta perinuclear, no se aprecia membrana nuclear. **Fc** Fibrillas de colágeno con arreglos en diferentes direcciones, **Cit** Citoplasma, **Icc** Interconexión celular, **1** vesículas secretoras y **2** Matriz extracelular.



Electronmicrografías 7. Ilustración de los detalles ultraestructurales de queratocitos en córnea normal. (A) Corte transversal, se muestra un núcleo ovalado con heterocromatina periférica y un borde delgado de citoplasma. Los haces de colágeno se alternan y se ve en la sección transversal y en sección longitudinal, 1 μ m. (C) Sección transversal a nivel del núcleo (N) que ilustra muchas estructuras (flechas), 1 μ m. (E) Distalmente, el pericarión contiene muchas vesículas (V) y un centriolo (Ce). Las fibras de colágeno (CF) a ambos lados corren paralelas entre sí, 1 μ m. (Müller, *et al*, 1995)15

DISCUSIÓN:

Los tejidos humanos son de difícil acceso y una córnea humana sana sería casi imposible de obtener, ya que se ocupan para los trasplantes de pacientes enfermos y nos encontramos en un país donde la cultura de donación no es la ideal. Es por esa razón que en el presente trabajo sólo se procesó tejido corneal patológico, aunque lo más correcto sería tener una comparación del estado citofisiológico entre una córnea sana y una patológica.

Uno de los planteamientos es que las MMP-1 y MMP-9 provenientes de la lágrima son las que degradan la matriz extracelular y a su vez el colágeno que constituye las fibras del estroma. (Lema, *et al*, 2009)¹⁰

Morfológicamente se encontraron cambios ultraestructurales de los componentes intra y extracelulares. Se localizaron vesículas secretoras (aunque no se observan cuerpos de Golgi) y en donde se localizan estas se observan que las fibrillas de colágeno pierden el ordenamiento indispensable para la transparencia y espesor de la córnea. La matriz extracelular está reducida. Lo que asocia que en presencia de vesículas hay una desorganización importante de las fibrillas de colágeno.

Se observan indicios de apoptosis con núcleo lobulado y más compactado, con acúmulo de cromatina perinuclear y fragmentación de la misma coincidente con lo ya descrito; como la contracción celular, condensación y fragmentación de cromatina y los cuerpos unidos a pequeños unidos a membrana son sugestivos de cuerpos apoptóticos. (Kim, *et al*, 2009)¹⁴

Se observa que en la misma célula existen cambios morfológicos asociados a apoptosis, que es un tipo de muerte celular, y a su vez encontramos vesículas secretoras, cuando no sería posible tener un proceso de muerte celular y estar metabólicamente activa por la presencia de vesículas secretoras.

Se propone continuar con pruebas bioquímicas para comprobar si las vesículas observadas responden al contenido de metaloproteinasas y para confirmar el proceso apoptótico de los queratocitos de córnea humana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Benitez JC, González MR. HISTOLOGÍA DEL OJO, 2010, pp 45-47
2. Barraquer, R. De Toledo, M. Torres, E. DISTROFIAS Y DEGENERACIONES CORNEALES ATLAS Y TEXTO, 2004, pp 28-39
3. Saraux H, Lemasson C, Offret H, Renard G, ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DEL OJO, 1985, pp 91-103
4. Torres RM, Merayo-Lloves J, Jaramillo MA, Galvis V. BIOMECÁNICA DE LA CÓRNEA. Soc Esp Oftalmol, 2012;80(4)
5. Gomes J, Tan D, Rapuano C, et al, GLOBAL CONSENSUS ON KERATOCONUS AND ECTATIC DISEASES, Cornea, 2015;34(4)359-369
6. Del Buey M, Peris C, Angeles M, BIOMECÁNICA Y ARQUITECTURA CORNEAL, 2014, pp153-162
7. Barraquer, R. De Toledo, M. Torres, E. DISTROFIAS Y DEGENERACIONES CORNEALES ATLAS Y TEXTO. 2004, pp 270-295.
8. Alió JL, Shabayek MH, CORNEAL HIGHER ORDER ABERRATIONS: A METHOD TO GRADE KERATOCONUS, Refract Surg, 2006;22(6)45
9. Martínez A, Urrea-Victoria T, REVISIÓN DE QUERATOCONO Y SU ENOQUE COMO ENFERMEDAD INFLAMATORIA, 2015;48(3)246-255
10. Lema I, Sobrino T, Durán JA, Brea D, et al, SUBCLINICAL KERATOCONUS AND INFLAMATORY MOLECULES FROM TEARS, 2009;820(93)4
11. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS KERATOCONUS: A REVIEW, Cont Lens Anterior Eye, 2010;33(157)205
12. Sharma N, Rao K, Maharana PK, Vajpayee RB, OCULAR ALLERGY AND KERATOCONUS, Indian Journal Oftalmol, 2013;61(407) 9

13. Di martino E, Ali M, Inglehearn C, MATRIX METALLOPROTEINASES IN KERATOCONUS – TOO MUCH OF A GOOD THING?, Experimental Eye Research, 2019; 182, 137-143
14. Kim W, Rabinowitz Y, Meisler D, Wilson S, KERATOCYTE APOPTOSIS ASSOCIATED WITH KERATOCONUS, 1999; 69, 475-481
15. Müller L, Pels L, Vrensen G, NOVEL ASPECTS OF THE ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION OF HUMAN CORNEAL KERATOCYTES, 1995; 36(13) 2557-2567.