



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE
REHABILITACIÓN
Luis Guillermo Ibarra Ibarra
ESPECIALIDAD EN:

Oftalmología

*Cambios en el número y morfología de las
células endoteliales corneales, mediante
microscopio especular sin contacto, en
pacientes con diagnóstico de Queratouveítis
Anterior Herpética.*

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

OFTALMOLOGÍA

P R E S E N T A:

Dr. Jorge Adrián Escamilla Acevedo

PROFESOR TITULAR

Dra. Francisca Domínguez Dueñas

ASESOR

*Dra. Rosa Valeria Campos Islas
Dra. Martha Cinthia Fuentes Cataño*

Ciudad de México Febrero 2021



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.

Dedicatoria

Agradezco y dedico esta tesis a mi abuelo el Dr. Eleael Acevedo, a mi mamá Ofelia Isabel, a mi hermana Marella y a toda mi familia quien siempre ha estado brindándome su apoyo en este proceso largo de educación, con aliento, amor y esperanza para lograr siempre todas mis metas.

Quiero agradecer de forma infinita a la Dra Elizabeth Moreno y a su familia, fuente de gran inspiración para lograr este gran paso y quien siempre motivo a seguir adelante en este camino.

Y por ultimo agradezco a mi mas grande nueva inspiración de la vida, la persona que ahora me da la fuerza y esperanza de seguir adelante para lograr darle todo mi amor de forma incondicional, a ti mi hijo Leonardo, a quien siempre amare.

Por esto y mucho mas mi mas profundo agradecimiento

Gracias por lo que he logrado

DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. HUMBERTO VARGAS FLORES
ENCARGADO DE LA SUBDIRECCIÓN DE EDUCACION MEDICA

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA DE POSGRADO

DRA. FRANCISCA DOMÍNGUEZ DUEÑAS
PROFESOR TITULAR

DRA. ROSA VALERIA CAMPOS ISLAS
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO

DRA. MARTHA CINTHIA FUENTES CATAÑO
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO

TÍTULO DEL PROYECTO:

Cambios en el número y morfología de las células endoteliales corneales mediante microscopía especular sin contacto, en pacientes con diagnóstico de Queratouveítis Anterior Herpética.

1. PARTICIPANTES

Primer Investigador Responsable:

Nombre	Rosa Valeria Campos Islas
R.f.C	CAIR850809
Cargo	Adscrito de Glaucoma del INR
Servicio de adscripción	OFTALMOLOGÍA
División a la cual pertenece	Oftalmología
Extensiones telefónicas	18131
Dirección electrónica	valeria_sorel@hotmail.com
Grado máximo de estudios	Maestría en ciencias médicas
Disciplina	Oftalmología
Especialidad	Oftalmología
Pertenece al Sistema Interinstitucional de Investigación	No
Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores	No

Segundo Investigador Responsable:

Nombre	Martha Cinthia Fuentes Cataño
R.f.C	FUCM811111
Cargo	Adscrito de Cirugia de Segmento Anterior del INR
Servicio de adscripción	OFTALMOLOGÍA
División a la cual pertenece	Oftalmología
Extensiones telefónicas	18131
Dirección electrónica	sulamc@yahoo.com
Grado máximo de estudios	Alta especialidad
Disciplina	Oftalmología
Especialidad	Oftalmología
Pertenece al Sistema Interinstitucional de Investigación	No
Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores	No

Participante:

Nombre	Jorge Adrián Escamilla Acevedo
R.F.C	EAAJ8611281K5
Cargo	Residente 3er año Oftalmología
Servicio de adscripción	Oftalmología
División a la cual pertenece	Oftalmología
Extensiones telefónicas	18131
Dirección electrónica	drescamillaacevedo@gmail.com
Grado máximo de estudios	Médico cirujano

Disciplina	Oftalmología
Especialidad	Oftalmología
Pertenece al Sistema Interinstitucional de Investigación	No
Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores	No

2. DURACIÓN APROXIMADA DEL PROYECTO

Inicio

Término

Mes Año

Mes Año

1. TABLA DE CONTENIDO:

1	Título del proyecto	Pag 4
2	Participantes	Pag 4
3	Duración aproximada del proyecto	Pag 6
4	Tabla de contenido	
5	Introducción	Pag 9
6	Justificación	Pag 13
7	Pregunta de investigación	Pag 13
8	Hipótesis	Pag 13
9	Objetivos	Pag 14
10	Metodología	Pag 15
12.1	Diseño del estudio	Pag 15
12.2	Universo de trabajo	Pag 15
12.3	Criterios de inclusión	Pag 15
12.4	Criterios de eliminación	Pag 15
12.5	Criterios de exclusión	Pag 15
12.6	Tamaño de la muestra	Pag 16
12.7	Metodología y descripción de procedimientos	Pag 16
12.9	Análisis estadístico propuesto	Pag 17
13	Aspectos éticos	Pag 18
14	Infraestructura disponible	Pag 18
15	Resultados	Pag 19
16	Discusión	Pag 26
17	Conclusiones	Pag 28
18	Bibliografía	Pag 29

Introducción

El virus del herpes simple es omnipresente en los seres humanos; los seres humanos suelen mostrar evidencia serológica de infección en la mediana edad, y casi el 100% de los mayores de 60 años albergan el VHS en los ganglios del trigémino. La infección por el virus del herpes simple se transmite por contacto directo con lesiones o secreciones de otros seres humanos infectados. Sin embargo, la fuente de infección más común es la exposición al virus que se disemina de forma asintomática en las secreciones mucosas de los individuos infectados de forma latente. La infección primaria por HSV afecta típicamente a la mucosa, se replica intracelularmente e infecta a otras células de la mucosa de forma continua. El virus penetra en los extremos nerviosos de la mucosa y es transportado retrógrado a través del axón hacia los ganglios sensoriales. Después de un período de infección productiva, la replicación disminuye y se establece una infección persistente y latente. Una amplia gama de factores, especialmente los asociados con niveles elevados de AMP cíclico en el ganglio infectado lo mantienen de forma latente. Por ejemplo, la exposición a la luz ultravioleta, la fiebre, los traumatismos, la epinefrina tópica, las enfermedades sistémicas y el estrés pueden provocar un nuevo período de replicación viral, una reactivación. Este nuevo período de replicación viral puede ser asintomático o causar síntomas (por ejemplo, lesiones bucolabiales o diversas manifestaciones oculares). El virus de la varicela zóster causa dos enfermedades sistémicas distintas la varicela se observa en la infección primaria. El herpes zóster ocurre después de la reactivación de la infección latente persistente por VZV en los ganglios sensoriales. La queratitis por virus del herpes simple (VHS) es la causa más común de ceguera por infección en los países desarrollados. Liesegang et al. han reportado una incidencia de 8.4 infecciones oculares por VHS por 100.000 personas-año. Además, una mayor investigación de la historia natural de VHS muestra una tasa de recurrencia, después del primer episodio, del 9,6% al año, 22,9% a los 2 años y el 63,2% a los 20 años. La uveítis anterior herpética (UAH) es una causa común de uveítis infecciosa, que representa el 5-10% de todas las uveítis casos. Se sabe que los cuadros de uveítis anterior afectan la densidad de las células endoteliales, el tamaño y la forma de las chulas.. El aumento de la

presión intraocular durante la uveitis, la duración y el número de ataques son factores que influyen en el daño de las células. La uveitis generada por el VHS se asocia a enfermedad del estroma corneal y de forma regular se presenta como cuadro unilateral. La uveitis generada por VVZ se caracteriza por precipitados retroqueráticos, pudiendo ser de apariencia fina, difusa, granulomatosa y no granulomatosa. Estos cuadros se asocian a atrofia de iris, aumento de la presión intraocular y midriasis media en ausencia de medicamentos. La cornea es el tejido densamente más innervado del cuerpo humano, esto por las ramas terminales de la división oftálmica del nervio trigémino y nervios ciliares. Estos nervios penetran en la periferia corneal siguiendo una distribución radial, formando el plexo nervioso subbasal entre la capa de Bowman y el epitelio basal. La innervación corneal proporciona funciones protectoras, tróficas, regula la integridad epitelial, proliferación y cicatrización de heridas. Una de las secuelas de la infección por VHS es la queratopatía neurotrófica, causada por innervación corneal deteriorada. Hallazgos sobre el daño generado a nivel de los plexos nerviosos evidencian disminución de las células endoteliales. Las similitudes embriológicas entre las células endoteliales y neuronales pueden apoyar la teoría de un componente neurodegenerativo. Además, Koh et al. han informado que el neuropéptido péptido intestinal vasoactivo (VIP) tiene un efecto protector sobre el endotelio corneal, jugando un papel activo en el mantenimiento del estado diferenciado y suprime la apoptosis en las células endoteliales.

El endotelio corneal es una monocapa de células cuboideas que forman un mosaico hexagonal. Los estudios del endotelio corneal han sido objeto del mayor interés desde su posibilidad de estudio clínico, que permite el análisis de las estructuras celulares y de su densidad. Al nacer, el ser humano tiene una densidad celular endotelial que fluctúa entre 3 500-4 000 cél/mm². En el adulto joven existen entre 3 000 y 3 500 cél/mm², y se estiman como críticas las cifras entre 500 y 700 cél/mm². El diámetro promedio de las células endoteliales es de 20 micras y no tienen capacidad mitótica, además de mantener un bombeo hídrico desde el estroma de la córnea, mecanismo que impide la imbibición acuosa del estroma (edema) y mantiene su transparencia. La pérdida endotelial se manifiesta, además, por el polimegatismo (diversidad de tamaño entre las células), pleomorfismo (diversidad de formas) y aumento de la poligonalidad,

asociado a un incremento de la permeabilidad.(18,19) Por existir gran reserva funcional del endotelio, la descompensación metabólica solo se produce cuando la pérdida celular es extrema. (20,21) El microscopio especular, a diferencia de los microscopios convencionales, da una imagen refleja de la interfase óptica que existe entre el endotelio corneal y el humor acuoso. Es una técnica que permite obtener imágenes con gran amplificación de las células endoteliales. Proporciona una visión clara de las células vivas sin alterar su función ni su morfología. Con este examen se puede realizar un recuento endotelial por área de superficie y determinar si existe una alteración en la forma o tamaño de estas células. Estos parámetros dan un marco de la capacidad funcional del endotelio corneal.

La densidad celular (CD) es el número de células por unidad de superficie y constituye un análisis cuantitativo del endotelio corneal que refleja la integridad estructural, pero no el estado funcional que sí es obtenido por el tamaño celular.²⁰ La densidad celular disminuye con la edad. En los niños excede de 3 500 células/mm² y desciende hasta 2 000 células/mm² en la edad senil. El valor medio en la edad adulta es de 2 400 células/mm² (1 500-3 500). Existe una disminución estadísticamente significativa de las células endoteliales con la edad. Los reportes de densidad celular en poblaciones americanas en pacientes entre 20 y 30 años es de $2\,977 \pm 324$; en los indios es $2\,782 \pm 250$; en los japoneses de $3\,893 \pm 259$, y en los filipinos $2\,949 \pm 270$. Varios trabajos realizados en diferentes países han publicado sobre la densidad endotelial en relación con la edad, el sexo, y el grupo étnico. El número de células endoteliales y su patrón de disminución varían según el grupo poblacional. Los promedios de pérdida endotelial publicados van de 0,3 a 0,5 % por año. Se describen dos fases de la pérdida celular asociada a la edad: la primera es la pérdida celular o fase rápida, en la que la densidad de células endoteliales centrales disminuye exponencialmente cerca de 3 500 células/mm² a los 5 años de edad y de 3 000 células/mm² a los 20 años. Luego en la fase lenta, la pérdida endotelial se produce a razón de 0,6 % por año, que resulta en un conteo celular de 2 500 células/mm² en la senectud. Teniendo en cuenta que el endotelio mantiene su continuidad por migración y expansión de las células sobrevivientes, al disminuir las células endoteliales con la edad, disminuye el porcentaje de células hexagonales (pleomorfismo) y aumenta el coeficiente de variación del tamaño celular

(polimegatismo). El coeficiente de variación (CV) caracteriza la variabilidad existente en lo que respecta al tamaño celular. Se calcula dividiendo el área media celular por la desviación estándar. El polimegatismo es el incremento en la variación del tamaño de las células; indica inestabilidad funcional endotelial con valores promedio normales de hasta 33 % con un rango de normalidad hasta 40 %. El incremento del coeficiente de variabilidad y la aparición del polimegatismo es el resultado de un endotelio comprometido, y el primer paso hacia el desarrollo de un edema corneal a medio o a largo plazo. Hexagonalidad refleja el número de células con seis ápices del contorno. Indica el porcentaje de células hexagonales existentes en el área analizada. Se aceptan como rango de normalidad de hexagonalidad valores superiores al 50 %; mientras más cercanos se encuentran al 100 %, la forma celular estará mejor conservada. En patrones endoteliales severamente afectados desde el punto de vista morfológico, puede haber pérdida de la forma celular. El pleomorfismo es la variación de formas celulares.

La microcopia especular es una prueba diagnóstica de gran utilidad clínica, y es la modalidad semiológica más objetiva para evaluar clínicamente el endotelio corneal, especialmente para casos operados que requieran una segunda intervención intraocular, o cuando se sospecha de una alteración endotelial primaria.

En diversas enfermedades hay un aumento en la pérdida de células endoteliales, como la uveítis y las cirugías intraoculares de catarata, de 0-20 % y de 15-30 % en la queratoplastia, entre otros tipos de cirugía oftalmológica. Cuando el endotelio está bajo estrés, se pierden algunas células. Las células restantes pueden perder la forma hexagonal típica y tener forma y tamaños irregulares para compensar la función de las células perdidas y mantener la transparencia de la córnea.

Justificación

1.- Los cambios en el conteo y morfología de las células endoteliales, en pacientes que han cursado con algún cuadro de queratouveítis anterior herpética, motiva a mantener en vigilancia a dichos pacientes con la finalidad de valorar el riesgo de descompensación corneal o riesgo a la misma, en un futuro secundario a un nuevo evento infeccioso o quirúrgico.

2.- Existen estudios en el mundo que identifican cambios en las células endoteliales en pacientes con inflamación ocular por el virus del herpes, pero ningún estudio se ha realizado dentro de la población mexicana. Esto permitirá ayudar a generar pautas para la toma de decisiones en el manejo y control de dichos pacientes.

Pregunta de investigación

¿Son significativos los cambios en el número y morfología de células endoteliales en pacientes que cursaron con queratouveítis anterior herpética en comparación de su ojo sano?

Hipótesis

Pacientes con queratouveítis anterior herpética tienen una mayor pérdida de células endoteliales en comparación del ojo sano.

Objetivo general

Evaluar la pérdida de células endoteliales y los cambios en la morfología celular de pacientes que cuenten con diagnóstico de queratouveítis anterior herpética en comparación del ojo sano, durante el periodo de enero 2020 a noviembre 2020 en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

Objetivos específicos

- 1.Describir el conteo endotelial en pacientes con queratouveítis anterior herpética
- 2.Comparar el conteo endotelial del ojo sano con el conteo endotelial del ojo enfermo en pacientes con queratouveítis anterior herpética
- 3.Comparar la tasa de pérdida endotelial en pacientes con queratouveítis anterior herpética
- 4.Describir la presión intraocular (PIO), y mejor agudeza visual en pacientes con queratouveítis anterior herpética

Metodología

Diseño del estudio:

Estudio unicentrico prospectivo, observacional, transversal, y comparativo.

Duración aproximada del estudio:

Enero 2020 - Noviembre 2020

Universo de trabajo:

Pacientes del servicio de oftalmología del Instituto Nacional de Rehabilitación con diagnóstico de queratouveítis anterior herpética de 2015 a 2020 de la base de datos del servicio de uveítis.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes ingresados al servicio de oftalmología con diagnóstico de queratouveítis anterior herpética inactiva y presión intraocular normal, que acudan a revisión de rutina.
2. Pacientes mayores de 18 años.
3. Pacientes que deseen participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes con enfermedades que generen daño endotelial per se.
3. Pacientes con antecedente de cirugía ocular.
4. Pacientes usuarios de lentes de contacto.
5. Pacientes con antecedente de queratouveítis anterior herpética bilateral.
6. Pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Tamaño de la muestra:

Todos los casos disponibles para su análisis que se hayan presentado al servicio en el periodo comprendido entre el 1 Enero de 2020 y el 30 Noviembre 2020 que cumplan criterios de inclusión. Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Metodología para la medición:

Se realizó una búsqueda intencionada de los pacientes con diagnóstico de queratouveítis anterior herpética, obtenidos del SAIH Sistema Automatizado de Información Hospitalaria, organizado en base a Norm NOM-168-SSA1-1998, atendidos en el INR en el periodo descrito y se realizó una revisión detallada del expediente electrónico. Se incluyeron sólo los expedientes que tuvieran la información completa y cuyos pacientes cumplieran los criterios de inclusión.

Evaluación de los Pacientes:

Se citó de forma escalonado y en horario a los pacientes para su revisión en consultorio respetando la sana distancia y atendiendo la higiene de mano y el uso de cubrebocas por pandemia, disminuyendo así el riesgo de contagio. La evaluación del estudio fue realizada por un sólo investigador el Dr. Jorge Adrian Escamilla Acevedo (JAEA), se evaluó la mejor agudeza visual corregida mediante cartilla de Snellen bajo las mismas condiciones de iluminación, biomicroscopía con lámpara de hendidura en búsqueda intencionada de células en cámara anterior para descartar episodio activo, la toma de presión intraocular con tonómetro de Goldmann previa aplicación de tetracaína y fluoresceína. Se tomó microscopio especular sin contacto para la medición de la densidad y morfología del endotelio corneal, contando 30 células por área de campo y evaluando densidad celular (CD), coeficiente de variación (CV) y la desviación estándar del tamaño (SD).

Análisis Estadístico propuesto

Se realizará análisis descriptivo de las variables sexo, conteo endotelial, coeficiente de variación, con determinación, de media o mediana, rangos y frecuencias.

El análisis estadístico se hizo con spss versión 26. A las variables de presión intraocular, agudeza visual y conteo endotelial se les realizará test de Shapiro Wilk para determinar normalidad. En caso de distribución normal se realizará test de ANOVA de muestras relacionadas y en caso de distribución diferente a la normal se realizará test de Friedman o Wilcoxon según sea el caso.

Aspectos éticos

En acuerdo a los principios que establecen las “Buenas Prácticas Clínicas” (BCP), de conformidad con los enunciados en la declaración de Helsinki (última revisión en 2013), y de los lineamientos establecidos en la ley, donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio por sobre los intereses de la ciencia y la comunidad, éste protocolo se llevara a cabo con la estricta consideración de los principios éticos y científicos reconocidos y respeto por la integridad física y mental de los pacientes involucrados; protegiendo la vida, la salud, la dignidad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información de las personas que participan en investigación.

En conformidad con los principios éticos para las investigaciones médicas, nos aseguramos de resguardar la intimidad de los individuos y la confidencialidad de la información recabada, permaneciendo anónima la información proporcionada por los participantes en todo reporte relacionado a la investigación.

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación en salud, se trata de una Investigación con riesgo mínimo. La obtención de los datos se realizó a través de procedimientos comunes de exploración y de diagnóstico rutinarios.

A los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión se les invitó a participar en el protocolo de investigación y se harán de su conocimiento los objetivos,

procedimientos, riesgos y beneficios del estudio. Aquellos que proporcionaron su consentimiento informado de manera voluntaria fueron incluidos.

Infraestructura Disponible

Servicio de oftalmología del Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” el cual cuenta con el equipo necesario para poder llevar a cabo el estudio clínico de los pacientes.

Resultados

La tabla. 1 presenta las características generales de los pacientes participantes en el estudio. En total, se incluyeron 8 pacientes con diagnóstico de queratouveítis anterior herpética (QUAH) inactiva, 3 ojos fueron derechos y 5 ojos fueron izquierdos.

Tabla 1. Características de los pacientes participantes en el estudio				
		Control	QUAH	Sanos
No de ojos		16 (100%)	8 (50%)	8 (50%)
Sexo hombre/ mujer, n		2 (25%) / 6 (75%)		
Edad		18 años a 82 años	Media 51.6 años	
Ojo afectado		OD 3 (37.5%)	OI 5 (62.5%)	

Sexo

Se incluyeron en el estudio 6 pacientes del sexo femenino y 2 del sexo masculino.

Edad

La media de edad en los pacientes fue de 57.5 ± 17.4 años (rango 27 a 82 años).

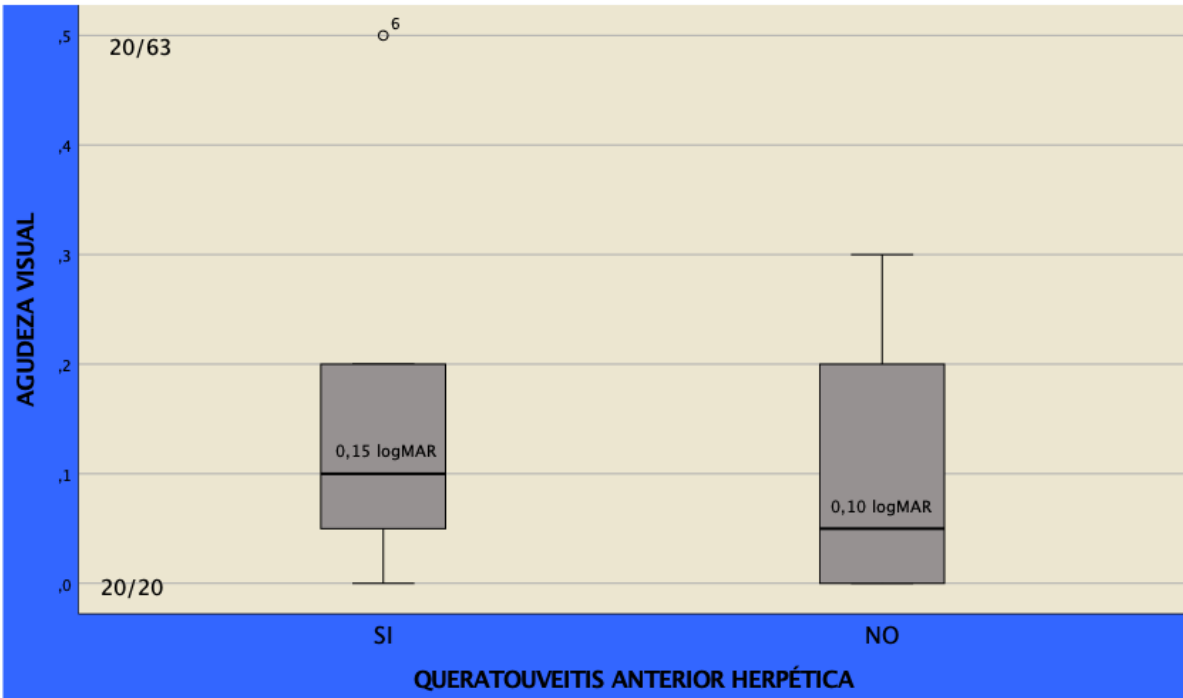
Los resultados se basaron en el análisis de 16 ojos de 8 pacientes con antecedente de queratouveítis anterior herpética, así como sus respectivos ojos contralaterales clínicamente no afectados. Se incluyeron pacientes con uveítis anterior, iritis, trabeculitis y endotelitis, se descartaron pacientes pseudofáquicos o con antecedente de algún tipo de cirugía intraocular o con enfermedad de base del endotelio corneal. Se tomo la densidad y morfología de endotelio corneal con microscopio especular sin

contacto, así como la mejor agudeza visual y la presión intraocular con tonometro de goldmann. En la tabla 2 se presentan los datos obtenidos del estudio.

Tabla 2. Microscopia especular sin contacto, densidad celular y coeficiente de variacion, mejor agudeza visual corregia, presion intraocular en ojos enfermo y ojo sano.									
	Numero cel contadas	ECD ojo enfermo	CV ojo enfermo	ECD ojo sano	CV ojo sano	MAVC ojo enfermo	MAV ojo sano	PIO Ojo enfermo	PIO Ojo sano
1	30								
2	30	2533	25	2389	23	20/20	20/20	14	14
3	30	2141	31	2011	33	20/25	20/20	12	14
4	30	2397	34	2531	28	20/30	20/30	12	12
5	30	1792	21	2216	27	20/30	20/30	18	16
6	30	2156	24	2092	26	20/25	20/25	15	17
7	30	3113	26	2623	27	20/60	20/40	14	14
8	30	2500	24	3159	32	20/25	20/20	12	12
		2598	22	2495	19	20/20	20/20	12	12
Media		2403	25.8	2439	26.8			13.6	13.8
Endothelial cell density ECD, cells/mm Numero cel contadas, n/cuadro Coeficiente de variacion, desviacion estandar/area media Mejor agudeza visual corregia MAV, tabla de snellen 6m Presion intraocular PIO, mm/hg									

Agudeza Visual

La media de agudeza visual en el ojo afectado fue de $.1500 \pm .160$ logMAR (rango $.00$ a $.50$, y una mediana de $.1000$. En el ojo contralateral sano la media fue de $.1000 \pm .119$ logMAR (rango $.00$ a $.30$) y una mediana de $.0500$. En el test de Shapiro Wilk mostró una distribución de los datos diferente de lo normal, en el análisis inferencial con U Man Whitney la diferencia de agudeza visual entre ojo sano vs enfermo no mostró diferencia estadísticamente significativa $p= .574$.

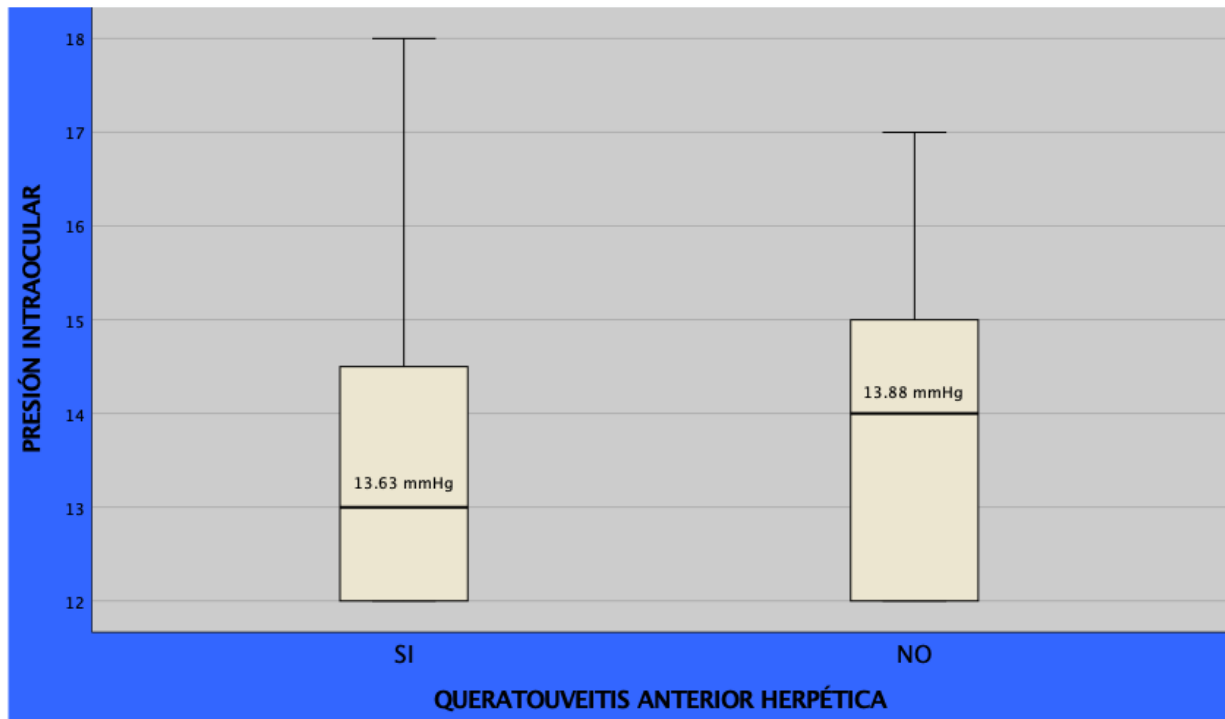


Media y desviación estándar de la Agudeza Visual entre el ojo afectado vs el ojo sano, del lado izquierdo se indica su conversión a la escala de Snellen.

Presión Intraocular

La media de la presión intraocular en el ojo afectado fue de 13.63 ± 2.13 (rango 12 a 18), y una mediana de 13. En el ojo contralateral sano la media fue de 13.88 ± 1.8 (rango de 12 a 17), mediana de 14.

En el test de Shapiro Wilk mostró una distribución de los datos diferente de lo normal, en el análisis inferencial con U Man Whitney la diferencia de la presión intraocular entre ojo sano vs enfermo no mostró diferencia estadísticamente significativa $p = .798$.

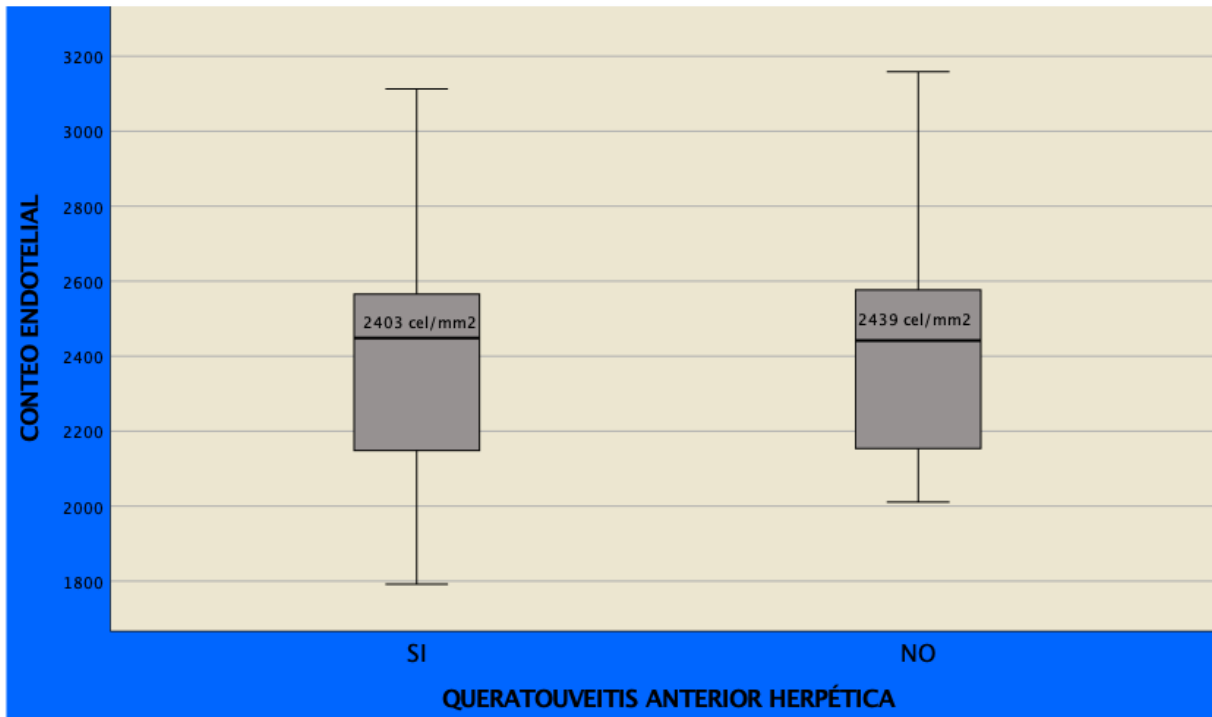


Media y desviación estándar de la Presión Intraocular entre el ojo afectado vs el ojo sano.

Conteo Endotelial

La media del conteo endotelial en el ojo afectado fue de 2403.75 ± 391.2 (rango 1792 a 3113). En el ojo sano contralateral la media del conteo endotelial fue de 2439.50 ± 362.4 (rango 2011 a 3159).

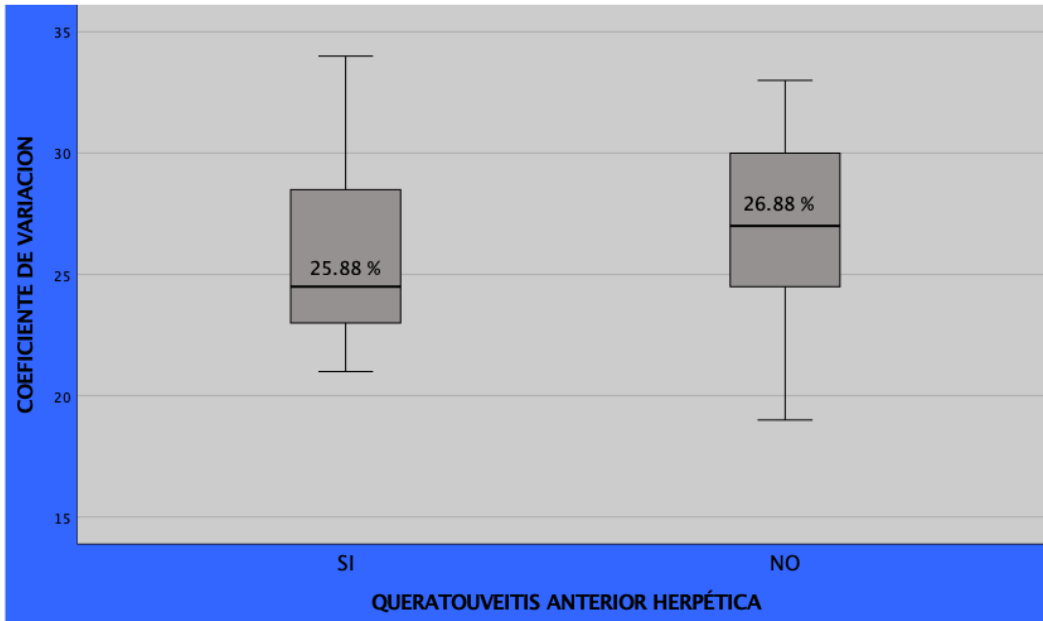
En el test de Shapiro Wilk mostró una distribución de los datos normal, si bien la media de densidad celular es mayor en el ojo sano en apariencia, en el análisis inferencial con test T de muestras emparejadas la diferencia de agudeza visual entre ojo enfermo vs sano no mostró diferencia estadísticamente significativa $p= .788$.



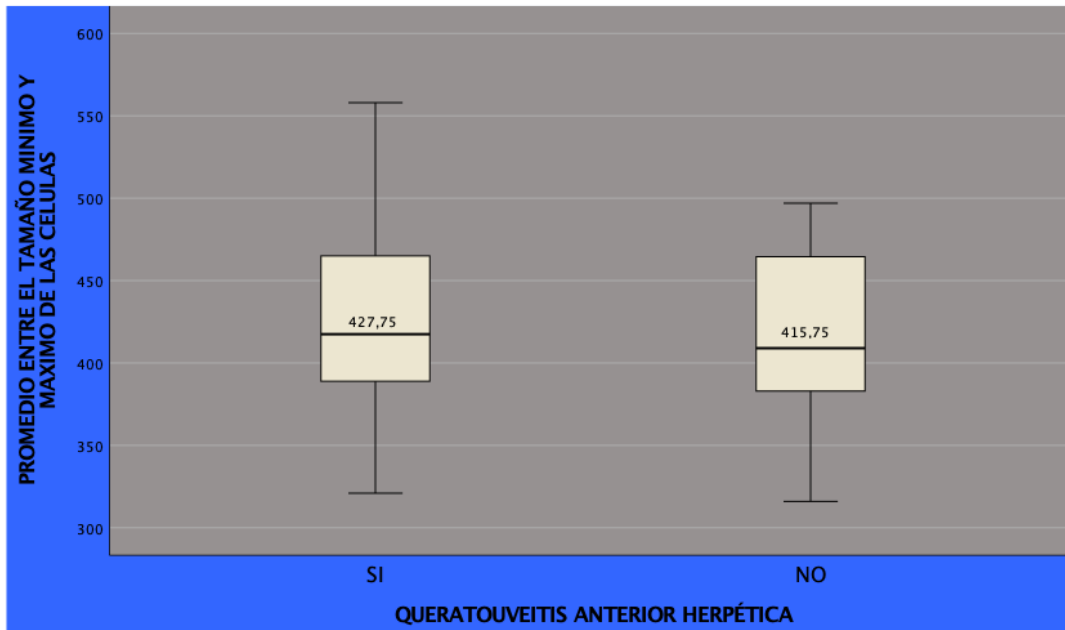
Media y desviación estándar del Conteo Endotelial entre el ojo afectado vs el ojo sano.

De igual manera en el test de Shapiro Wilk las variables: coeficiente de variación, desviación estándar del tamaño de las células, el promedio entre el tamaño mínimo y máximo, las células con el menor tamaño y mayor tamaño analizadas presentaron una distribución de los datos normal, en el análisis inferencial con test T de muestras emparejadas la diferencia de todas estas entre el ojo enfermo y sano no mostró diferencias estadísticamente significativas.

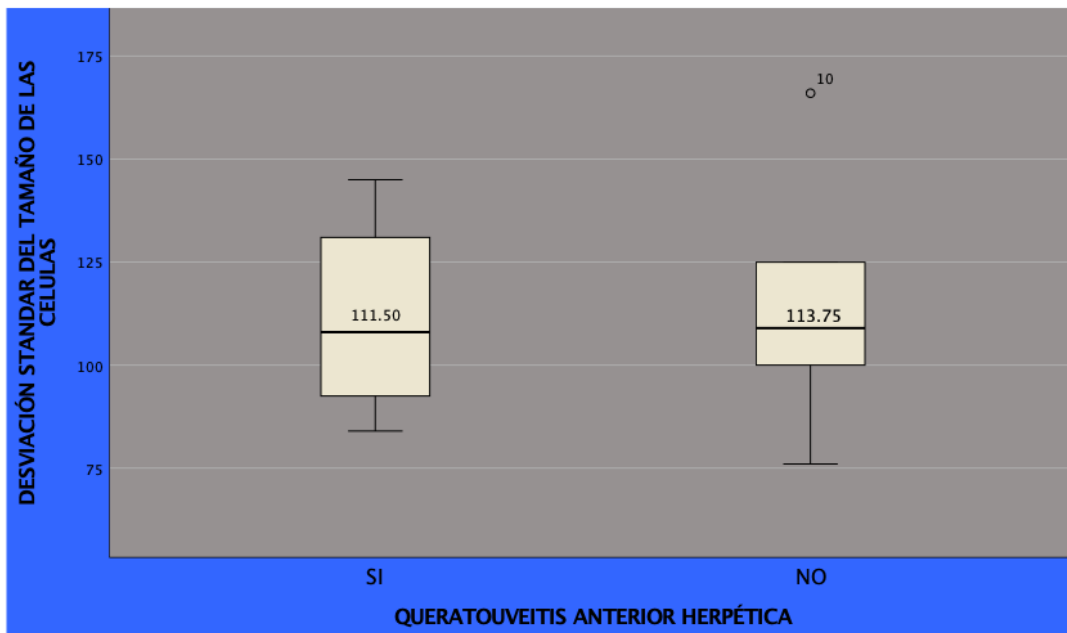
Variable	Ojo Enfermo M, DS, Rango	Ojo Sano M, DS, Rango	Significancia Estadística
Coeficiente de Variación	25.88 ± 4.45 (21-34)	26.88± 4.51 (19-33)	p= .561
Desviación Standar	111.50 ± 23.4 (84-145)	113.75 ± 4.45 (21-34)	p= .719
Promedio entre el tamaño mínimo y máximo	427.75 ±70.11(321-237)	415.75 ± 58.64(316-497)	p= .604
Células con el menor tamaño analizadas	238.50± 73.51(160-393)	225.13 ± 46.01(130-279)	p= .583
Células con el mayor tamaño analizadas	664.5 ± 143.7(472-861)	569.50 ± 236.3 (60-799)	p= .266



Media y desviación estándar del Coeficiente de Variación entre el ojo afectado vs el ojo sano.

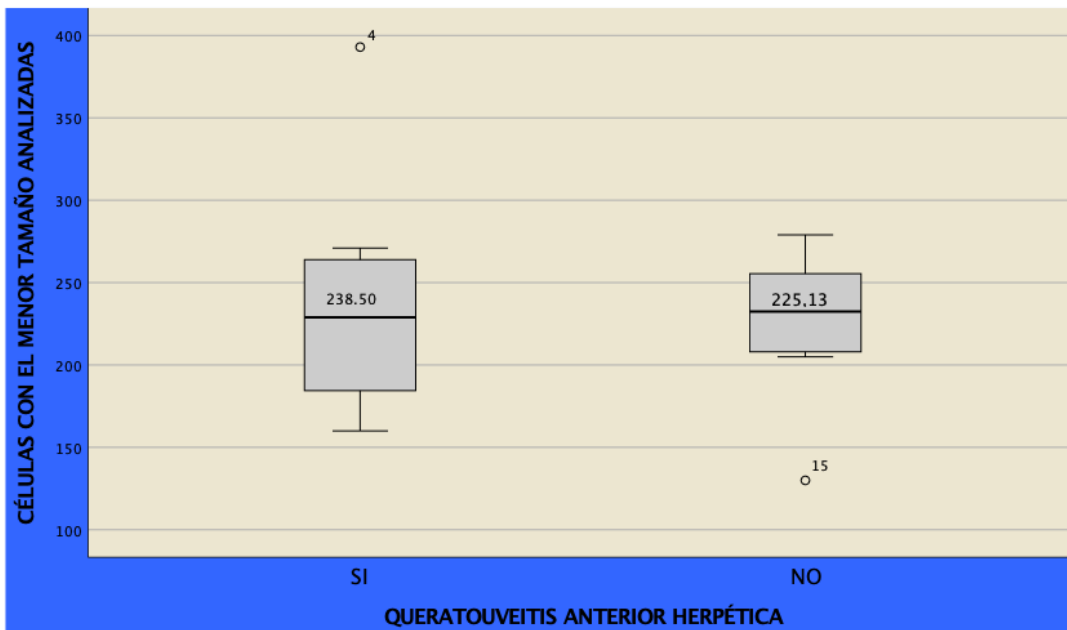


Media y desviación estándar del Promedio entre el tamaño mínimo y máximo de las células entre el ojo afectado vs el ojo sano.



Con

Media de la desviación estándar entre el ojo afectado vs el ojo sano.



Media y desviación estándar de las células con el menor tamaño analizadas entre el ojo afectado vs el ojo sano.

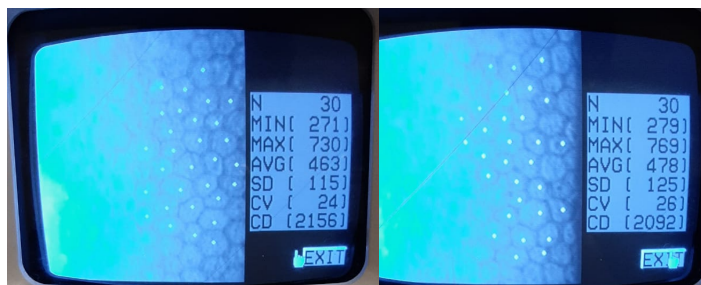
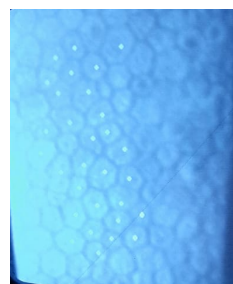


Fig 1. Medición de 30 células endoteliales en fotografía de microscopía especular. Se puede observar la disminución de densidad celular en el ojo izquierdo con antecedente de QUAH en comparación del ojo derecho sano.

Fig 2. Se pueden observar cambios morfológicos iniciales compensatorios en las células endoteliales en una paciente con antecedente de QUAH. Encontrando pérdida de la hexagonalidad de las células, así como el aumento del volumen



Discusión:

En este estudio piloto se encontró que con el número de pacientes estudiado, no es posible concluir en nuestra población, que la densidad y morfología del endotelio corneal se vea reducida de manera estadísticamente significativa en los pacientes que cursaron con una queratouveítis anterior herpética en comparación del ojo sano del mismo paciente. Se sabe que el endotelio corneal se origina en la cresta neural craneal y migra sobre el estroma corneal durante la embriogénesis. Estas células endoteliales corneales contienen precursores que tienen marcadores neuronales con la capacidad de diferenciarse en células endoteliales, en células neuronales y en proteínas de las células mesenquimales. Hallazgos en diferentes estudios han demostrado que el endotelio corneal secreta diferentes neuropeptidos como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y factor neurotrófico ciliar, que tienen efecto protector sobre el endotelio corneal, jugando un papel importante en el mantenimiento del estado diferenciado y de supresión de la apoptosis en las células endoteliales. El VIP suprime

la inflamación y promueve la supervivencia de las células endoteliales en injertos corneoesclerales de donantes humanos. En estos estudios se ha visto que la alteración de la inervación del trigémino resulta en una pérdida continua de la densidad celular endotelial corneal en ambos ojos, en comparación de los ojos control sano. Pacientes que cursan con infección por el virus del herpes, el cual genera daño a nivel de las ramas nerviosas del trigémino y de las ramas del plexo corneal subbasales, provoca disminución de los niveles de neuropeptidos como el VIP, lo cual genera pérdida de las células endoteliales del ojo afectado. En el mismo trabajo se ha estudiado que la densidad del plexo nervioso corneal subbasal se ve reducido tanto en el ojo enfermo como en el ojo sano, lo cual genera disminución de la densidad y morfología celular en ambos ojos del mismo paciente. Estos estudios se realizaron de forma comparativa en pacientes con diagnóstico de queratouveítis herpética y pacientes sanos. Otro hallazgo clínico que demuestra daño a nivel del plexo corneal subbasal es la pérdida de la sensibilidad corneal en el ojo afectado, dato clínico que nos ayuda en el diagnóstico durante el cuadro activo como para el seguimiento y control del cuadro ya resuelto. Se sugiere que el deterioro de la inervación corneal puede inducir alteraciones de la función de las células endoteliales y así como la posible conexión entre la homeóstasis neurogénica y la salud de las células endoteliales corneales. De esta forma se observa que varios factores pueden verse implicados en el grado de daño a nivel de las células endoteliales, tanto las características del hospedador, como las características de la enfermedad en cuanto a duración de la uveítis activa, la presión intraocular máxima durante la misma, el inicio temprano del tratamiento y los cuadros de recurrencia serán factores importantes para generar el daño en las células endoteliales. Además de que aunque el ojo contralateral clínicamente no se vea afectado, potencialmente podría tener problemas subclínicos de afectación por el virus del herpes.

Conclusiones

Las relaciones observadas sugieren que la inflamación del segmento anterior y el daño a nivel del plexo nervioso subbasales corneales afectan negativamente al endotelio corneal. La microscopía confocal in vivo demuestra pérdida de las células endoteliales en pacientes con antecedente de queratitis unilateral por herpes en comparación del ojo sano. El presente estudio nos permite inferir (a partir de la media y la desviación estándar encontradas) el número de pacientes por grupo necesarios a estudiar para poder realizar un contraste de hipótesis con poder estadístico suficiente para demostrar la hipótesis propuesta. Por lo tanto sugerimos realizar estudios longitudinales, de mayor muestra y multicentricos, para determinar si la queratouveítis anterior por herpes aumenta el riesgo de disfunción endotelial, especialmente en el contexto de que la población requerirá en un futuro cirugía intraocular por catarata y su necesidad de tener un buen funcionamiento del endotelio corneal para la misma. Nuestras proyecciones a futuro son continuar de manera prospectiva el seguimiento de pacientes, de tal manera que podamos completar el número de la muestra necesario para corroborar la hipótesis.

Bibliografía

- 1.- In Vivo Confocal Microscopy Demonstrates Bilateral Loss of Endothelial Cells in Unilateral Herpes Simplex Keratitis, Pedram Hamrah et al, Cornea Service, New England Eye Center, Department of Ophthalmology, Tufts Medical Center, Tufts University School of Medicine, 800 Washington Street, Boston. IOVS, July 2015, Vol. 56, No. 8
- 2.- Corneal Endothelium in Patients with Anterior Uveitis, Anthony J. Aldave, MD et al 2016 Published by Elsevier on behalf of the American Academy of Ophthalmology. DOI: 10.1016 / j.opthta.2016.04.036
- 3.- Comparison of corneal endothelial cell analysis in patients with uveitis and healthy subjects Hande Guclu . Vuslat Gurlu Int Ophthalmol, 11 December 2017. DOI: 10.1007 / s10792-017-0809-7
- 4.- Elis D, Aristizábal D, Gris O, Guell J, Arrondo E. Estudio endotelial con microscopia especular. En: Lorente R. Catarata & Glaucoma. Madrid: Secoir; 2012. p. 92-5.
- 5.- Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. Cornea. 2001;20:1–13.
- 6.- Santos C. Uveítis por herpes simple. Bol Asoc Med P R 2004; 96: 71-4, 77-83.
- 7.- Van der Lelij A, Ooijman FM, Kijlstra A, Rothova A. Uveítis anterior con atrofia sectorial del iris en ausencia de queratitis: una entidad clínica distinta entre las enfermedades oculares herpéticas. Oftalmología 2000; 107: 1164-70.
- 8.- Tugal-Tutkun I, Otük-Yasar B, Altinkurt E. Características clínicas y pronóstico de la uveítis anterior herpética: un estudio retrospectivo de 111 casos. Int Ophthalmol 2010; 30: 559-65.
- 9.- Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: " structure, contents and function. Exp Eye Res. 2003;76:521– 542.
- 10.- Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. Exp Eye Res. 2004;78:513–525.
- 11.- Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. Cornea. 2001;20:374–384.

12. Zhu AY, Eberhart CG, Jun AS. Fuchs endothelial corneal dystrophy: a neurodegenerative disorder? *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:377–378.
13. Koh S-WM, Cheng J, Dodson RM, Ku C-YT, Abbondandolo CJ. VIP down-regulates the inflammatory potential and promotes survival of dying (neural crest-derived) corneal endothelial cells ex vivo: necrosis to apoptosis switch and up-regulation of Bcl-2 and N-cadherin. *J Neurochem.* 2009;109:792–806.
14. Koh S-WM. Corneal endothelial autocrine trophic factor VIP in a mechanism-based strategy to enhance human donor cornea preservation for transplantation. *Exp Eye Res.* 2012;95:48–53.
15. 1. Rathinam SR. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis cases. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55:173–183
16. Mishima S. Clinical investigations on the corneal endothelium-XXXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 1982;93(1):1-29.