

**RESULTADOS DEL MANEJO QUIRÚRGICO PARA INSUFICIENCIA LIMBAR
UNILATERAL CON AUTOINJERTO CONJUNTIVO-LIMBAR CLAU**

Nelson Augusto Velásquez Gómez MD.

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Oftalmología

Universidad El Bosque

Facultad de postgrados de Medicina

Programa de Oftalmología

Unidad de Servicios en Salud USS Simón Bolívar

Bogotá D.C.

Enero de 2020

Hoja de identificación

Título	Resultados del manejo quirúrgico para insuficiencia limbar unilateral con autoinjerto conjuntivo-limbar CLAU
Investigador	Nelson Augusto Velásquez MD nvelasquezg@unbosque.edu.co cel: 320 3440088
Asesor temático	Dr. Carlos Blanco Quiroz, MD Oftalmólogo especialista en córnea y segmento anterior. Docente Universidad El Bosque carblancoq@yahoo.com cel: 317 433 1180 Dr. Pedro Iván Navarro Naranjo Oftalmólogo especialista en córnea y segmento anterior. Magister epidemiología Asociación Médica de los Andes pedroivan.navarro@gmail.com cel 310 817 8843
Asesor metodológico	Dr. Fernando Yaacov Peña MD Oftalmólogo Magister epidemiología Docente Universidad El Bosque fpenam@unbosque.edu.co

cel: 313 394 8606

Asesor estadístico

Carlos Gómez

cegomezu@gmail.com

cel. 3192021616

Instituciones participantes

USS Simón Bolívar

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Artículo 017 del 14 de diciembre de 1989.

Estatutos Universidad El Bosque.

Dedicatoria

A Dios, por permitirme llegar tan lejos.

A mis padres Nelson Velasquez Arias y Elma Gómez González, por su apoyo y gran sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes logré llegar hasta aquí, me siento privilegiado y muy orgulloso de ser su hijo.

A mi esposa Kerstin Gómez por su comprensión, la motivación constante y por su sacrificio, pero sobre todo, por su gran amor y el regalo más grande que me ha dado, mi bebé Arturo.

A mis hermanos Luis Alexander y Laurent y mis abuelos quienes han sido siempre muy importantes en mi vida.

Agradecimientos

Quiero agradecer a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial al Dr Carlos Blanco Quiroz y al Dr Pedro Ivan Navarro, docentes y tutores de esta investigación, gracias por el apoyo recibido a lo largo de estos años.

Especial agradecimiento al Dr Fernando Yaacov Peña Oftalmólogo, epidemiólogo y tutor metodológico de este trabajo, por la orientación, el seguimiento y la supervisión de la misma.

También quiero agradecer a la Dra Mariana Villaveces epidemióloga y tutora quien me guió en todo el proceso para el desarrollo de esta tesis.

A todos, muchas gracias.

Tabla de contenido

1. Introducción	14
2. Planteamiento del problema	16
2.1 Pregunta de investigación.....	17
3. Justificación.....	18
4. Marco teórico	20
4.1 Anatomía y fisiología del limbo corneal	20
4.2 Definición y clasificación clínica de insuficiencia de limbo	24
4.3 Epidemiología deficiencia de células madre limbares LSCD	26
4.4 Historia de células madre	27
4.5 Tratamiento de insuficiencia del limbo.	28
4.6 Técnica quirúrgica del Autoinjerto Conjuntivo-Limbar:.....	30
4.7 Estado del arte	31
5. Objetivos	35
5.1 Objetivo general	35
5.2 Objetivos específicos.....	35
6. Metodología	36
6.1 Diseño del estudio	36
6.2 Planteamiento de hipótesis	36
6.3 Población y muestreo	36

6.4 Criterios de elegibilidad.....	37
6.5 Fuentes de recolección de datos	37
8.5 Variables.....	40
7.6 Control de sesgos.....	44
7. Plan de análisis	45
8. Consideraciones éticas	46
9. Organigrama.....	47
10. Cronograma.....	48
11. Factibilidad y presupuesto.....	50
12. Resultados	51
13. Discusión.....	59
14. Conclusiones y recomendaciones.....	62
15. Referencias	63
16. Anexos.....	68

Lista de tablas

Tabla 1	<i>Matriz de variables</i>	38
Tabla 2	<i>Cronograma</i>	47
Tabla 3	<i>Presupuesto</i>	49
Tabla 4	<i>Características sociodemográficas y clínicas (n=20)</i>	50
Tabla 5	<i>Diagnóstico previo asociado a la insuficiencia limbar unilateral.</i>	52
Tabla 6	<i>Relación de patología o diagnóstico previo por género (n=33)</i>	53
Tabla 7	<i>Vascularización corneal pre y post 1 mes</i>	55
Tabla 8	<i>Vascularización corneal pre y post 6 meses</i>	56

Lista de figuras

Figura 1	<i>Histología de la córnea</i>	20
Figura 2	<i>Empalizadas de Vogt.</i>	22
Figura 3	<i>Neovascularización corneal</i>	24
Figura 4	<i>Diagnóstico previo asociado a la insuficiencia limbar unilateral.</i>	49
Figura 5	Técnica quirúrgica en CLAU	38
Figura 6	<i>Clasificación de la severidad de la enfermedad en la población según el grado de insuficiencia limbar (n=33)</i>	54

Lista de siglas

CLET	Trasplante de células epiteliales limbares cultivadas.
COMET	Autoinjerto de mucosa oral cultivada ex-vivo.
iPSC	Inducción de células madre pluripotenciales.
hAM	Membrana amniótica humana
HLA	Antígeno Leucocitario Humano.
hESCs	Células madre embrionarias humanas
KLAL	Alloinjerto queratolimbar.
LSCD	Deficiencia de células madre del limbo.
OCP	Penfigoide cicatricial ocular.
SLET	Trasplante epitelial limbal simple.
USS	Unidad de servicios en salud.

Resumen

Objetivo: Evaluar los resultados del Autoinjerto Conjuntivo-Limbar (CLAU) en pacientes con síndrome de insuficiencia limbar unilateral, de una muestra de pacientes con indicación de manejo quirúrgico en USS Simón Bolívar HSB entre 2006 y 2017.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo. Se revisaron las historias clínicas de 65 pacientes con síndrome de insuficiencia limbar unilateral secundario, en el Hospital Simón Bolívar y a quienes se les realizó injerto de limbo autólogo. Se analizó la vascularización y epitelización corneal previo al trasplante, al mes y a los seis meses postoperatorio. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Unidad de servicios en salud USS Simón Bolívar y cumple con las normas de la Declaración de Helsinki.

Resultados: Se incluyeron 33 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del estudio. La edad promedio fue de 58,3 (DE=16,69) años. La deficiencia limbar unilateral fue más frecuente en hombres (63.6%). Las causas más frecuentes fueron pterigio reproducido (21.2%), neoplasia escamosa de la superficie ocular (NESO) (18.2%), secuelas de queratitis infecciosa (18.2%) y quemaduras químicas (15.2%). Cinco (15.2%) pacientes presentaron defecto epitelial corneal desde el momento del ingreso. El grado de insuficiencia limbar de acuerdo a la presencia de vascularización por cuadrantes fue de 33% de la muestra estudiada en un cuadrante y en un 33,3% en cuatro cuadrantes. A los 6 meses se encontró una mejoría de la vascularización corneal y la epitelización en todos los pacientes con compromiso de un solo cuadrante de insuficiencia limbar (test χ^2 $p=0,014$).

Conclusión: El CLAU en este grupo de pacientes demostró a los 6 meses después de la cirugía hubo una efectividad del 100% en todos los casos de defecto epitelial persistente y mejoría en la vascularización corneal en todos los grados de insuficiencia limbar, principalmente en pacientes con compromiso de un cuadrante.

Palabras clave: insuficiencia limbar, Autoinjerto Conjuntivo-Limbar, defecto epitelial persistente, neovascularización corneal, CLAU.

Abstract

Purpose: To evaluate the results of Conjunctival-Limbal Autografting (CLAU) in patients with unilateral limbal stem cell deficiency syndrome, of a sample of patients with indication of surgical management in USS Simón Bolívar HSB between 2006 and 2017.

Study design: Retrospective descriptive study.

Materials and methods.: We reviewed clinical records of 65 patients with secondary unilateral limbal stem cell deficiency syndrome were reviewed at the Simón Bolívar Hospital and those who underwent CLAU. Vascularization and corneal epithelialization were analyzed prior to transplantation, at one month and at six months postoperatively. Study protocol was evaluated by the Simón Bolívar Hospital ethics committee and met standards of Helsinki Declaration.

Results: We included 33 patients that met inclusion criteria of the study. The average age was 58.3 (SD = 16.69) years. Unilateral limbal stem cell deficiency syndrome was more frequent in men (63.6%). The most frequent causes were pterygium (21.2%), ocular surface squamous neoplasia (OSSN) (18.2%), sequelae of infectious keratitis (18.2%) and chemical burns (15.2%). Five (15.2%) patients presented corneal epithelial defect from admission. Limbal stem cell deficiency was classified according to vascularization in all quadrants: 33% of subjects in one quadrant, and 33.3% in four quadrants. At 6 months, an improvement in corneal vascularization and epithelialization was found in all patients with a single quadrant involvement of limbal deficiency (chi2 test $p = 0.014$).

Conclusion: CLAU in this group of patients demonstrated 100% effectiveness at 6 months after surgery in all cases of persistent epithelial defect and improvement in corneal vascularization in all degrees of limbal insufficiency, mainly in patients with a compromise of one quadrant.

Key words: limbal stem cell deficiency, Conjunctival-Limbal Autografting, persistent epithelial defect, corneal neovascularization, CLAU.

1. Introducción

El limbo esclerocorneal es una zona de transición entre la esclera y la córnea, tiene especial importancia porque es el lugar de reservorio de células madre limbares. Cuando las células madre limbares se encuentran en estado disfuncional (deficiencia limbar), ocurre un crecimiento del epitelio conjuntival hacia el limbo y la córnea, vascularización corneal, inflamación crónica, pobre integridad epitelial con erosión recurrente, úlceras corneales persistentes y destrucción de la membrana basal epitelial (1); en la actualidad, en el caso de enfermedad unilateral, el procedimiento de elección es el trasplante de autoinjerto conjuntivo-limbar, que consiste en la resección y trasplante de dos fragmentos tomados desde el limbo y la conjuntiva adyacente del ojo donante sano. (2).

Diferentes agresiones, tanto intrínsecas como extrínsecas, pueden precipitar la destrucción del delicado microambiente del nicho de las células madre en el limbo corneal, en ausencia de soporte estructural, la población de células madre limbares muere, y la córnea pierde su capacidad de regenerarse; esto conlleva a pérdida de la transparencia corneal y alteración de la integridad de la superficie ocular (3). Tras la destrucción sectorial del limbo, las células madre de las áreas limbares adyacentes intentan regenerarlo, sin embargo, con agresiones graves más extensas, la reepitelización corneal falla y el epitelio conjuntival se extiende a través del limbo, lo que conduce a la neovascularización corneal, defectos epiteliales persistentes e inflamación crónica. (3).

La evaluación clínica arroja pérdida de las empalizadas de Vogt, un epitelio corneal "en forma de espiral" o conjuntivalización franca, cicatrización y neovascularización en casos avanzados sumado a una mala adhesión del epitelio que provoca erosiones recurrentes y defectos epiteliales persistentes. Todo lo anterior mencionado se traduce sintomáticamente en disminución de la agudeza visual, ojo rojo, fotofobia y dolor (3). Su manejo es un reto, incluso para especialistas en córnea y segmento anterior.

2. Planteamiento del problema

La comunidad oftalmológica en general ha descrito que el síndrome de insuficiencia limbar es una patología de difícil diagnóstico y tratamiento. (4,5) El injerto de células madre limbares es un procedimiento quirúrgico que no se encuentra estandarizado como tratamiento de pacientes con síndrome de insuficiencia limbar. Si bien existen estudios previos que utilizan este procedimiento, ofrecen resultados muy variables y hay discusión entre múltiples autores en cuanto el uso de este tratamiento en dichos pacientes. Por tanto, se considera que hasta la fecha no hay información confiable sobre su efectividad pues en diferentes publicaciones varía. (5).

El paciente con síndrome de insuficiencia limbar es un paciente que se presenta con múltiples signos y síntomas oculares como lo son entre otras la inestabilidad de la superficie ocular y la disminución de la agudeza visual; generalmente es un paciente de difícil manejo oftalmológico (6). El injerto de células madre limbares es un procedimiento quirúrgico que no se encuentra estandarizado como tratamiento de pacientes con síndrome de insuficiencia limbar. (6).

Por otro lado, aunque es raro, existe un riesgo potencial de insuficiencia limbar iatrogénica para el ojo del donante si se elimina una gran cantidad de tejido. De esta forma se puede concluir que es un procedimiento que requiere de alta experticia o manos idóneas para llevarlo a cabo.

2.1 Pregunta de investigación

¿Cuáles son los resultados del manejo quirúrgico con Autoinjerto Conjuntivo - Limbar (CLAU) en el tratamiento de pacientes con Síndrome de insuficiencia limbar unilateral en la Unidad de Servicios en Salud Simón Bolívar de Bogotá, en un periodo consecutivo de diez años?

3. Justificación

Al demostrar la eficacia del injerto de células limbares en pacientes con insuficiencia limbar, con mejoría de parámetros como la agudeza visual y la claridad corneal, se podría realizar la socialización de este tratamiento entre la comunidad oftalmológica en general. De esta manera se demostraría beneficios para estos pacientes con mejores pronósticos visuales.

El manejo de pacientes con deficiencia de células madre limbares es considerado un desafío, dado que la claridad corneal no puede restaurarse simplemente con un trasplante corneal tradicional y su manejo depende del grado de afectación del limbo (sectorial versus total) y de la unilateralidad o bilateralidad de la enfermedad. (3).

La Unidad de servicios en salud USS Simón Bolívar de Bogotá, es un centro de remisión de oftalmología y cuenta con el servicio de córnea y segmento anterior con atención de patologías de alta complejidad en esta supraespecialidad y un alto número de cirugías de trasplante corneal, además de la atención de pacientes con traumatismo ocular y quemaduras oculares.

El desarrollo de nuevos avances tecnológicos y sus aplicaciones en cirugía oftálmica como el cultivo de células madre in-vitro en bancos de tejidos y la ingeniería tisular son novedosas técnicas, que hacen parte del abanico de opciones terapéuticas para el tratamiento del síndrome de insuficiencia limbar. Sin embargo, la necesidad de infraestructura y personal adecuado, el alto costo y la dificultad para el acceso a estas tecnologías, son limitaciones para la mayoría de las instituciones de oftalmología en nuestro país.

Se pretende con este estudio demostrar beneficios para estos pacientes con buenos pronósticos visuales y socializar entre la comunidad oftalmológica en general el injerto de células madres limbares como tratamiento eficaz en el síndrome de insuficiencia limbar unilateral.

Por tal razón se pretende realizar una revisión de resultados quirúrgicos en pacientes tratados con injertos de limbo de la Unidad de servicios en salud USS Simón Bolívar y demostrar que el CLAU sigue siendo una técnica eficaz, de bajo costo y útil en la estabilización de la superficie ocular en pacientes con síndrome de insuficiencia limbar.

4. Marco teórico

4.1 Anatomía y fisiología del limbo corneal

La córnea forma parte de la superficie ocular anterior del ojo, es un tejido con características muy particulares que le confiere protección al globo ocular y las propiedades refractivas esenciales para la agudeza visual. La córnea está compuesta de cinco capas (figura 1). El epitelio corneal, que forma el 10% del grosor corneal total y cuyo papel es absorber nutrientes y oxígeno mientras protege el ojo. El epitelio corneal está compuesto por células basales, células alares y escamosas. La capa de Bowman es la zona acelular ubicada justo debajo de la membrana basal. El estroma, que comprende aproximadamente el 90% del grosor corneal total, es avascular y contiene glicosaminoglicanos y proteoglicanos, pero está compuesto principalmente de agua y fibras de colágenos intercalados con queratocitos y fibroblastos quiescentes. La membrana de Descemet, es la membrana basal del endotelio corneal que bombea el exceso de agua fuera del estroma, previniendo el edema corneal y manteniendo así la transparencia del estroma. (7)

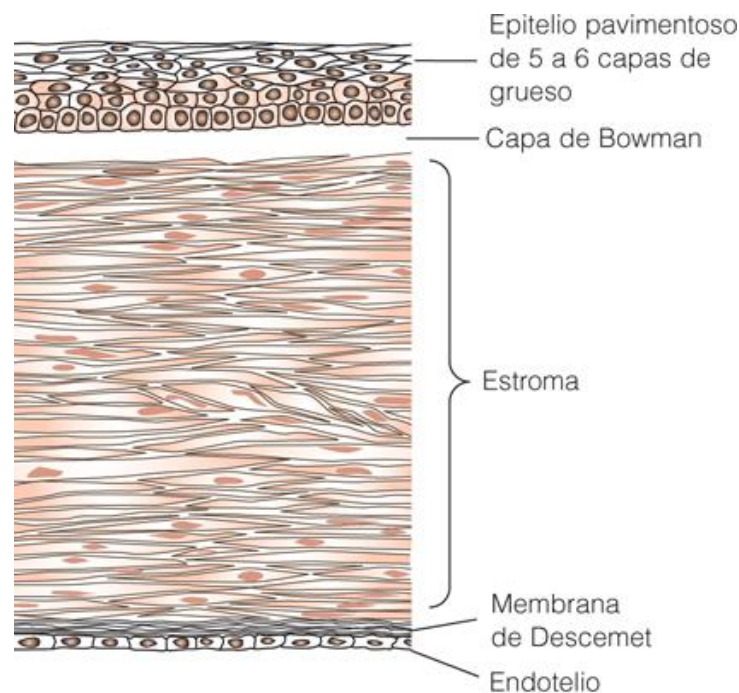
Debido a su morfología la córnea tiene una gran capacidad refractiva, actuando como un lente convergente con un poder de refracción en su cara anterior de aproximadamente 48,8 dioptrías y de 5,8 dioptrías en su superficie posterior (8).

La superficie ocular, se extiende por la zona interna de los párpados, los fórnix conjuntivales, la conjuntiva bulbar y la córnea. El epitelio corneal y el epitelio conjuntival desempeñan funciones similares, en relación con la protección frente a infecciones y manteniendo la alerta sensorial frente a traumas, sin embargo, son histológicamente y bioquímicamente diferentes

(6). El epitelio conjuntival es una membrana mucosa que debe mantenerse húmeda continuamente para evitar la desecación (9).

Figura 1. Histología de la córnea

(Tomada de: Paul Riordan-Eva, Emmett T. Cunningham Jr: Vaughan y Asbury. Oftalmología general, 18e: www.accessmedicina.com. Derechos reservados McGraw-Hill Education).



El epitelio corneal es un epitelio no queratinizado con múltiples capas; por el contrario, el epitelio conjuntival presenta menor número de capas, sus células se encuentran con menor presencia de desmosomas y hemidesmosomas, siendo una de sus características más peculiares la presencia de células caliciformes, productoras de mucina, ausentes en el epitelio corneal sano (10) Además, el epitelio corneal no sólo es una capa de protección de la córnea

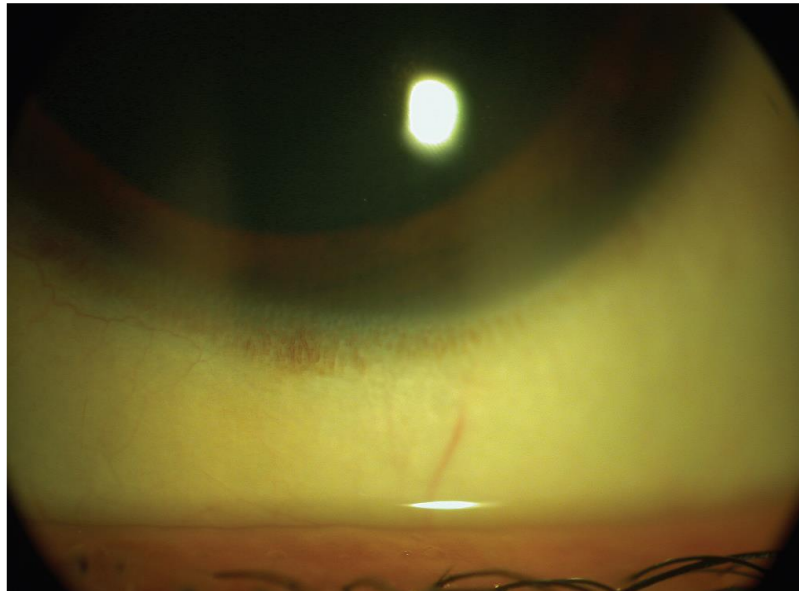
subyacente pues desempeña también un importante papel en el mantenimiento de la membrana basal y de la transparencia óptica del estroma. (10,11)

Los procesos de reparación epitelial son también peculiares en la córnea, en cuanto se trata de un tejido avascular. En los defectos epiteliales corneales, independientemente de su etiología, la curación inicial tiene lugar a partir de la migración de las células adyacentes, siendo característico también el movimiento epitelial centrípeto que puede ser observado en dichos procesos desde el limbo esclero-corneal hacia el centro de la córnea (7). Siendo reconocida la capacidad de autorregeneración del epitelio corneal, diferentes evidencias clínicas y experimentales (7,9,12,13) apoyan la existencia de las células madre (en inglés *stem cells*) que constituirían su reserva proliferativa; dichas células se encontrarían localizadas en las capas basales del limbo esclero-corneal y serían las responsables del reemplazamiento celular y de la regeneración tisular (14)

El limbo esclero-corneal, es una zona anatómica estrecha que constituye el margen entre la córnea, transparente, y la esclera, opaca. El limbo presenta una forma elíptica con el eje más largo en sentido horizontal. En esta zona se encuentran las empalizadas de Vogt (Figura 2), que son proyecciones anatómicas del epitelio corneal que adquieren esa forma descrita (9). En dichas estructuras, el epitelio limbar es diferente del epitelio de la conjuntiva bulbar, en cuanto que posee melanocitos, células de Langerhans y vasos sanguíneos subyacentes y carece de células caliciformes y de epitelio corneal (6,15).

Figura 2. *Empalizadas de Vogt.*

(Tomada de: Fernández A, Moreno J, Prósper F, García M, Echeveste J. Regeneration of the ocular surface: stem cells and reconstructive techniques. Anales del sistema sanitario de Navarra 2008 Jan;31(1):53).



De lo anterior se denota la importancia que desempeña la integridad anatómica del limbo esclero-corneal y el mantenimiento del reservorio de células madre para el normal funcionamiento de los procesos de regeneración epitelial corneal y el mantenimiento de la transparencia corneal y su importante función óptica. (16).

En ojos con grave alteración de la superficie epitelial corneal, y compromiso del limbo esclero-corneal, son las células epiteliales conjuntivales las responsables del proceso de reparación epitelial corneal derivando en una conjuntivalización del epitelio corneal, con la posterior pérdida de transparencia corneal secundaria que se acompaña de inflamación crónica, defectos epiteliales persistentes, cicatrización estromal y neovascularización. En estos casos, se hace necesaria la recuperación anatómica del limbo esclero-corneal, con objeto de

poblar la superficie corneal de células madre que retomarán la responsabilidad de la regeneración epitelial corneal, permitiendo recuperar la transparencia corneal y su función óptica; dicha recuperación anatómica del limbo esclero-corneal sólo es posible a través del trasplante de células madre bien a través de trasplantes de limbo, asociados o no a trasplantes de membrana amniótica, o, más recientemente, a través del trasplante células madre epiteliales cultivadas sobre diferentes soportes (17,18)

4.2 Definición y clasificación clínica de insuficiencia de limbo

El síndrome de insuficiencia limbar es una condición patológica que resulta de la disfunción y/o una cantidad insuficiente de células madre limbares. (4) El daño directo a las células madre limbares y/o la destrucción de su microambiente conduce a la deficiencia de células madre del limbo. Como resultado, la función de barrera del limbo se ve comprometida y el epitelio corneal se reemplaza con células epiteliales conjuntivales, que es el sello distintivo de la insuficiencia limbar (figura3) (4).

La deficiencia de células madre limbares puede ser primaria, relacionada con un microambiente estromal insuficiente para soportar la función de las células madre, como aniridia, eritroqueratodermia congénita, queratitis asociada con deficiencias endocrinas múltiples, queratopatía neurotrófica y limbitis crónica; o secundaria (más común) relacionada con factores externos que destruyen las células madre del limbo, como las lesiones químicas (más comunes) o térmicas, el síndrome de Stevens-Johnson, el penfigoide cicatricial ocular (OCP), crioterapia ocular, uso de lentes de contacto, infección extensa o múltiples cirugías oculares (19).

La deficiencia de células madre limbares también puede clasificarse como congénito o adquirido. La insuficiencia limbar idiopático también es una entidad clínica conocida cuando no se puede encontrar una causa etiológica (20). La insuficiencia limbar puede ser difusa (total) o sectorial (parcial). En el último caso, la conjuntivalización del epitelio corneal afecta solo una parte de la superficie corneal (19).

Figura 3. *Neovascularización corneal. Pacientes con insuficiencia limbar unilateral total, inflamación crónica, opacidad corneal, vascularización y conjuntivalización de la córnea.*

(Tomada de: Petra Schollmayer, Zala Lužnik. Conjunctival-limbal autograft in total unilateral limbal stem cell deficiency. Zdravniski Vestnik 2017 Jul 1,;86(7-8)).



En algunos pacientes, la deficiencia limbar puede ser subclínica inicialmente, y luego puede progresar a una etapa clínica evidente de insuficiencia limbar a medida que la población de células madre se reduce aún más, con el tiempo. (21).

Si las células madre conjuntivales también se agotan, lo cual es raro debido al área más grande que ocupan en los fórnices conjuntivales (22), la superficie ocular se recubre por epitelio totalmente queratinizado, que a veces se puede ver en la etapa final del penfigoide cicatricial ocular (OCP) o en el síndrome de Stevens-Johnson.

4.3 Epidemiología deficiencia de células madre limbares LSCD

Debido a las diversas causas etiológicas es difícil estimar la incidencia de la deficiencia de células madre limbares (LSCD), se encuentran reportes de datos para el reino unido con una estimación aproximada de 240 casos por año (23).

Entre las causas más comúnmente reportadas están las quemaduras químicas y térmicas (75%) seguidas de enfermedades inflamatorias de la superficie ocular (7.8%) como el síndrome de Stevens Johnson y el penfigoide cicatricial ocular.

Samantha Bobba y colaboradores en el año 2017 concluyeron que entre las causas más comunes se encontraban el uso excesivo de lentes de contacto con una frecuencia de presentación de 21%, conjuntivitis cicatrizante (21%) y lesión química / térmica (14%). (23).

Se estima que hay 125 millones de usuarios de lentes de contacto en todo el mundo, con 37 millones de sujetos en los Estados Unidos. Se estima que el 2.4-5% de los usuarios de lentes de contacto desarrollan signos de LSCD y el 15% de los casos de LSCD se atribuyen al uso de lentes de contacto. Esto puede ser una subestimación, ya que los casos leves a menudo son asintomáticos (24).

Además, existe una correlación positiva entre LSCD y la duración del uso del lente de contacto. Aunque la duración media del uso de CL asociada con LSCD es de 14.2-17.6 años y 12.5-16.25 horas por día, se ha informado que los pacientes desarrollan LSCD después de tan solo 6 a 12 meses de uso del lente de contacto. (24).

4.4 Historia de células madre

Thoft fue el primero en describir el primer trasplante conjuntival en 1977 y la queratoplastia en 1984. El Uso del trasplante autólogo de tejido limbar fue descrito primero por Strampeli (1960) y luego por Barraquer (1964). (25)

Actualmente, el autoinjerto conjuntivo limbar o limboconjuntival es ampliamente aceptado para el tratamiento de una deficiencia limbar sectorial o total, unilateral. Kenyon y Tseng fueron los primeros en publicar sus resultados en 21 pacientes. (25).

Esta modificación del trasplante conjuntival de Thoft incluía extender los injertos de conjuntiva bulbar en 0,5 mm en córnea clara y, por tanto, obtener células limbares. (25).

Los primeros enfoques para tratar el LSCD unilateral se basaron en el trasplante directo de tejido limbar del donante del ojo asociado al ojo afectado. El autoinjerto limbar conjuntival (CLAU, por sus siglas en inglés) generalmente implicaba tomar dos pedazos de tejido limbar del ojo donante, cada uno extendiéndose hasta tres horas del reloj. (18)

El siguiente avance en la terapia fue el advenimiento del trasplante epitelial limbar cultivado ex vivo (CLET), que redujo la cantidad de tejido limbar del donante requerido y minimizó el riesgo potencial de LSCD iatrogénico en el sitio donante. (18).

Hace tres años, se describió una nueva técnica quirúrgica, afirmaba combinar las ventajas de CLAU y CLET, mientras elimina los principales inconvenientes de ambas técnicas

anteriores. (18). En el trasplante epitelial limbar simple (SLET), una pequeña porción de tejido limbar del donante se corta en múltiples piezas y se coloca en la superficie del receptor, utilizando una membrana amniótica humana (hAM) para apoyar la expansión in vivo de las células epiteliales.

Es un procedimiento de una sola etapa, requiere un mínimo de tejido limbar de donante y no requiere una costosa configuración de laboratorio para el cultivo de células ex-vivo. (25)

En la actualidad existen otros métodos de cultivo de células madre limbares ex-vivo en membrana amniótica y otros medios para transferir células (lentes de contacto y soportes de fibrina y basados en colágeno). (25).

4.5 Tratamiento de insuficiencia del limbo.

Han sido múltiples las opciones terapéuticas en pacientes con esta patología a lo largo de los años. Ya que en el síndrome de insuficiencia limbar existe deficiencia de las células madre limbares o una disfunción de éstas por las alteraciones del microambiente que las rodea, el tratamiento debe ir encaminado a repoblar el limbo y preservar la integridad esclero-corneal asegurando su reconstrucción anatómica y funcional y regeneración epitelial corneal (26). Los siguientes son algunos de los principales recursos y tratamientos utilizados hasta el presente para el manejo de la insuficiencia limbar:

- Lágrimas artificiales: suelen mejorar sintomáticamente las molestias derivadas de la sequedad ocular que acompaña a esta patología, sin embargo, no tiene ningún efecto sobre la actividad de las células madre limbares.
- Suero autólogo: contribuye a mejorar el microambiente y facilita los distintos mecanismos implicados en la renovación y mantenimiento celular epitelial por sus

numerosos factores activos, tales como el factor de crecimiento epitelial, la fibronectina, la vitamina A, el factor transformador de crecimiento de fibroblastos, las antiproteasas, las anticlagenasas, etc. (27).

- Trasplante de membrana amniótica: la membrana amniótica es una membrana colágena única derivada de la capa más interna de las membranas fetales. Consiste en una capa epitelial con su membrana basal gruesa y un estroma avascular. La composición de la membrana amniótica contiene colágeno de los tipos IV, V y VII, así como fibronectina, lamininas, proteoglicanos y glicosaminoglicanos. Además, contiene varios factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento transformante beta y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (28). La membrana amniótica parece ser un tejido inmune privilegiado, ya que no expresa el antígeno leucocitario humano (HLA). La primera indicación ocular de la membrana amniótica fue propuesta por de Rotth en 1940 (29). Desde entonces, la deficiencia de células madre limbares constituye hoy en día una indicación importante para el trasplante de membrana amniótica. Sin embargo, según la técnica quirúrgica, el trasplante de membrana amniótica se puede realizar sola o en combinación con diferentes tipos de trasplantes de tejidos (CLAU, Ir-CLAL y KLAL), sirviendo como portador celular (CLET y COMET) o incluso creando un ecosistema para permitir la expansión in vivo de células madre limbares epiteliales (SLET y allo-SLET). (30).
- Trasplante de tejido limbar: su principal indicación es cuando existe conjuntivalización del epitelio corneal. Se ha demostrado que la regeneración epitelial inducida por el trasplante de tejido limbar mejora los procesos de reparación estromal,

facilitando la regresión de la opacidad y una mejor recuperación de la transparencia corneal. (31).

Para el trasplante de tejido limbar se han considerado las siguientes opciones:

1. Auto-injerto de limbo. Consiste en la transferencia de tejido limbar al ojo con insuficiencia limbar desde el mismo ojo o desde el ojo contralateral no lesionado o menos lesionado. Las heridas provocadas por la toma del tejido donante curan rápidamente y no se observan cambios refractivos, inflamaciones crónicas ni defectos epiteliales persistentes, durante el postoperatorio. No se requiere de terapia inmunosupresora (26).
2. Injerto alogénico de tejido limbar. Se utiliza cuando la insuficiencia limbar es bilateral o cuando, por cualquier circunstancia no se considera prudente obtener tejido del ojo contralateral. El injerto se obtiene de un donante, idealmente un familiar con compatibilidad de grupo sanguíneo. Siempre es necesario un tratamiento inmunosupresor sistémico (26)

4.6 Técnica quirúrgica del Autoinjerto Conjuntivo-Limbar:

La técnica quirúrgica del CLAU ya se ha descrito anteriormente (31,32) El procedimiento se inicia con una peritomía de conjuntiva más la aplicación de un injerto libre de conjuntiva y limbo con queratocitos entre 30° y 60°, del ojo donante contralateral sano. Se colocan suturas limbares de anclaje y sutura continua con Nylon 9-0. Se prefiere la colocación de un lente de contacto blando durante una semana y se deja tratamiento ambulatorio tópico con corticoide, antibiótico y lubricantes. El retiro de suturas se realiza a los 10 días (31)

4.7 Estado del arte

Se realizó una revisión de la literatura a través de la búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed (MEDLINE) y Web of Science, utilizando una estrategia de búsqueda con términos medical subject headings (MeSH) y operadores booleanos AND y OR, con la siguiente estructura: (Transplantation Autologous OR Conjuntiva) AND (Stem Cells OR Epithelium Corneal). Se utilizaron filtros de limitación por año (2 años), artículos de investigación y de acceso abierto; se encontraron 330 títulos en Web of Science. Con la estrategia de búsqueda (Transplantation Autologous OR Conjuntiva) AND (Stem Cells OR Epithelium Corneal) AND Limbus Corneae y filtros de limitación por año (5 años), estudios en humanos y artículos de texto completo; se encontraron 79 títulos en PubMed; con fecha de consulta en marzo de 2019.

Uno de los primeros informes sobre el manejo de la enfermedad de la superficie ocular fue en 1964 por el doctor José Barraquer en el primer Congreso Mundial de Córnea (33) describió el "epitelio limbar conjuntivocorneal extraído del otro ojo" para el tratamiento de las "quemaduras superficiales" de un ojo. En una publicación realizada en 1971 por los doctores M. Davanger y A. Evensen proponen el concepto que el epitelio corneal tiene una considerable capacidad de regeneración gracias a la migración de las células madres desde la región limbar hacia el centro de la córnea, estas tienen un papel fundamental en la cicatrización de los defectos corneales (34).

Posteriormente Thoft en 1984 publicó la keratoepitelioplastia, técnica modificada en 1990 (35) el cual fue el primer procedimiento de aloinjerto para tratar la enfermedad de la superficie ocular grave. Esta técnica utilizó córneas de cadáveres y por lo tanto, podría tratar la deficiencia bilateral de células madre del limbo (36).

Kenyon y Tseng en 1989 (37) usaron tejido conjuntival y limbar sano del ojo contralateral para el manejo de la insuficiencia limbar unilateral, y denominaron esta técnica “trasplante de autoinjerto limbal” la cual sigue siendo hoy en día el tratamiento de elección para la enfermedad unilateral grave. Tsai y Tsengin en 1994 (38), acuñaron el término aloinjerto queratolimbar (KLAL, por sus siglas en inglés) al procedimiento que utiliza tejido limbar de donantes fallecidos. Kenyon y Repoza publicaron el primer aloinjerto conjuntivo limbar que utilizó un pariente vivo como donante de las células de la superficie ocular (37).

En la actualidad, la tasa de éxito reportada con las técnicas convencionales de trasplante de células madre de la superficie ocular, son significativas. Holland y colaboradores demostraron resultados a largo plazo en 258 ojos sometidos a trasplante de células madre limbares (39), con un seguimiento medio de 4 años. 125 ojos presentaban enfermedad conjuntival grave además de síndrome de insuficiencia limbar. La tasa de éxito global determinada por la estabilidad de la superficie ocular fue del 72%.

En otro estudio, Movahedan y colaboradores evaluaron el resultado a largo plazo del trasplante de superficie ocular en pacientes con síndrome de insuficiencia limbar total (en 360 grados) con un seguimiento mínimo de 5 años (40). La estabilidad de la superficie ocular se logró en el 73% de los pacientes. La mejora de 2 o más líneas de agudeza visual se observó en el 62% de los pacientes. El rechazo fue la causa más común de falla de la superficie ocular que se presentó en el 62% de todas las fallas. El cumplimiento en los controles postoperatorios y la adherencia a los medicamentos fueron los factores más críticos en estos pacientes para una prolongada supervivencia del trasplante de superficie ocular (40).

Recientemente, Sangwan y colaboradores (41) describieron el trasplante epitelial limbal simple (SLET). En esta técnica, el tejido limbar donante se corta en pequeños pedazos y se distribuye uniformemente en la superficie ocular del ojo receptor junto con pegante tisular o debajo de un injerto de membrana amniótica.

El CLET es el método ex vivo de trasplante de limbo más utilizado. varios estudios han reportado los resultados del CLET desde su descripción por Tsai y Schwab en el año 2000 (42). Este procedimiento consiste en recolectar células madre epiteliales de una fuente que puede ser el ojo contralateral del paciente, un familiar del paciente o una córnea de un donante fallecido, cultivar las células in vitro y trasplantarlas a una córnea enferma.

El objetivo final de la OSST es tener un tejido que no sea alogénico y, por lo tanto, elimine el rechazo, la causa principal del fracaso de estos procedimientos.

Se han logrado avances significativos en las últimas décadas para tratar a los pacientes con insuficiencia limbar; aunque las tasas de fracaso siguen siendo altas tanto para los procedimientos estándar como para las técnicas de trasplante epitelial ex vivo.

Las células madre embrionarias humanas (hESCs) son células indiferenciadas derivadas del blastocisto, que poseen la capacidad de diferenciarse en cualquier linaje celular, de proliferar indefinidamente y de persistir en un estado no diferenciado. sin embargo, estos tratamientos no tienen en cuenta las consideraciones éticas actuales.

En 2007, se logró reprogramar células somáticas humanas a un estado similar a hESC mediante la introducción de factores de transcripción específicos (43); estas células reprogramadas, que se han denominado iPSC (inducción de células madre pluripotenciales), pueden permitir una terapia ventajosa y personalizada utilizando las propias células del

paciente. También se eliminan las complicaciones inmunológicas que pueden ocurrir después de la terapia alogénica con células madre. Las iPSC son, por lo tanto, una fuente prometedora para la terapia con células madre.

La investigación actual está encaminada hacia nuevas técnicas de cultivo celular y de ingeniería tisular como próximos avances para mejorar los resultados en estos pacientes más desafiantes.

La renovación del epitelio corneal es el resultado de las células madre ubicadas en la capa basal del epitelio que se encuentra en el limbo corneoescleral.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Describir los resultados del autoinjerto conjuntivo-limbar en pacientes con síndrome de insuficiencia limbar unilateral en la Unidad de servicios en salud USS Simón Bolívar de Bogotá, en un periodo de diez años consecutivos.

5.2 Objetivos específicos

- Caracterización de la población en estudio, sociodemográficamente y clínicamente.
- Describir características clínicas de los pacientes llevados a injerto de limbo, antecedentes de procedimientos anteriores y hallazgos en imágenes.
- Determinar la evolución de parámetros como la vascularización corneal y el grado de epitelización mediante tinción, al mes y seis meses después del procedimiento.

6. Metodología

6.1 Diseño del estudio

Estudio descriptivo de una cohorte retrospectiva.

6.2 Planteamiento de hipótesis

No aplica por la naturaleza descriptiva del estudio.

6.3 Población y muestreo

Universo: pacientes de cualquier edad con diagnóstico de insuficiencia limbar unilateral secundaria con indicación de peritomía más injerto de limbo autólogo

Población accesible: pacientes con diagnóstico de insuficiencia limbar unilateral secundaria y a quienes se les haya realizado peritomía más injerto de limbo autólogo en la Unidad de servicios en salud USS Simón Bolívar de Bogotá.

Población objeto: pacientes de cualquier edad con diagnóstico de insuficiencia limbar unilateral secundaria y a quienes se les haya realizado peritomía más injerto de limbo autólogo, que asistieran a urgencias o consulta externa de oftalmología de la Unidad de servicios en salud USS Simón Bolívar de Bogotá entre los años 2006 a 2017.

Tipo de muestreo: Consecutivo secuencial

Cálculo de la muestra: Por la naturaleza del estudio no se requiere un cálculo estadístico de la muestra.

6.4 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier edad y sexo con diagnóstico de síndrome de insuficiencia limbar unilateral con indicación de peritomía más injerto de limbo autólogo como tratamiento quirúrgico.
- Pacientes atendidos en el Unidad de servicios en salud USS Simón Bolívar de Bogotá entre los años 2006 a 2017.
- Registro de historia clínica completo.

Criterios de exclusión

- Pacientes a quienes se haya utilizado una o más técnicas quirúrgicas adicionales y/o combinadas.
- Compromiso limbar bilateral.

6.5 Fuentes de recolección de datos

Se revisaron las historias clínicas de pacientes de cualquier edad con diagnóstico de insuficiencia limbar unilateral secundaria y a quienes se les haya realizado peritomía más injerto de limbo autólogo, que asistan a urgencias o consulta externa de oftalmología en la Unidad de servicios en salud USS Simón Bolívar de Bogotá entre los años 2006 a 2017. Se analizarán la vascularización y epitelización corneal previo al trasplante, al mes y seis meses postoperatorio.

Previo autorización del comité de ética de investigación del Hospital Simón Bolívar, se revisaron las historias clínicas de los pacientes. La lista de pacientes se obtuvo de la base de datos de la Unidad de servicios en salud USS Simón Bolívar de Bogotá.

Se completó un formulario para este fin. (Ver anexo 1).

Una vez se obtuvo la muestra completa y se hubieran llenado los formularios, la información fue llevada a una base de datos en Excel para su respectiva tabulación, validación y análisis.

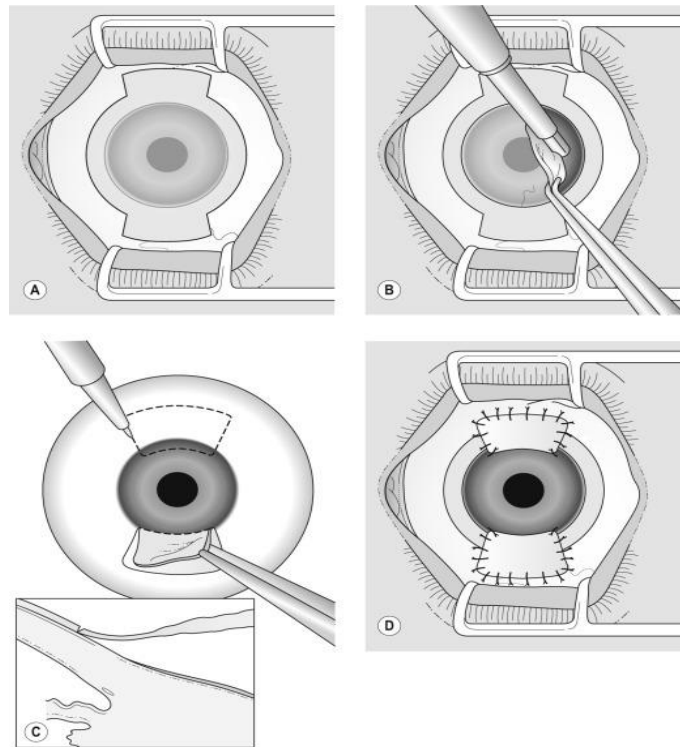
La técnica quirúrgica se resume a continuación:

- Donante: ojo contralateral sano.
- Injerto libre de conjuntiva con limbo sólo o limbo con queratocitos entre 30° y 60° sin esclera.
- Suturas limbares de anclaje y sutura continua Nylon 9-0.
- Lente de contacto blando durante una semana.
- Tratamiento en el postoperatorio con corticoide, antibiótico y lubricantes frecuentes.
- Retiro de suturas a los 10 días.

(Ver figura 5)

Figura 5. Técnica quirúrgica en CLAU

(Fuente: Tomado de: Cornea. Holland, Edward J.; Schwartz, Gary S.; Daya, Sheraz M.; Djalilian, Ali R.; Chan, Clara C.. Publicado January 1, 2017. Páginas 1681-1698. © 2017).



A. Preparación del ojo del receptor. Se realiza una peritomía limbar de 360° con la eliminación de 2–3 mm de conjuntiva bulbar y resección adicional en los meridianos de las 12 y las 6. B. El epitelio corneal anormal y el pannus fibrovascular se eliminan mediante disección superficial utilizando las técnicas necesarias. C. Recolección del tejido donante. Las dimensiones conjuntivales de los injertos se marcan previamente. Recuadro: la disección del limbo se lleva hasta córnea periférica más allá de las arcadas vasculares. La recolección comienza con la porción conjuntival bulbar y continúa en sentido anterior. D. Los injertos limbares conjuntivales se transfieren a sus posiciones anatómicas correspondientes en el ojo receptor y se suturan con puntos separados de nylon 10/0.

8.5 Variables

Tabla 1. Matriz de variables

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Duración de existencia de un individuo medida en unidades de tiempo	Último año cumplido.	Cuantitativa discreta: por años
Sexo	Sexo con el que se identifica un individuo	- Masculino. - Femenino	Cualitativa nominal
Procedencia	Lugar de procedencia del individuo	Ciudad o municipio	Cualitativa nominal
Lateralidad	Indica que ojo es el incluido en el estudio	Derecho - izquierdo Derecho: OD Izquierdo: OI	Cualitativa nominal
Patología o diagnóstico previo	Enfermedad ocular previa que llevo a la insuficiencia limbar Diagnósticos de patologías oftalmológicas	NESO corneal, toxicidad por mitomicina, Pterigio reproducido, queratitis seca severa, rechazo a injerto previo, secuelas quemadura	Cualitativa nominal

				química, secuelas queratitis infecciosa, secuelas trauma ocular	
Grado de insuficiencia limbar	de	Clasificación de la afectación de la insuficiencia limbar	de la	1 cuadrante 2 cuadrantes 3 cuadrantes 4 cuadrantes	Cualitativa nominal
Antecedente de recubrimiento conjuntival	de	Antecedente quirúrgico de recubrimiento conjuntival previo al procedimiento de injerto de limbo		Si No	Cualitativa nominal
Antecedente de membrana amniótica		Antecedente quirúrgico de uso de membrana amniótica previo al procedimiento de injerto de limbo		Si No	Cualitativa nominal
Antecedente QPP	de	Antecedente quirúrgico de trasplante de córnea (queratoplastia penetrante) previo al		Si No	Cualitativa nominal

		procedimiento de injerto de limbo		
Antecedente de injerto de limbo	de	Antecedente quirúrgico de injerto de limbo previo	Si No	Cualitativa nominal
Claridad pre operatoria	corneal	Clasificación del grado de transparencia corneal previo a la cirugía de injerto limbar Medido de 0 a 4 donde 0: cornea clara (transparente) y 4: cornea opaca	0/4 1/4 2/4 3/4 4/4	Cualitativa ordinal
Defecto pre operatorio	epitelial	Presencia o no de defecto epitelial corneal visto con tinción de fluoresceína, previo a la cirugía de injerto limbar	Si No	Cualitativa nominal
Vascularización		Presencia de neovasos en córnea	1 2 3 4	Cualitativa ordinal
Claridad	corneal	Clasificación del grado	0/4	Cualitativa ordinal

post operatoria al	de transparencia corneal	1/4	
primer mes y a los	posterior a la	2/4	
6 meses	realización de la cirugía	3/4	
	Medido de 0 a 4 donde	4/4	
	0: cornea clara (transparente) y 4: cornea opaca		
Defecto epitelial	Presencia o no de	SI	Cualitativa nominal
post operatoria al	defecto epitelial corneal	NO	
primer mes y a los	visto con tinción de		
6 meses	fluoresceína, posterior a la realización de la cirugía Expresado como SI: si presenta defecto epitelial. NO: si no presenta defecto		
Resultados con	Se considera	Tratamiento efectivo	Cualitativa nominal
manejo CLAU	tratamiento efectivo si no existe rechazo y mejora la patología de base	Tratamiento no efectivo	
Efectos secundarios	Resultados secundarios	Ninguno	Cualitativa nominal
o complicaciones	no deseados, no	Rechazo del injerto	

		esperados	o	Infecciones	
		complicaciones de la cirugía			
Seguimiento a 1 mes	1	Resultados posoperatorios al mes		Control del individuo al primer mes de cirugía	Cualitativa nominal
Seguimiento a 6 meses	6	Resultados posoperatorios a los 6 meses		Control del individuo a los 6 meses de cirugía	Cualitativa nominal

7.6 Control de sesgos

La recolección de los datos se hizo posterior a obtener la aprobación por parte de la institución, en un formato diseñado para tal fin y realizados únicamente por el autor principal (ver anexo 1).

El sesgo de selección de los pacientes fue controlado al incluir la totalidad de los pacientes que cumplieran criterios de inclusión en el estudio. Con respecto al sesgo del observador, este fue controlado al tener todos los pacientes valorados por el mismo especialista, quien además es una persona idónea en el tema (Dr Carlos Blanco) junto con el residente

7. Plan de análisis

Posterior a la recolección de datos en Excel, y asegurando que no hay datos duplicados, y/o repetidos, se procedió a realizar el análisis correspondiente. Se hizo un análisis de todas y cada una de las variables según su naturaleza. Para las variables cualitativas se presentan en términos de frecuencias, números absolutos y proporciones. Las variables cuantitativas en medidas de tendencia central y asumiendo normalidad de la población se presentaron los resultados en promedios, desviación estándar y valores mínimos y máximo.

Se presentan tablas de contingencia para evaluar la asociación en la efectividad del tratamiento a los 6 meses después del procedimiento con pruebas de chi cuadrado (para dos variables cualitativas) con su respectiva significancia estadística p menor a 0.05

Se considerará el tratamiento efectivo si mejora clínicamente la vascularización corneal, el defecto epitelial persistente, si el paciente mejora la agudeza visual y si no ocurre rechazo del injerto.

Se presentan tablas de contingencia para evaluar la asociación en la efectividad del tratamiento a los 6 meses después del procedimiento con pruebas de chi cuadrado (para dos variables cualitativas) con su respectiva significancia estadística p menor a 0.05

8. Consideraciones éticas

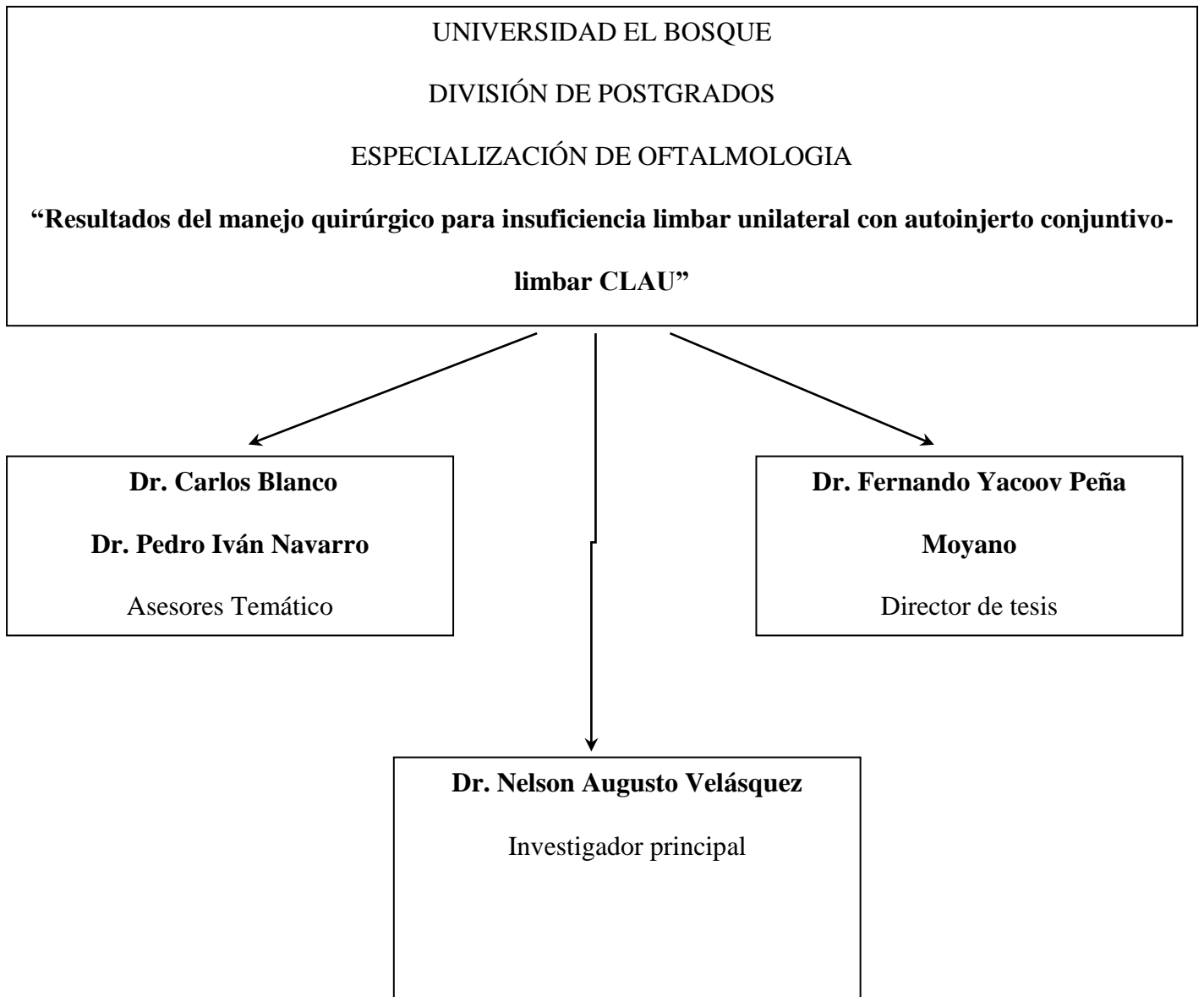
Los investigadores declaran que están familiarizados con las normas para investigación en seres humanos basados en el Código de Núremberg, el reporte Belmont y la Declaración de Helsinki.

De acuerdo a la Resolución 8430 para investigación en seres humanos en Colombia, esta es una investigación sin riesgo, por lo tanto, NO requiere consentimiento informado.

El anteproyecto fue presentado al Comité de Ética del Unidad de servicios en salud USS Simón Bolívar de Bogotá, para su respectiva aprobación. Se anexa respuesta de aprobación (ver anexo 3).

Se mantuvo la confidencialidad de los datos, no se manejarán nombres sino códigos o iniciales en los pacientes.

9. Organigrama



10. Cronograma

Tabla 2. Cronograma

	Actividad	Años (trimestres)											
		2017		2018				2019				2020	
		1	2	1	2	3	4	1	2	3	4	1	
Fase 1. Concepción	Revisión bibliográfica de la literatura y concepción de la idea preliminar de investigación												
	Planteamiento de la pregunta y los objetivos												
	Preparación del anteproyecto												
	Ajustes según sugerencias de asesores y aprobación												
Fase 2. Planificación	Presentación ante comité de ética e investigación												
	Redacción de marco teórico, selección del diseño de estudio, población y												

	muestra, variables y plan de análisis												
	Aprobación por parte de tutores												
	Presentación poster en Congreso												
Fase 3. Implementación	Recolección de datos												
Fase 4. Análisis	Análisis de los datos												
	Interpretación de resultados												
	Redacción de discusión, conclusiones,												
Fase 5. Comunicación	Preparación manuscrito de tesis												
	Presentación de trabajo final y sustentación ante pares en la Universidad												
	Inicio de trámites para publicación												

11. Factibilidad y presupuesto

Para el desarrollo de la investigación se tiene en cuenta el gasto de papelería, fotocopias y en transporte que correspondería a un gasto aproximado de \$300.000, valor que ya se tiene dentro del presupuesto.

Tabla 3. Presupuesto

Concepto	Valor
Personal	No financiable
Computador	3.000.000
Software	300.000
Compra de Artículos (material Bibliográfico)	200.000
Papelería	400.000
Fotocopias	100.000
Transporte	800.000
Recurso Humano	2.500.000
Total	7.300.000

Los costos de esta investigación serán asumidos por los investigadores.

Se cuenta con los recursos tecnológicos para la realización de la investigación y disposición para obtener la totalidad de la muestra requerida de las historias clínicas del Unidad de servicios en salud USS Simón Bolívar de Bogotá, así como también de suficiente tiempo para la obtención de resultados.

12. Resultados

Entre 2006 y 2017 se atendieron 65 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de insuficiencia limbar unilateral secundaria a quienes se les realizó procedimiento quirúrgico de peritomía más injerto de limbo.

Se seleccionaron 33 ojos que cumplieron los criterios de inclusión, se realizó un seguimiento por 6 meses.

Se excluyeron 32 ojos que no cumplieron criterios de inclusión, por realización de una o más técnicas quirúrgicas adicionales y/o combinadas como por ejemplo cirugía de injerto de limbo combinada con injerto de membrana amniótica o realización de queratoplastia penetrante poco tiempo después de realizar el injerto de limbo. También se excluyeron pacientes con insuficiencia limbar bilateral y a quienes se les haya realizado injerto alogénico de tejido limbar (donante compatible con o sin parentesco del paciente).

En cuanto a las características sociodemográficas de los pacientes (tabla 4), la edad promedio fue de 58,3 (DE= 16,6 años, Rango= 14 - 87) (edad mínima 14 años, edad máxima 87 años).

En la muestra de pacientes estudiada, la deficiencia limbar unilateral se encontró con más frecuencia en hombres (21; 63.6%) que en mujeres (12; 36.4%) así como se encontró mayor frecuencia en el ojo izquierdo (20, 60.6%) que en el ojo derecho (13, 39.4%).

Tabla 4. *Características sociodemográficas y clínicas (n=33)*

Variable	Valor	Porcentaje %
Edad		
Media	58.3	
Desviación estándar	16.6 años	
Rango	14-87	
Sexo		
Femenino	12	36.4%
Masculino	21	63.6%
Procedencia		
Bogotá	22	66.6%
Cundinamarca (Sibaté, Medina, Nariño)	6	18.1%
Boyacá	2	6.0%
Magdalena	1	3.0%
Antioquia	1	3.0%
Putumayo	1	3.0%
Ojo comprometido		
Izquierdo	20	60.6%
Derecho	13	39.4%

Las principales causas de insuficiencia limbar unilateral en este estudio fueron el Pterigio reproducido (7, 21.2%), la neoplasia escamosa de la superficie ocular (NESO) (6, 18.2%) y las

secuelas de queratitis infecciosa (6, 18.2%), seguidos por las secuelas de quemadura química (5, 15.2%), las secuelas de trauma ocular (4, 12.1%) y toxicidad por Mitomicina C secundaria al tratamiento de un NESO (3, 9.1%), como lo muestra la tabla 5.

Tabla 5. *Diagnóstico previo asociado a la insuficiencia limbar unilateral.*

Variable	n	Porcentaje %
Pterigio	7	21.2%
NIC corneal	6	18.2%
Secuelas de queratitis infecciosa	6	18.2%
Secuelas de quemadura química	5	15.2%
Secuelas de trauma ocular	4	12.1%
NIC córnea + toxicidad por mitomicina	3	9.1%
Queratitis seca severa	1	3.0%
Rechazo a injerto previo	1	3.0%

También se relacionó por medio de una tabla cruzada, la patología o el diagnóstico previo con el género, destacando la mayor frecuencia de secuelas de queratitis infecciosa y las secuelas de trauma ocular en pacientes de sexo masculino, a la vez de una ligera mayor frecuencia de las secuelas de quemadura química en mujeres (tabla 5).

Se presentó mayor frecuencia de secuelas de queratitis infecciosa y secuelas de trauma ocular en hombres. Mayor frecuencia de secuelas de quemadura química en mujeres. (ver tabla 6)

Tabla 6. Relación de patología o diagnóstico previo por género (n=33)

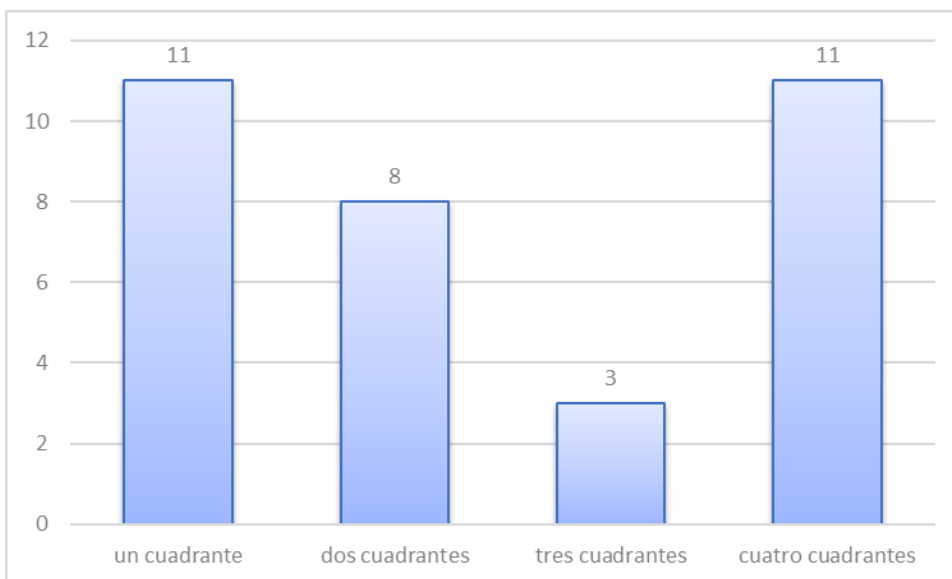
	NESO	NESO + toxicidad mitomicin a	Pterigio reproducid o	Queratiti s seca severa	Rechaz o de injerto previo	Secuelas de quemadur a química	Secuelas de queratit is infeccios a	Secuela s detraum a ocular	Total
F	2	2	3	1	0	3	1	0	12
M	4	1	4	0	1	2	5	4	21
Tota	6	3	7	1	1	5	6	4	33
l	(18.2%	(9.1%)	(21.2%)	(3.0%)	(3.0%)	(15.2%)	(18.2%)	(12.1%)	(100.0%
)))))))))

Al momento del tratamiento con el autoinjerto conjuntivo-limbar (CLAU) se encontró que 9 (27.3%) pacientes tenían antecedente de recubrimiento conjuntival y 1 (3.0%) paciente tenía antecedente de injerto de membrana amniótica como medida de tratamiento previa para la insuficiencia limbar, sin mejoría clínica. Cabe destacar que, en el presente estudio, el autoinjerto conjuntivo-limbar se realizó como técnica quirúrgica aislada, no se combinó con otras técnicas de regeneración de la superficie ocular como el injerto de membrana amniótica o el recubrimiento conjuntival. A 17 (51.5%) pacientes se les realizó resección de NIC + injerto de limbo, a 16 (48.4%) pacientes se les realizó peritomía + injerto de limbo.

Algún grado de defecto epitelial corneal se encontró en 5 (15.2%) pacientes desde el momento del ingreso. En el control del primer mes post operatorio se encontró mejoría de todos los casos (100%) de defecto epitelial corneal persistiendo esta mejoría a los 6 meses de seguimiento clínico.

La vascularización corneal fue el mejor parámetro de evaluación de la efectividad del procedimiento quirúrgico como tratamiento. El grado de insuficiencia limbar de los pacientes incluidos en el estudio, se clasificó según los cuadrantes de vascularización corneal encontrado durante el examen clínico, así: 1 cuadrante, 11 (33.3%) pacientes; 2 cuadrantes, 8 (24.2%) pacientes; 3 cuadrantes, 3 (9.1%) pacientes y 4 cuadrantes (es decir, compromiso 360 grados) 11 (33.3%) pacientes, tal como se muestra en la figura 7.

Figura 6. Clasificación de la severidad de la enfermedad en la población según el grado de insuficiencia limbar (n=33)



Once pacientes tenían compromiso de un cuadrante, ocho pacientes con compromiso de 2 cuadrantes, 3 pacientes con compromiso de 3 cuadrantes y 11 pacientes con compromiso de cuatro cuadrantes (360 grados).

Para evaluar el efecto del injerto de limbo sobre la vascularización corneal, se hizo una tabla cruzada comparando la vascularización previa a cirugía y la vascularización al mes y 6 meses después de cirugía (Ver tabla 7).

Tabla 7. *Vascularización pre y post 1 mes*

		Vascularización 1 mes						
		Cuadrante	Número	0	1	2	3	4
		pre	de	cuadrantes	cuadrante	cuadrantes	cuadrantes	cuadrantes
		pacientes						
Vascularización	1	11	6	5	0	0	0	
	2	8	0	1	7	0	0	
	3	3	0	0	1	2	0	
	4	11	0	0	2	5	4	
Total	33	6	6	10	7	4		

P:0.000 Chi cuadrado
pearson

A los 6 meses se encontró una mejoría de la vascularización corneal y la epitelización en todos los pacientes con compromiso de un solo cuadrante de insuficiencia limbar (test chi2 $p=0,014$). (ver tabla 8)

Tabla 8. *Vascularización pre y post 6 meses*

		Vascularización 6 meses						
		Cuadrante	Número	0	1	2	3	4
		pre	de	cuadrantes	cuadrante	cuadrantes	cuadrantes	cuadrantes
		pacientes						
Vascularización pre	1	11	11	0	0	0	0	0
	2	8	2	2	4	0	0	
	3	3	0	0	1	2	0	
	4	11	2	2	2	3	2	
Total	33	6	6	10	7	4		
								P:0.001 Chi cuadrado
								pearson

En el control post operatorio del primer mes se evidencia la mejoría tanto del defecto epitelial corneal (descrito arriba), como de la vascularización corneal. En el caso de los 11 pacientes que tenían compromiso de un cuadrante previo a cirugía, 6 pacientes presentaron regresión total de la vascularización corneal y 5 pacientes permanecieron con igual compromiso. En el caso de los 8 pacientes que tenían compromiso de 2 cuadrantes previo a cirugía, un paciente

mejoro a compromiso de un cuadrante de vascularización corneal y 7 pacientes permanecieron igual. En el caso de los 3 pacientes que tenían compromiso de 3 cuadrantes previo a cirugía, 1 paciente mejoro a compromiso de dos cuadrantes de vascularización corneal y 2 pacientes permanecieron igual. En el caso de los 11 pacientes que tenían compromiso de los 4 cuadrantes, es decir, 360 grados de vascularización corneal previo a cirugía, 5 pacientes presentaron regresión a tres cuadrantes de compromiso, 2 pacientes presentaron regresión a dos cuadrantes de compromiso y 4 pacientes permanecieron igual.

Es de resaltar la mejoría obtenida en la vascularización corneal a los 6 meses de post operatorio del autoinjerto conjuntivo-limbar, principalmente en los 11 pacientes que presentaban compromiso de un cuadrante, en los que todos (100%) presentaron regresión completa de la vascularización y conjuntivalización corneal. En el caso de los pacientes con compromiso de los 4 cuadrantes (360 grados) de vascularización corneal, la mejoría también fue significativa, obteniéndose regresión a grados inferiores en 9 de los 11 pacientes, con persistencia de esta vascularización en solo 2 pacientes.

No se presentaron complicaciones como rechazo o infección posterior a la realización del procedimiento quirúrgico. El tratamiento con CLAU en esta muestra estudiada de pacientes con síndrome de insuficiencia limbar unilateral fue exitoso en la totalidad de los casos por mejoría en la epitelización y en la vascularización corneal.

13. Discusión

El CLAU es un procedimiento efectivo para el tratamiento del síndrome de insuficiencia limbar unilateral (44–46); el SLET y el CLET se han utilizado con creciente popularidad para reducir el riesgo de complicaciones posteriores como la insuficiencia limbar iatrogénica en el ojo donante (3). Este procedimiento es la puerta de entrada para preparación de la superficie ocular a queratoplastia penetrante.

En nuestro país, pocas instituciones realizan SLET como manejo inicial de la insuficiencia limbar, ya que hay dificultad para la consecución de tejidos donantes como la membrana amniótica (47); y teniendo en cuenta los altos costos de preparación del epitelio cultivado (45), el CLAU sigue siendo una importante opción de manejo para el tratamiento de la insuficiencia limbar unilateral. Uno de los requisitos para poder realizar el injerto CLAU con éxito, es que el ojo debe estar libre de inflamación durante al menos seis meses antes de la cirugía (44), situación que no es compatible con otro tipo de manejos.

Con el CLAU son pocos casos se puede presentar complicaciones en el ojo donante como una queratitis filamentosa o una microperforación (45,48).

Se analizaron 33 ojos a quienes se les realizó injerto conjuntivo-limbar en una institución de alto nivel de complejidad, se registraron los datos durante diez años consecutivos. Previo a ser llevados a cirugía, no fue necesario otros métodos diagnósticos de insuficiencia limbar (por ejemplo, citología de impresión) para identificar y confirmar la presencia de células caliciformes del epitelio conjuntival, en el epitelio corneal; su diagnóstico fue netamente clínico.

Un seguimiento postoperatorio cuidadoso y preciso es obligatorio para establecer las condiciones para la supervivencia de autoinjerto y el crecimiento del nuevo epitelio corneal sano. En el presente estudio se encontró una mejoría de la vascularización corneal y la epitelización en todos los pacientes con compromiso de un solo cuadrante de insuficiencia limbar, (p 0.01) a los seis meses de seguimiento. En el caso de los pacientes con compromiso de los 4 cuadrantes (360 grados) de vascularización corneal, la mejoría también fue significativa, obteniéndose regresión a grados inferiores en 9 de los 11 pacientes, con persistencia de esta vascularización en solo 2 pacientes.

Petra Schollmayer y colaboradores realizaron un estudio tipo serie de casos con tres casos de insuficiencia limbar, y con el uso de injerto, y demostraron en dos de tres casos que la córnea logra reepitelizar a pesar de la presencia de ojo seco moderado, aunque el ojo seco se describió como un factor de riesgo importante que afecta la supervivencia del autoinjerto conjuntivo-limbar (44).

Con respecto al presente estudio, no se registraron complicaciones intra o postoperatorias en el ojo operado ni en el ojo donante en ningún paciente. Hallazgos concordantes con lo que encontró Arora y colaboradores en un estudio que comparaba resultados postoperatorios del SLET y CLAU en pacientes con secuelas de quemadura ocular unilateral. No encontraron ninguna complicación en el ojo donante y solo reportaron un caso de microperforación ocular postoperatoria en un ojo con CLAU y una hemorragia debajo de la membrana amniótica en un caso de SLET. (49)

Ozlem y colaboradores registran resultados similares a los de este estudio, sin embargo, afirman que el riesgo de desarrollar insuficiencia limbar iatrogénica en el lecho donante limita la capacidad de obtener suficiente tejido donante en el injerto limbar autólogo. (50).

Se presenta la descripción de las características de una cohorte de pacientes, que fueron llevados a injerto conjuntivo-limbar desde 2006 al 2017, con resultados seguros, efectivos y exitosos. Cabe anotar que es un procedimiento novedoso en el país, e incluso a nivel mundial; como fortaleza es el primer estudio de este tema realizado en la institución y que, al ser socializado, es posible tener en cuenta la posibilidad de realizar el procedimiento de Autoinjerto conjuntivo-limbar de forma más frecuente. Al ser una institución académica, con residentes de oftalmología en formación, el Autoinjerto conjuntivo-limbar CLAU se enseñaría como opción terapéutica a tener en cuenta y como una técnica quirúrgica efectiva, confiable y replicable.

Como limitaciones se encontró el número reducido de pacientes incluidos en el estudio. A pesar que el síndrome de insuficiencia limbar es una enfermedad que no es frecuentemente diagnosticada, es la serie de casos más amplia hasta ahora presentada. Los datos de “mejoría” son resentados en términos de defecto epitelial, la claridad corneal y la vascularización corneal, más no con agudeza visual, lo cual se podría considerar como otra limitación del presente estudio.

La técnica del CLAU es de gran utilidad en el manejo de pacientes con características clínicas insuficiencia limbar incluso en ausencia de exámenes confirmatorios del diagnóstico.

Se considera que el CLAU es una opción de tratamiento segura siempre que se use el manejo tópico apropiado y el paciente tenga un seguimiento frecuente al menos mensual.

14. Conclusiones y recomendaciones

El trasplante autólogo de tejido limbal utilizando la técnica CLAU, demostró ser un método exitoso y seguro para el tratamiento del síndrome de insuficiencia limbar unilateral en la muestra de pacientes estudiada, disminuyendo la vascularización corneal de forma significativa y mejorando la epitelización de la superficie ocular.

La tasa de éxito depende de manos idóneas, de un diagnóstico preoperatorio acertado y en especial de un adecuado seguimiento postoperatorio, así como del reconocimiento y prevención del crecimiento del epitelio conjuntival en la córnea y la provisión del microambiente apropiado para el crecimiento del nuevo epitelio corneal sano.

El Autoinjerto conjuntivo-limbar es probablemente en nuestro medio, preferible a otras técnicas de trasplante de células madre limbares, particularmente donde no hay instalaciones de cultivo celular disponibles o donde hay dificultad para conseguir un injerto de membrana amniótica.

15. Referencias

1. Puangsricharen V TS. Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 1995;102:1476–85.
2. Martin R. Trasplante de limbo en patología de la superficie ocular. *Arch Soc Canar Oftal*. 2003;14:71–6.
3. Atallah MR, Palioura S, Perez VL AG, Marwan Raymond Atallah Sotiria Palioura, Victor L Perez GA. Limbal stem cell transplantation: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:593–602.
4. Le Q, Xu J DS. The diagnosis of limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf*. 2018;16(1):58–69.
5. Kreimei M, Sorkin N, Einan-Lifshitz A, Rootman DS CC. Long-term outcomes of donor eyes after conjunctival limbal autograft and allograft harvesting. *Can J Ophthalmol*. 2019;54(5):565.
6. Scorsetti D CR. Células madre y superficie corneal. In: *Células madre en oftalmología: principios, aplicaciones y perspectivas a futuro* Buenos Aires, Argentina: Ediciones Científicas Argentinas. 2010. p. 35–47.
7. Daniels Jt, Dart Jkg, Tuft Sj KP. Corneal stem cells in review. *Wound Repair Regen*. 2001;9(6):483–94.
8. Katz. The human eye as an optical system. In: *Duane's clinical ophthalmology*, vol 1., 1989.
9. Tsubota K, Tseng SCG and NM. Anatomy and physiology of the ocular surface. In:

Ocular surface disease: medical and surgical management; 2002.

10. Hou JH, Nelson JD CJ. The Conjunctiva : Anatomy and Physiology. In: Cornea - Mannis MJ,MD FACS, Holland EJ,MD, editors Cornea; 2017. p. 23–31.
11. Nishida T, Saika S MN. Cornea and Sclera : Anatomy and Physiology. In: Cornea - Mannis MJ,MD FACS, Holland EJ,MD, editors Cornea; 2017. p. 1–22.
12. Moldovan SM, Borderie V, Baudrimont M LL. Treatment of unilateral limbal stem cell deficiency syndrome by limbal autograft. *J Fr Ophtalmol.* 1999;22(3):302.
13. Fernández A, Moreno J, Prósper F, García M EJ. . Regeneration of the ocular surface: stem cells and reconstructive techniques. *An Sist Sanit Navar.* 2008;31(1):53.
14. Chen Z, De Paiva CS, Luo L, Kretzer FL, Pflugfelder SC LD-. Characterization of putative stem cell phenotype in human limbal epithelia. 2004;
15. Kinoshita S, Adachi W, Sotozono C, Nishida K, Yokoi N QA. Characteristics of the Human Ocular Surface Epithelium. 2001.
16. Villarreal Villarreal R, Vela Barrera ID, Villarreal Guerra P, Moreno Treviño MG RSG. Células madre limbocorneales: actualidades y aplicaciones terapéuticas. *Rev Mex Oftalmol.* 2015;89(2):83–9.
17. Cheng J, Zhai H, Wang J, Duan H ZQ. Long-term outcome of allogeneic cultivated limbal epithelial transplantation for symblepharon caused by severe ocular burns. 2017;
18. Vazirani J, Ali MH, Sharma N, Gupta N, Mittal V, Atallah M et a, Jayesh Vazirani. Vazirani J et al. Autologous simple limbal epithelial transplantation for unilateral limbal stem cell deficiency: multicentre results. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(10):1416–20.
19. Dua, H. S., Azuara-Blanco A, Saini, J.S., Gupta P. Limbal stem cell deficiency:

- Concept, aetiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol.* 2000;42(2):83–92.
20. Sejjal K, Bakhtiari P DS. Presentation, diagnosis and management of limbal stem cell deficiency. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013;20(1):5–10.
 21. Dua HS, Gomes JA SA. Corneal epithelial wound healing. 1994;
 22. Coster DL, Aggarwal RK WK. Surgical management of ocular surface disorders using conjunctival and stem cells allografts. *Br J Ophthalmol.* 1995;79:977–82.
 23. Bobba S. Nature and incidence of severe limbal stem cell deficiency in Australia and New Zealand. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017;45:174–81.
 24. Rossen J. Contact lens – induced limbal stem cell deficiency. In: *Ocular Surface, The.* 2016. p. 419–34.
 25. Paz UR de. Autoinjerto limboconjuntival con membrana amniótica en la insuficiencia límbica total unilateral. *Rev Cuba Oftalmol.* 2014;27(4):640–6.
 26. Arvelo F, Sojo F CC. Síndrome de Insuficiencia Limbal / Limbal Deficiency Syndrome. *Invest Clin.* 2012;53(2):205–2017.
 27. Nobla A, Loh R, MacLennan S, Pesudova K, Reynolds A, Bridges L, Burr J, Stewart O QS. Comparison of autologous serum eye drop with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular disease. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:647–52.
 28. Rennie K, Gruslin A, Hengstschlager M et al. Applications of amniotic membrane and fluid in stem cell biology and regenerative medicine. *Stem Cells Int.* 2012;7:721538.
 29. A. de R. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membranes. *Arch Ophthalmol.* 1940;23:522–5.

30. Sabater A P V. Amniotic membrane use for management of corneal limbal stem cell deficiency. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;19(28):363–9.
31. Keivyon KR TS. Limbal Autograft Transplantation for Ocular Surface Disorders. *Ophthalmology.* 1989;96(5):709–23.
32. Daya SM, Chan CC HE. Cornea society nomenclature for ocular surface rehabilitative procedures. 2011;
33. World Cornea Congress I. Washington DC,. In 1964.
34. M. Davanger AE. Role of the Pericorneal Papillary Structure in Renewal of Corneal Epithelium. 1971;
35. RA T. Keratoepithelioplasty. *Am J Ophthalmol.* 1984;97:1–6.
36. Turgeon PW, Nauhein RC RM. Indications for keratoepitelioplasty. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:33–6.
37. Kenyon KR TS. Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology.* 1989;96:709–23.
38. Tsai RJF TS. Human allograft limbal transplantation for corneal surface reconstruction. *Cornea.* 1994;13:389–400.
39. Holland. The Castroviejo Cornea Society Meeting. Orlandom, FL. In: Paton Lecture. 2002.
40. Movahedan A HE. Long Term Outcome of Ocular Surface Stem Cell Transplantation. *Am Soc Cataract Refract Surg.* 2014;
41. Sangwan VS, Basu S MS. Simple limbal epithelial transplantation (SLET): a novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:931–4.

42. Edward H. Management of Limbal Stem Cell Deficiency A Historical Perspective, Past, Present, and Future. 2000;
43. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131:861–72.
44. Petra Schollmayer ZL. Conjunctival-limbal autograft in total unilateral limbal stem cell deficiency. *Zdr Vestn*. 2017;1(86):7–8.
45. Miri, Ammar, Al-Deiri B, Dua H. Long-term Outcomes of Autolimbal and Allolimbal Transplants. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1207–13.
46. Jenkins C, Tuft S, Liu C BR. Limbal transplantation in the management of chronic contact-lens-associated epitheliopathy. *Eye*. 1993;7(5):629–33.
47. Montaña WF, Diaz KA OE. Situación actual de los bancos de tejidos en Colombia: Tejido ocular. *Soc Colomb Oftalmol*. 2018;51(2):124–30.
48. Azuara-Blanco DH. Autologous limbal transplantation in patients with unilateral corneal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(3):273–8.
49. Ritu Arora, Pallavi Dokania, Aditi Manudhane JG. Preliminary results from the comparison of simple limbal epithelial transplantation with conjunctival limbal autologous transplantation in severe unilateral chronic ocular burns. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(1):35–40.
50. Özlem BS, Yağcı A, Sait Eğrilmez, Gürdal M, Palamar M, Türker Çavuşoğlu et al. Limbal Stem Cell Deficiency and Treatment with Stem Cell Transplantation. *Turk Oftalmol Derg*. 2017;47(5):285–91.

16. Anexos

Anexo 1. formato de recolección de datos.

RESULTADOS DEL MANEJO QUIRÚRGICO PARA INSUFICIENCIA LIMBAR UNILATERAL CON AUTOINJERTO CONJUNTIVO-LIMBAR CLAU.

Formato para ingreso de pacientes nuevos a la base de datos.

Datos Básicos	
Nombres:	
Apellidos:	
Documento:	Edad:
Genero:	Fecha de Nacimiento:
Dirección:	
Teléfonos:	

Historia Clínica Córnea					
Fecha de ingreso:					
Antecedente de recubrimiento conjuntival:		SI ____	NO ____		
Antecedente de recubrimiento con membrana		SI ____	NO ____		
Examen Oftalmológico.					
AV	Sin corrección:		Con corrección:		
Grado de insuficiencia limbar (cuadrantes):	1 ____	2 ____	3 ____	4 ____	
Defecto	SI ____		NO ____		
Vascularización corneal	0 ____	1 ____	2 ____	3 ____	4 ____
Diagnostico.					
1.					

2.
3.
Observaciones.

Controles	
Fecha de cirugía:	
Nombre Procedimiento:	
Observaciones.	

Control 1 mes					
Fecha:					
AV	Sin corrección:			Con corrección:	
Defecto	SI ____		NO ____		
Vascularización corneal (cuadrantes):	0 ____	1 ____	2 ____	3 ____	4 ____
Observaciones:					

Control 6 meses		
Fecha:		
AV	Sin corrección:	Con corrección:

Defecto	SI _____		NO _____		
Vascularización corneal (cuadrantes):	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____	4 _____
Observaciones:					

Controles posteriores					
Fecha:			Tiempo:		
AV	Sin corrección:		Con corrección:		
Defecto	SI _____		NO _____		
Vascularización corneal (cuadrantes):	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____	4 _____
Observaciones:					

Controles posteriores					
Fecha:			Tiempo:		
AV	Sin corrección:		Con corrección:		
Defecto	SI _____		NO _____		
Vascularización corneal (cuadrantes):	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____	4 _____
Observaciones:					