

Morfología y morfometría del endotelio corneal

Morphometry and morphology of the corneal endothelium

MSc. Michel Guerra Almaguer,¹ MSc. Zaadia Pérez Parra,¹ Dra. C . Taimí Cárdenas Díaz,¹ MSc. Arelys Ariocha Cambas Andreu,^{1,2} MSc. Alexeide Castillo Pérez,¹ Dra. Xiomara Casas Arias¹

¹ Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

^{1,2} Hospital Clínicoquirúrgico "Calixto García". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El estudio de parámetros morfológicos y morfométricos del endotelio corneal en poblaciones de individuos sanos ha sido motivo de diversas investigaciones a nivel internacional en los últimos años. La microscopia especular permite una visión clara de las células endoteliales vivas sin alterar su función ni su morfología. A su vez, se puede realizar un recuento por área de superficie y determinar si existe una alteración en la forma o tamaño de las células endoteliales, parámetros a tener en cuenta para conocer la capacidad funcional del endotelio corneal. Se realizó una búsqueda actualizada de los últimos diez años de diversos artículos publicados, con el objetivo de conocer las características cuantitativas y cualitativas de las células endoteliales en las diferentes poblaciones estudiadas. Se utilizó la plataforma Infomed, específicamente la Biblioteca Virtual de Salud.

Palabras clave: morfológico, morfométrico, endotelio corneal, microscopia especular.

ABSTRACT

The study of morphological and morphometric parameters of the corneal endothelium in healthy individuals have been the main subject of several research studies at international level in the last few years. The specular microscopy allows us a clear vision of the alive endothelial cells without altering either their function or their morphology; a counting per surface area can be made and to determine whether an alteration exists in the form or the size of the endothelial cell, this is a parameter to be kept in mind to know the functional capacity of the corneal endothelium. An

updated search of the published articles in the last ten years was made with the objective of determining the quantitative and qualitative characteristics of the endothelial cells in the different studied populations. Infomed platform, particularly the Virtual Library of Health, was used to this end.

Key words: morphological, morphometric, corneal endothelial, specular microscopy.

INTRODUCCIÓN

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/mm².¹ 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.^{2,3} Por existir gran reserva funcional del endotelio, la descompensación metabólica solo se produce cuando la pérdida celular es extrema.^{4,5} La visualización del endotelio corneal es posible desde que *Vogt*, en el año 1921, describió la biomicroscopía especular, método similar que utilizó *Graves* en el año 1924 para describir la alteración endotelial de *Fuchs*.^{6,7} *David Maurice* describió, en 1968, el primer microscopio especular, mientras que *Laing* y otros desarrollaron, en 1979, el primer sistema de análisis del endotelio corneal asistido por ordenador.^{8,9}

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.¹⁰ 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. 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.¹¹⁻¹³ Se realizó una búsqueda actualizada de los últimos diez años de diversos artículos publicados, con el objetivo de conocer las características cuantitativas y cualitativas de las células endoteliales en las diferentes poblaciones estudiadas.

CARACTERÍSTICAS CUANTITATIVAS Y CUALITATIVAS DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES EN ESTUDIOS REALIZADOS EN LOS ÚLTIMOS DIEZ AÑOS

Se realiza una búsqueda actualizada de los últimos diez años de diversos estudios que han evaluado la morfología y la morfometría del endotelio corneal en pacientes sanos utilizando la microscopía especular. La morfometría se evalúa mediante los valores de densidad celular y la morfología a través de la forma y tamaño celular.

En las investigaciones consultadas se excluyen a los pacientes con afecciones corneales y portadores de lentes de contacto por considerar que el endotelio corneal es morfológicamente y fisiológicamente anormal al tener mayor variación en el tamaño celular y un incremento en la frecuencia de células no hexagonales.³ A su vez, los pacientes con glaucoma presentan una disminución en el recuento endotelial por las alteraciones metabólicas que se producen en endotelio corneal relacionado con una menor concentración de oxígeno en el humor acuoso, además del uso prolongado de hipotensores oculares.¹⁴ Con la edad hay una pérdida fisiológica de células endoteliales de 0,3-0,8 % cada año. 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,^{15,16} 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. Estos cambios pueden ocurrir con la edad, después de traumatismo o en pacientes diabéticos.

La observación *en vivo* de las células endoteliales mediante la microscopía especular permite conocer la densidad y la morfología del endotelio corneal, compararla con el rango normal y valorar la susceptibilidad al daño quirúrgico u otros traumas. Este estudio puede ser de contacto, con la superficie corneal anterior, o sin contacto. El endotelio corneal joven y sano se observará como un mosaico regular formado por células de forma hexagonal y de tamaño semejante.¹⁷ El análisis de las imágenes especulares se puede hacer de manera cualitativa, mediante la morfología celular, o de manera cuantitativa, haciendo un recuento endotelial y un análisis morfométrico. Se pueden utilizar varios métodos disponibles dentro el software incluido en el microscopio especular: marco fijo, marco variable o método central.⁷

En la microscopía especular se utilizan los siguientes términos:¹⁶ T (*thickness*) grosor o paquimetría: espesor corneal en el sitio donde se realiza el examen; N (*number*): número de células contadas; MIN (*minimum*): célula con el tamaño menor en el área analizada; MAX (*maximum*): célula con el mayor tamaño en el área analizada; AVG (*average*): promedio entre el tamaño mínimo y máximo de las células contadas; SD (*standard deviation*): desviación estándar del tamaño; CV (*coefficient variation*): coeficiente de variación, que evalúa área de pleomorfismo del endotelio; CD (*cellular density*) densidad celular: número de células por mm² en el área estudiada. Los parámetros que se pueden obtener son: la densidad celular, el coeficiente de variación y la hexagonalidad.^{18,19}

DENSIDAD CELULAR

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 cél/mm² (1 500-3 500).

En la población tailandesa se evaluaron 404 ojos de 202 voluntarios sanos por microscopia especular. El promedio de densidad celular endotelial fue de 2 623 cél/mm².²¹ *Padilla* reportó en su estudio una densidad celular endotelial de 2 798 cél/mm² en una muestra de 320 pacientes (640 ojos).²² El promedio de células endoteliales en la población peruana fue de 2 477 cél/mm².¹⁰ Estudios que han evaluado una muestra mayor, como China, 700 pacientes (1 329 ojos) reportan una densidad de 2 932 cél/mm² y en la población iraní en 525 ojos fue de 1 961 cél/mm².^{23,24} En Estados Unidos en los mayores de 70 años se registró una densidad de 2 431 cél/mm².¹⁰ En la población japonesa se reportó en el grupo de 40 años 3 012 cél/mm², y la menor en mayores de 80 años (2 671 cél/mm²).²⁵ La similitud de estos estudios radica en el rango de las edades estudiadas que permiten establecer promedios de pérdida endotelial por año.

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, con excepción de la población iraní, que reporta 0,6 % anual. El promedio de pérdida endotelial en la población peruana fue de 0,45 %.^{10,24}

En la totalidad de los estudios se demuestra que 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 ± 324; en los indios es 2 782 ± 250; en los japoneses de 3 893 ± 259, y en los filipinos 2 949 ± 270.^{10,24,26} 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 cél/mm² a los 5 años de edad y de 3 000 cél/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 cél/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).^{27,28}

COEFICIENTE DE VARIACIÓN

El coeficiente de variación 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 %.^{15,28,29}

En la población iraní, el coeficiente de variabilidad media fue de 24 %.²⁵ China reportó en su estudio 33 %; Filipina 32,5 % y la India 35,8 %.^{22,23,30} En la población mexicana aumentó proporcionalmente con la edad, con valores comprendidos de 28-35 %.³¹ Sin embargo, una muestra de adultos jóvenes sanos de Torreón, México, que incluyó 60 ojos de 30 adultos jóvenes, registró el 42 %.³² En otro estudio del mismo país, con una muestra mayor (350 ojos), no se registraron cambios significativos en el coeficiente de variación.³³ *Márquez* reportó en su estudio valores de variabilidad celular media de 37-41 %, que se incrementó con la edad.²⁸ *Mohammad-Salih* reportó en 125 ojos el 44,3 % y *Sopapornamorn*, en Tailandia, el 39,4 %.

El tamaño de las células endoteliales fue similar en Malasia con 382,8 ± 47,7 m²; en Filipinas 363,0 ± 40,3 m² y en China 347 ± 46,2. Irán reporta una cifra de

$537 \pm 134,4 \mu\text{m}^2$. México reporta un tamaño de células similar al publicado en la India, con $404,66 \pm 77,05 \mu\text{m}^2$ y $403,6 \pm 63 \mu\text{m}^2$, respectivamente. *Corona* encontró en su estudio un valor promedio de $383,6 \pm 42,19 \mu\text{m}^2$.³² 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.³⁴

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.^{7,28,29} 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.¹⁵

En la población de Malasia se reportó el $58,1 \% \pm 22,6 \%$. China reportó en su estudio el $59 \% \pm 9 \%$. En un análisis comparativo del estudio morfológico del endotelio corneal mediante dos microscopios especulares, el porcentaje de hexagonalidad fue del 55 %.²⁹ *Molina* registró una hexagonalidad promedio de 51 % desde la tercera década, y que a medida que se perdía dicha hexagonalidad aumentaba la variación en las formas celulares, resultados similares descritos en la población de Tailandia (51,5 %).^{21,31} Actualmente la variación en el tamaño y la forma de las células endoteliales son indicadores más específicos del daño endotelial que la sola medida de la densidad celular.³⁴

CONCLUSIONES

El estudio del endotelio corneal mediante la utilización del microscopio espejular constituye un método efectivo para la evaluación de las células endoteliales. A pesar de existir diversas investigaciones en Cuba que han estudiado determinados cambios en el endotelio corneal, no se han descrito los parámetros estandarizados morfológicos y morfométricos de normalidad en la población cubana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Charafeddin W. Estudio comparativo entre microscopía confocal y microscopía espejular en la valoración del endotelio en córneas con distrofia de Fuchs 2010 [tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona. Departamento de Cirugía; 2011 [citado 9 de marzo de 2015]. Disponible en: http://www.recercat.cat/bitstream/handle/2072/179194/TR_Charafeddin.pdf?sequence=1
2. Durán de la Colina JA. Anatomofisiología de la córnea. Complicaciones de las lentes de contacto. País Vasco: Editorial Tecnimedia, SL; 1998. p. 13-27.
3. Patel A, Busin M. Cirugía corneal lamelar posterior. En: Boyd S, Gutiérrez MA, Culley J. Atlas y Texto de Patología y Cirugía Corneal. Panamá: Jaypee Brothers - Highlights Medical Publishers; 2011. p. 393-401.
4. Pérez Torregrosa DV, Cisneros A, Harto M, Maldonado M, Cervera M, Menezo JL, et al. Método de análisis endotelial mediante microscopía espejular de no-contacto y

sistema de análisis por la imagen en una serie de voluntarios sanos. Ann Oftalmol. 1995 [citado 12 de febrero de 2015];5(3). Disponible en:
<http://europa.sim.ucm.es/compludoc/AA?articuloid=337025>

5. Mondito MA, Blas Magurno MG. Alta frecuencia de pacientes con baja densidad celular del endotelio corneal e indicación de cirugía de catarata en Entre Ríos, Argentina. Oftalmol Clin Exp. 2010;4(1):4-7.
6. Vogt A. Die Sichtbarkeit des lebenden Hornhautendothels im Lichtbüschel der gullstrandschen Spaltlampe. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1919;63:233-4.
7. 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.
8. Maurice DM. Cellular membrane activity in the corneal endothelium of the intact eye. Experientia. 1968;24(11):1094-5.
9. Laing RA, Sandstrom MM, Leibowitz HM. In vivo photomicrography of the corneal endothelium. Arch Ophthalmol. 1975;93(2):143-5.
10. Lavado Landeo L. Densidad de células del endotelio corneal en la población del Perú. Rev Horiz Med. 2012;12(1):12-8.
11. Mishima S. Clinical investigations on the corneal endothelium-XXXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol. 1982;93(1):1-29.
12. Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. Curr Eye Res. 1985;4(6):671-8.
13. Waring GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. Ophthalmol. 1982;89(6):531-90.
14. García L, Castillo Gómez A, García Feijóo J, Macías Benítez JM, García Sánchez J. Estudio del endotelio corneal tras la cirugía del glaucoma. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2000 [citado 26 de enero de 2014];(2):[aprox 7 p.]. Disponible en:
<http://www.oftalmo.com/seo/archivos/articulo.php?idSolicitud=616&numR=2&mesR=2&anioR=2000&idR=30>
15. Lass JH, Sugar A, Benetz BA, Beck RW, Dontchev M, Gal RL, et al. Endothelial cell density to predict endothelial graft failure after penetrating keratoplasty. Arch Ophthalmol. 2010;128(1):63-9.
16. Covarrubias-Espinosa EP, Ozorno-Zarate J, Naranjo-Tackman R. Factores pronósticos y determinación de pérdida de células endoteliales en queratoplastia penetrante. Rev Mex Oftalmol. 2006;80(3):145-9.
17. Cambas Andreu AA, Guerra Almaguer M, Prada Sánchez C, Delgado Castillo O, García López de Trigo G. Microscopia especular con corrección manual vs. software automatizado. Rev Cubana Oftalmol. 2014 [citado 26 de enero de 2014];27(3):[aprox 7 p.]. Disponible en:
<http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/268>

18. Laing RA, Sandstrom MM, Leibowitz HM. Clinical specular microscopy. Qualitative evaluation of corneal endothelial photomicrographs. *Arch Ophthalmol*. 1979; 97(9): 1720-5.
19. Hoffer KJ, Kraff MC. Normal endothelial cell count range. *Ophthalmology* 1980; 87(9): 861-5.
20. Ruiz Rodríguez Y, Capote Cabrera A, Hernández Silva JR, Curbelo Cunill L, Fernández Vázquez G, Pérez Candelaria E. Estudio del endotelio corneal con lentes intraoculares fáquicas Artiflex para la corrección de alta miopía. *Rev Cubana Oftalmol*. 2008 [citado 8 de marzo de 2015]; 25(1): [aprox 7 p.]. Disponible en: http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/98/html_54
21. Sopapornamorn N, Lekskul M, Panichkul S. Corneal endothelial cell density and morphology in Phramongkutkla Hospital. *Clinic Ophthal*. 2008; 2(1): 147-51.
22. Padilla MD, Sibayan SA, Gonzales CS. Corneal endothelial cell density and morphology in normal Filipino eyes. *Cornea*. 2004; 23(2): 129-35.
23. Yunliang S, Yuqiang H, Ying-Peng L, Ming-Zhi Z, Lam DS, Rao SK. Corneal endothelial cell density and morphology in healthy Chinese eyes. *Cornea*. 2007; 26(2): 130-2.
24. Nasser MH. Densidad celular del endotelio corneal y en la morfología normal iraní ojos. *BMC Ophthalmology* [revista en Internet]. 2006 [citado 11 de marzo de 2015]; 6. Disponible en: http://viaclinica.com/article.php?pmc_id=1456995
25. Martínez de la Casa JM, Vico Ruiz E, Iradier Urrutia MT. Estudios del endotelio corneal en pacientes sin patología corneal. Hospital San José y Hospital Clínico de Madrid; 2004.
26. Akiko H, Sakai H, Sawaguchi S, Akiko I, Tomidokoro A, Amano S, et al. Corneal Endothelial Cell Density and Associated Factors in a Population-Based Study in Japan: The Kumejima Study Corneal Endothelium in Japan. *Am J Ophthalmol* [revista en Internet]. 2010 [citado 15 de marzo de 2015]; 149(4). Disponible en: [http://www.ajo.com/article/S0002-9394\(09\)00970-2/fulltext](http://www.ajo.com/article/S0002-9394(09)00970-2/fulltext)
27. Delgado García JA. Reproducibilidad intra e interobservadores de los resultados de recuento endotelial con microscopía endotelial de no contacto TOPCON SP-3000P en la Fundación Oftalmológica de Santadar-Clínica Carlos Ardila Lulle (FOSCAL)-Centro Oftalmológico Virgilio Galvis. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. 2011 [citado 26 de enero de 2014]. Disponible en: <http://repositorio.uis.edu.co/jspui/bitstream/123456789/10163/2/137806.pdf>
28. Márquez Villalón S, Villalón Fernández MJ, Escalona Leyva E, Pérez Parra Z, Perea A, Padilla González C. Modificaciones del endotelio corneal en el paciente adulto mayor. *Rev Cubana Oftalmol*. 2014 [citado 15 de marzo de 2015]; 27(4). <http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/346>
29. Piñero Llorens DP, Plaza Puche AB. Análisis comparativo del estudio morfológico del endotelio corneal mediante dos microscopios especulares: CSO y Noncom Robo. *Gaceta Óptica*. 2009; (436): 42-6.
30. Rao SK, Ranjan Sen P, Fogla R, Gangadharan S, Padmanabhan P, Badrinath SS. Corneal endothelial cell density and morphology in normal Indian eyes. *Cornea*. 2000; 19(6): 820-3.
-

31. Molina DFR, Gómez A. Evaluación por décadas de edad del comportamiento de las células endoteliales corneales en población mexicana. Rev Mex Oftalmol. 2005 [citado 26 de enero de 2014]; 79(2). Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=31821&id_seccion=458&id_ejemplar=3272&id_revista=31
32. Contreras-Corona RG, Anaya-Pavab EJ, Gallegos-Valencia AJ, Villarreal-Maíz JA. Densidad y morfología de células del endotelio corneal en adultos jóvenes del norte de México. Rev Mex Oftalmol. 2014 [citado 26 de enero de 2014]; 88(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mexoft.2014.02.002>
33. Molina Rey DF, Gómez A. Evaluación por décadas de edad del comportamiento de las células endoteliales corneales en población mexicana. Rev Mex Oftalmol. 2005; 79(2): 93-100.
34. Aránguez C, Villarubia A, Molina JS. Anatomofisiología del complejo membrana de descemet-endotelio. Madrid: Trasplante del endotelio corneal. 2010. p. 13-8.

Recibido: 30 de marzo de 2015.

Aprobado: 25 de septiembre de 2015.

MSc. *Michel Guerra Almaguer*. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: michguerra@infomed.sld.cu