

Reconstrucción de la superficie ocular tras causticación grave por ácido

Ocular surface reconstruction after severe acid chemical ocular burns

ÁLVAREZ MARÍN J¹, RODRÍGUEZ GIL R², ACOSTA ACOSTA B², ALONSO PLASENCIA M²

RESUMEN

Caso clínico: Presentamos el caso de una mujer de 33 años de edad que sufrió una causticación ocular severa. Tras múltiples injertos con membrana amniótica y una queratoplastia para la corrección de una úlcera corneal refractaria, se realizó un procedimiento quirúrgico múltiple en el mismo acto quirúrgico (queratoplastia penetrante, facoextracción con implante de lente en cámara posterior, aloinjerto limbar, injerto de membrana amniótica e inyección de antiVEGF diferida) para la reconstrucción de la superficie ocular, que se encontraba seriamente afectada.

Discusión: Las causticaciones oculares deben considerarse una patología muy grave que afecta a la superficie ocular y que puede deteriorar seriamente la función visual. En aquellos casos con una superficie ocular gravemente comprometida asociada a una insuficiencia limbar, puede ser necesario la realización de un trasplante limbar que aporte la cantidad necesaria de células madre para una correcta regeneración del epitelio corneal. El aloinjerto de limbo obtenido de un donante cadáver puede ser una alternativa a considerar en pacientes con el ojo adelfo afectado. En los casos de causticaciones graves resulta imprescindible la reconstrucción global de todas las estructuras dañadas para conseguir un correcto funcionamiento de la superficie ocular que sea viable a largo plazo.

Palabras clave: Causticación ocular, insuficiencia limbar, reconstrucción de superficie ocular, aloinjerto corneal-limbar.

Servicio de Oftalmología. Sección de Polo Anterior. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

¹ Doctor en Medicina.

² Licenciado en Medicina.

Correspondencia:

Jorge Álvarez Marín

Servicio de Oftalmología

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Ctra. Rosario n.º 145.

38010 Santa Cruz de Tenerife

Jam.321@hotmail.com

ABSTRACT

Case report: We present the case of a woman aged 33 who suffered a severe chemical ocular burn. After several unsuccessful amniotic membrane transplantations and a keratoplasty, we realized a surgical multiple procedure in the same surgical act (penetrating keratoplasty, facoextracción with implant of lens in posterior chamber, limbal allograft and amniotic membrane transplantation and injection of antiVEGF deferred) for the reconstruction of the ocular surface which was seriously affected.

Discussion: The ocular burns must be considered to be a very severe pathology that concerns the ocular surface and that they can impair seriously the visual function. In those cases with a severely compromised ocular surface associated to limbal deficiency may require the creation of a limbal transplantation to provide the necessary amount of stem cells for proper regeneration of the corneal epithelium. The limbal allograft obtained of cadaveric donor can be an alternative to considering in patients with the adelfo eye affected. In cases of severe caustic burns results indispensable the global reconstruction of all damaged structures to ensure proper functioning involved in the smooth functioning of the ocular surface.

Key words: Ocular burn, insufficiency limbal, reconstruction of ocular surface, corneal-limbal allograft.

INTRODUCCIÓN

Las causticaciones oculares constituyen una patología muy grave que puede afectar a la totalidad de la superficie ocular y, en casos muy severos, a todo el globo ocular. Por lo general, las causticaciones por ácido suelen ser menos agresivas que las generadas por álcali, aunque existen algunos casos en los que pueden generar un daño muy severo e indistinguible del generado por álcali.

La lesión fundamental que produce el ácido suele ser una úlcera corneal de complejo tratamiento. Existen situaciones en las que se ven dañadas las células madre de la córnea, pudiendo producir un defecto epitelial permanente de la córnea y evolucionar hacia una metaplasia escamosa, perdiéndose la transparencia corneal repercutiendo gravemente en la función visual. En esos casos estarían indicados procedimientos reparativos de la superficie ocular que afecten a la córnea y aporten células madre. Así podría efectuarse una queratoplastia combinada con injertos limbares, ya sea del mismo paciente (autotrasplante ipsi o contralateral) o de donantes cadáveres (alotrasplante), pudiendo asociar un recubrimiento con membrana amniótica para controlar el proceso inflamatorio, evitando una

cicatrización excesiva con pérdida de transparencia del injerto.

Finalmente, para alcanzar un resultado adecuado, se deben corregir todas las situaciones asociadas que puedan alterar el correcto funcionamiento de la superficie ocular, como anomalías en la estabilidad palpebral, el estado de la secreción y drenaje lagrimal...

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 33 años, sin antecedentes personales de interés y de grupo sanguíneo O+, que fue remitida a nuestra consulta tras sufrir una quemadura con ácido tricloroacético tres horas antes. La paciente indicó que una vez se produjo la quemadura realizó un lavado abundante con agua y posteriormente se trasladó a nuestro centro.

La agudeza visual fue de percepción y proyección de estímulos luminosos en ambos ojos, aunque su determinación fue compleja por el intenso dolor, fotofobia y blefarospasmo que presentaba la paciente.

En la exploración se constató hiperemia mixta, quemosis, desepitelización conjuntival con desepitelización corneal central en ojo izquierdo (OI) y desepitelización corneal

total en ojo derecho (OD). En este ojo se apreció importante necrosis limbar que permitía la visualización de las empalizadas de Vogt con coloración negruzca. La determinación de la presión intraocular y el estudio de fondo de ojo no fueron posibles por el estado de la paciente.

Ante el diagnóstico de causticación ocular grave por ácido tricloroacético se realizó irrigación profusa con suero fisiológico, con limpieza de restos titulares necróticos mediante hemostetas e ingreso para tratamiento tópico y sistémico antibiótico y antiinflamatorio. El curso clínico a lo largo del ingreso en su OI fue satisfactorio, produciéndose la epitelización de la córnea y recuperando progresivamente la agudeza visual, que alcanzó valores finales de 0,8.

En cambio, la evolución de la úlcera corneal en el OD resultó tórpida y se mostró refractaria al tratamiento. Por ello, a los 8 días del ingreso se decidió efectuar un recubrimiento con doble capa de membrana amniótica para recubrir el defecto epitelial,

colocando la membrana basal de la misma orientada hacia el defecto de la superficie ocular, y suturándola a esclera con puntos sueltos de nailon 10/0.

A lo largo de los siguientes 3 meses, persistió la desepitelización corneal central en su OD, a pesar de la instauración de tratamiento tópico con colirio de suero autólogo al 20%. Por este motivo se volvió a intervenir hasta en tres ocasiones más, mediante la colocación de nuevos recubrimientos de membrana amniótica. En una de esas intervenciones se efectuó una corrección de distiquiasis de párpado inferior mediante tarsotomía longitudinal a nivel de línea gris, con electrólisis de folículos pilosos e inyección de ácido hialurónico como expansor entre las lamelas anteriores y posteriores del párpado.

A los 10 meses del evento inicial la paciente presentó una úlcera corneal amplia con necrosis (melting), con adelgazamiento central importante e intensa vascularización superficial y profunda. Ante esta situación se efectuó una queratoplastia penetrante en caliente de 7-7,5 mm, en la que el injerto procedía de un donante cadáver con grupo sanguíneo O-.

En los siguientes 8 meses que siguieron a la queratoplastia, la paciente volvió a presentar diversas desepitelizaciones centrales recidivantes en el OD que afectaban al centro del eje visual, con edema corneal y una progresiva opacificación cristaliniiana, que acabó determinando la formación de una catarata córtico-nuclear.

Por último, 20 meses después del evento inicial y, coincidiendo con un proceso viral, la paciente se presentó con una marcada hipermia, con una amplia úlcera corneal central (que prácticamente alcanzaba los bordes del injerto corneal) (fig. 1), hipopión de 2 mm, con una marcada vascularización de los márgenes de la queratoplastia previa y catarata córtico-nuclear (fig. 2). Ante el fracaso de la viabilidad del injerto corneal previo se decide actuar de urgencia y se indica la realización de nueva queratoplastia, a la que se añadieron diversos procedimientos quirúrgicos:

1. Perilimbotomía y Queratectomía superficial limbar a 2 mm de córnea clara con impregnación con Mitomicina C (0,002%) durante 3 minutos.

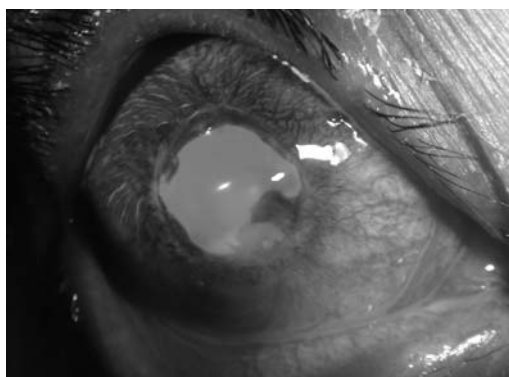


Fig. 1: Úlcera corneal amplia llegando a los bordes de la queratoplastia.

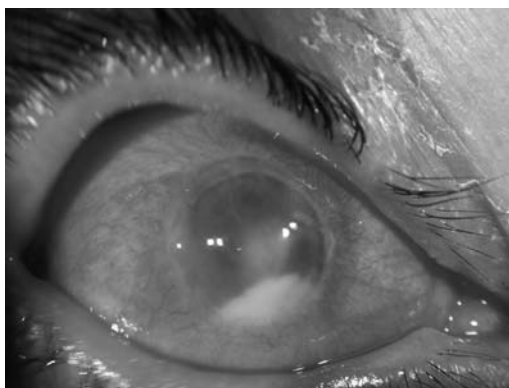


Fig. 2: Úlcera corneal con hipopión de 2 mm.

2. Extracción del injerto corneal previo.
3. Facoextracción manual a cielo abierto con implante de lente en saco capsular.
4. Queratoplastia en caliente 8,5-9 mm, procedente de donante cadáver con grupo sanguíneo O+.
5. Aloinjerto limbar 240° (2 semilunas) procedente de la pieza quirúrgica obtenida del mismo donante cadáver del que se extrajo la córnea, suturado a esclera mediante puntos sueltos de nailon 10/0.

6. Doble recubrimiento con membrana amniótica de toda la superficie ocular, con membrana basal orientada hacia la superficie ocular, suturada mediante puntos sueltos de nailon 10/0.

A lo largo de la intervención quirúrgica se administró un bolo intravenoso de metilprednisolona de 500 mg, seguido de una dosis de mantenimiento de 1 g/kg/día con pauta reductora progresiva. Asimismo, se instauró tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A, a dosis de 300 mg/día, por el elevado riesgo de rechazo, al haber efectuado un trasplante alogénico vascularizado.

El resultado postoperatorio de esta intervención resultó excelente, y ya desde el desprendimiento de la membrana amniótica a los 10 días de la intervención, la agudeza visual alcanzó valores de 0,1 (0,4 con estenopeico). Tanto el injerto corneal como el limbar mostraron buen aspecto y buena adaptación al lecho receptor (fig. 3).

Al mes de esta intervención quirúrgica múltiple se detectó una incipiente vascularización corneal superficial y profunda en la región del injerto corneal temporal-inferior como signo de incipiente rechazo. Por esta razón se decidió la administración de una inyección de Avastin® (Bevacizumab) subconjuntival y estromal en las zonas de penetración de la neovascularización corneal.

En la actualidad, tras 6 meses del procedimiento rector de la superficie ocular, la paciente posee una agudeza visual corregida de 0,7 (con refracción $-7 \times 47; +5$ D). En la exploración destacó la ausencia de hipermia, con un injerto limbar con excelente aspecto y bien adaptado al lecho receptor (fig. 4), con un botón corneal transparente con algún pliegue en Descemet sin signos de

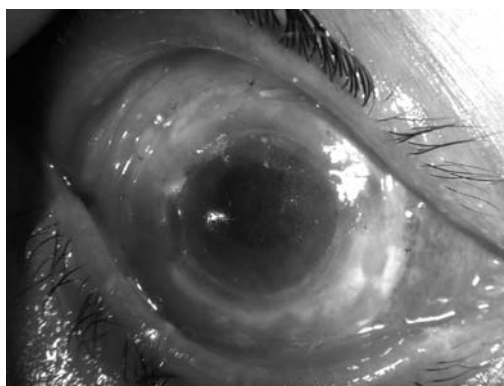


Fig. 3: Situación tras el desprendimiento de la membrana amniótica a los 10 días de su colocación. Correcta adaptación de los aloinjertos limbar y corneal.

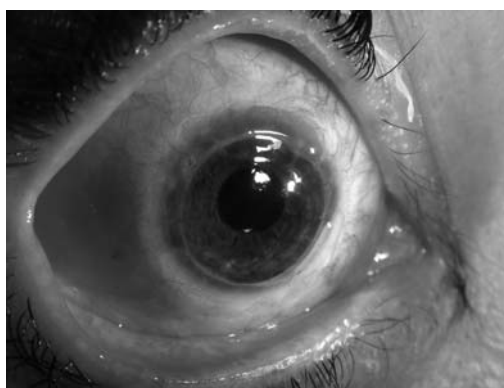


Fig. 4: Estado actual de la superficie ocular tras 6 meses del proceso reconstructivo múltiple.

rechazo, con atenuación de la neovascularización preexistente, con una pseudofaquia correcta (fig. 5). A lo largo de todo este tiempo, la paciente ha mantenido un tratamiento tópico ciclopléjico, antibiótico, lubricante (colirio de suero autólogo y lágrimas artificiales) y antiinflamatorio esteroideo, acompañado por ciclosporina A (300 mg/día) para controlar el elevado riesgo de rechazo (con evaluación continua de sus posibles efectos



Fig. 5: Estado actual tras 6 meses del proceso reconstructivo: aloinjerto limbar bien adaptado, córnea clara con algún pliegue en Descemet, sin signos de neovascularización y pseudofaquia correcta.

secundarios mediante analíticas seriadas de control de hemograma, perfil leucocitario, bioquímica con perfil hepático y renal).

DISCUSIÓN

Las causticaciones oculares representan, por lo general, una patología poco frecuente en nuestro medio y son, en la mayoría de los casos, de carácter banal (1). Ahora bien, existen casos en los que, por la naturaleza de la sustancia implicada, puede constituir una patología dramática para la integridad ocular y un reto desde el punto de vista de la actuación del oftalmólogo.

El daño que la sustancia química sea capaz de generar va a depender del tipo de sustancia (ácido o álcali), de su potencia, del volumen o del tiempo de contacto. Así, las quemaduras oculares más graves se suelen originar por álcali, por su mayor capacidad de penetración en el ojo (2), debido a su alta solubilidad en lípidos y su escasa unión a proteínas. Los ácidos suelen generar menor daño, aunque en ciertas ocasiones de prolongada exposición y en las causticaciones por ácido fluorhídrico el daño puede ser indistinguible al generado por álcali (3).

Existen gran cantidad de manifestaciones asociadas a las quemaduras oculares por sustancias químicas. Así, el paciente suele referir importante dolor, lagrimeo, fotofobia y blefarospasmo, por irritación de los terminales nerviosos corneales, aunque en determinadas circunstancias el daño es tan grave que se puede producir destrucción de estos terminales nerviosos y estas manifestaciones no se producen.

En la exploración se puede encontrar con cierta frecuencia anomalías del borde palpebral (madarosis, triquiasis o distiquiasis...) o de la estática palpebral (entropión o ectropión). No es infrecuente la aparición de simbléfaron, por inflamación del colágeno a nivel del fórnix, con posibilidad de evolucionar a anquilobléfaron. Otras manifestaciones relativamente frecuentes son conjuntivitis, sequedad ocular, cicatrización córneo-conjuntival, opacificación corneal, midriasis cataratas e incluso vitrerretinopatía proliferante.

Las estructuras angulares pueden afectarse, originando la formación de sinequias anteriores y prolongar el estado de aumento de la presión intraocular iniciado por la alteración del colágeno angular y la liberación de prostaglandinas. Así, la prevalencia de glaucoma en pacientes con quemadura química oscila entre el 42,9 y el 88,4% (4).

El daño más característico que generan las causticaciones a nivel ocular es la formación de úlceras corneales con compromiso estromal, siendo el elemento central de la misma la agresión sobre las fibras de colágeno. Éstas sufren un proceso de proteólisis, originando metabolitos quimiotácticos para leucocitos polimorfonucleares (PMN) (5). Éstos liberan radicales libres y diversas enzimas proteolíticas que alteran los mucopolisacáridos interfibrilares protectores del colágeno. Asimismo, se produce una anomalía en la reparación del colágeno, que aparecerá inmaduro y más sensible a la acción de enzimas proteolíticas, perpetuando el proceso. Otros aspectos se encuentran implicados en la formación de la úlcera corneal, como el proceso inflamatorio intrínseco (que retrasa la reparación epitelial), la falta de lágrima (por el daño sobre las células caliciformes conjuntivales), la alteración de la sensibilidad corneal o el escorbuto localizado (por disminución de ácido ascórbico).

Este daño se puede exacerbar si se afectan las células madre corneales localizadas a nivel de las empalizadas de Vogt en el limbo esclero-corneal, creando un cuadro de metaplasia escamosa o de insuficiencia limbar. Estos 2 conceptos se evalúan habitualmente mediante citología de impresión (6). Así, la metaplasia escamosa se origina por alteración en la maduración epitelial, en la que se produce aumento de tamaño de las células epiteliales corneales, con menores uniones entre ellas, con citoplasma basófilo y con disminución en la relación núcleo/citoplasma. Por otro lado, la insuficiencia limbar se considera un diagnóstico topográfico, ya que se define por la existencia de células caliciformes PAS + a nivel corneal. Al tratarse de una prueba de escaso acceso (incluso a nivel hospitalario) este daño sobre las células madre corneales se infiere a partir de los datos clínicos, como son la conjuntivalización de la cór-

nea, la vascularización estromal y el defecto persistente en la epitelización de la córnea. La aparición de alguna de estas anomalías implicará una necesidad de reconstrucción conjunta de la córnea y de la fuente de células madre para garantizar la viabilidad de los procesos quirúrgicos.

Otro de los elementos esenciales en relación a las causticaciones graves es el tratamiento, en el que se distinguen varias fases. La primera fase es el tratamiento de emergencia y resulta esencial efectuarlo con carácter inmediato, para evitar un contacto prolongado del cáustico con la superficie ocular. La medida principal es la limpieza abundante mediante irrigación continua con suero fisiológico, Ringer lactato o BSS con el objetivo de alcanzar un pH en la superficie ocular cercano al fisiológico (pH = 7-8). En esta fase deberá retirarse los restos del agente o del epitelio inviable para evitar la penetración del mismo en el interior del globo ocular. Algunos autores abogan por la colocación de un injerto de membrana amniótica inmediatamente, con su capa estromal orientada hacia la superficie ocular (incluso sin suturarla si el estado general del paciente no lo permite), ya que instaurada de forma precoz mejora el pronóstico frente al melting y la perforación (7).

La segunda fase engloba la primera semana de tratamiento y durante la misma serán dos los objetivos fundamentales: el control de la reepitelización y de la inflamación ocular. En relación a la reepitelización la literatura muestra la importancia de instaurar tratamiento con colirio de suero autólogo al 20% o bien de factores de crecimiento derivado de plaquetas al 50%, ya que contienen EGF (Epidermal Growth Factor –mejora la epitelización–), fibronectina (mejora la adhesión celular), Vitamina A (que regula los procesos de maduración celular) o NGF (Neural growth factor –mejora la sensibilidad corneal–).

La cuestión del control de la actividad inflamatoria constituye un tema de debate en la literatura, pues el tratamiento con corticoides tópicos evita el efecto quimiotáctico para los PMN (cuya densidad se ha asociado a riesgo de perforación ocular) a expensas de inhibir la formación de colágeno por parte de los queratocitos. Se considera que en casos de quemaduras graves debe efectuarse una valoración de la relación riesgo/beneficio, aunque por lo general parece indicado su uso sin conservantes y a bajas dosis. En esta fase se encuentra indicado el injerto con membrana amniótica con el estroma orientado hacia la superficie ocular por su efecto antiinflamatorio antimetalo-proteasa y antimiofibroblasto, inhibiendo la colagenólisis y disminuyendo la formación de cicatriz y la neovascularización (8).

Posteriormente a los 7 días del suceso entraremos en una fase de rehabilitación visual, la cual puede prolongarse hasta varios años. El objetivo de la misma es corregir todas aquellas situaciones asociadas a la quemadura entendidas de un modo amplio, ya que debe incluirse cualquier actuación sobre la superficie ocular que implique un correcto funcionamiento de la misma. Así, deberá actuarse sobre la patología del borde palpebral, la estática o dinámica palpebral, la hidratación córneo-conjuntival, el drenaje de la vía lagrimal, la presión ocular, la transparencia cristaliniana...

En los casos en los que nos encontremos con un defecto corneal secundario a un déficit sectorial de células madre limbares se puede efectuar una Epiteliectomía conjuntival sectorial secuencial de Dua. El fundamento de la misma es la sustitución del epitelio corneal anormal, que se retira mediante raspado repetido con hemostetas, por otro sano que se desarrollará a partir del limbo adyacente (9).

En aquellos casos en los que aprecie alguna de las anomalías asociadas a una insuficiencia limbar grave se procederá a la reconstrucción de la superficie ocular. En los casos de déficit de células madre la técnica preferida es el trasplante autólogo de limbo (10), ya sea ipsilateral (procedente del mismo ojo, aunque su uso es limitado ya que resulta poco frecuente causticaciones graves que únicamente afecten a un segmento ocular) o contralateral (con injerto de menos de 6 husos horarios; es el más indicado, ya que no existe riesgo de rechazo, y es el que mejores resultados presenta). En los casos en que ambos ojos se vean afectados, una posibilidad es el trasplante alogénico de limbo procedente de donante cadáver (se puede efectuar).

En aquellos casos en los que aprecie alguna de las anomalías asociadas a una insuficiencia limbar grave se procederá a la reconstrucción de la superficie ocular. En los casos de déficit de células madre la técnica preferida es el trasplante autólogo de limbo (10), ya sea ipsilateral (procedente del mismo ojo, aunque su uso es limitado ya que resulta poco frecuente causticaciones graves que únicamente afecten a un segmento ocular) o contralateral (con injerto de menos de 6 husos horarios; es el más indicado, ya que no existe riesgo de rechazo, y es el que mejores resultados presenta). En los casos en que ambos ojos se vean afectados, una posibilidad es el trasplante alogénico de limbo procedente de donante cadáver (se puede efectuar).

tuar de sectores horarios, de 360° o de 540° - Técnica de Holland, prefiriéndose estos dos últimos al aportar mayor cantidad de células madre) (3), aunque poseen la problemática de la necesidad de inmunosupresión debido al riesgo de rechazo. El trasplante de limbo, sus bases anatómicas y fisiológicas, la técnica de implantación y sus aplicaciones en la reconstrucción de la superficie ocular, fue ya publicado por primera vez en Canarias por Rodríguez J et al, en Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología del año 2003. En este artículo se presentó un caso en el que se efectuaba una traslocación corneal y auto-trasplante limbar asociado a extracción intracapsular cristalínica en un paciente con insuficiencia limbar y queratopatía crónica asociada a catarata hipermadura en ojo derecho y proliferación vítreo-retiniana terminal en ojo izquierda con córnea intacta (11).

Otras técnicas que pueden emplearse como la queratoplastia (penetrante o lamelar anterior profunda), la limboqueratoplastia, la queratoprótesis o el trasplante de limbo no poseen mejores resultados que el autoinjerto limbar en situaciones de insuficiencia limbar en ambos ojos.

CONCLUSIONES

En nuestro caso publicamos la realización de un proceso reconstructivo múltiple de la superficie ocular para resolver una causticación binocular grave, utilizando un aloinjerto tanto corneal como limbar procedente del mismo donante.

A lo largo de este artículo se ha hecho referencia a las diversas soluciones terapéuticas con las que se afrontaron las complicaciones que sucesivamente fueron instaurándose. Así, en primer lugar, nos encontramos con una causticación con ácido que se prolongó bastante en el tiempo, ya que se mantuvo en contacto con la superficie ocular durante unas 3 horas aproximadamente, lo cual determina un peor pronóstico.

En segundo lugar debe destacarse la importancia de la irrigación continua con suero fisiológico de la superficie ocular hasta la normalización del pH y la limpieza con hemoste-

ta de los restos del agente y del tejido desvitalizado. Con ello se consiguió el objetivo de minimizar el tiempo de contacto de la sustancia con la superficie ocular y evitar la penetración a estructuras profundas del globo ocular.

También debe destacarse el uso precoz de la membrana amniótica a partir del octavo día de curso clínico, con la intención de aprovechar varias de sus propiedades: capacidad analgésica, actividad antiinflamatoria y proepitelizante. Se efectuaron varios injertos de la misma, aunque debido al estado de las células limbares su utilización fue claramente insuficiente. Algunos autores abogan por el uso inmediato de la misma, aunque en nuestro caso esa circunstancia no resultó posible por falta de disponibilidad de la misma. Otro componente proepitelizante empleado de forma precoz en nuestro caso fue el colirio de suero antológico al 20%, cuya elevada composición en factores de crecimiento propició cierta mejoría en la epitelización, adhesión y diferenciación celular.

En nuestro caso utilizamos corticoides tópicos sin conservantes, llevando a cabo una evaluación previa de la situación de riesgo asociada a la probabilidad de desarrollar un cuadro inflamatorio muy potente secundario a la quemadura, cuyos efectos deletéreos podían superar al propio efecto negativo de la quemadura.

Sucesivamente la paciente fue mostrando evidencias de insuficiencia limbar en forma de úlceras corneales recidivantes a pesar de utilizar un tratamiento adecuado. Por ello se decidió adquirir una actitud conservadora, a la espera del control de la actividad inflamatoria para poder efectuar un procedimiento definitivo. Esta situación se vio interrumpida bruscamente por la aparición de una úlcera corneal amplia con hipopion, por lo que se tuvo que intervenir de urgencia. En esa situación se efectuó en un mismo tiempo quirúrgico una nueva queratoplastia penetrante, con extracción de cristalino, con implante de aloinjerto limbar de 240° procedente de donante cadáver (con el mismo grupo sanguíneo que la paciente) y recubrimiento con bicapa de membrana amniótica, efectuando de forma diferida la inyección de tratamiento antiVEGF para controlar el proceso de rechazo inherente a la intervención. El resultado postoperatorio ha resultado excelente mos-

trando la paciente una recuperación adecuada tras 6 meses de control.

Por último consideramos de especial interés entender la gran importancia que posee la actuación conjunta sobre todas las estructuras que conforman la superficie ocular en casos de afectación grave de la misma por causticación química. Como se comentó, las causticaciones graves constituyen todo un reto para el oftalmólogo, por el riesgo potencial de deterioro visual y por la gran complejidad quirúrgica que suponen las complicaciones asociadas, sobre todo, como ocurrió con nuestro caso, cuando nos vemos obligados a su corrección en el mismo acto quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kuckelkorn R, Makropoulos W, Kottek A, Reim M. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 1993; 203(6): 397-402.
2. Paterson CA, Pfister RR, Levinson RA. Aqueous humor pH changes after experimental alkali burns. American Journal of Ophthalmology 1975; 79(3): 414-419.
3. Holland EJ, Mannis M. Ocular Surface Disease. Medical and Surgical Management. Editorial Springer. Capítulo 18.: Keratolimbal allograft.
4. Tsai JH, Derby E, Holland EJ, Khatana AK. Incidence and prevalence of glaucoma in severe ocular surface disease. Cornea 2006; 25(5): 530-532.
5. Kao WW, Zhu G, Kao CW. Effects of polymorphonuclear neutrophils on protein synthesis by alkali-injured rabbit corneas. A preliminary study. Cornea 1993; 12(6): 522-531.
6. López García JS, Rivas L, García-Lozano I, Murube J. Análisis of corneal surface evolution after moderate alkaline burns by using impression cytology. Cornea 2006; 25(8): 908-913.
7. Kobayashi A, Ijiri S, Ugiyama K, di Pascuale MA, Tseng SC. Detection of corneal epithelial defect through amniotic membrane patch by fluorescein. Cornea 2005; 24(3): 359-360.
8. Takahashi H, Igarashi T, Fujimoto C, Ozaki N, Ishazaki M. Immunohistochemical observation of amniotic membrane patching on a corneal alkali burn in vivo. Japanese Journal of Ophthalmology 2007; 51(1): 3-9.
9. Dua HS, Gomes JA, Singh A. Corneal epithelial wound healing. British Journal of Ophthalmology; 1994; 78(5): 401-408.
10. Ozdemir O, Tekeli O, Ornek K, Arslanpenece A, Yalcinda NF. Timbal autograft and allograft transplantations in patients with corneal burns. Eye 2004; 18(3): 241-248.
11. Rodríguez J, Martín F, Arteaga V, Abreu J, Aguilar J, Gonzalez M. Transplante de limbo en la patología de superficie ocular. Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología 2003; 14.