



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques
Departament de Cirurgia
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona



**Tècnica de Muraine per a DMEK:
anàlisi comparativa amb la tècnica estàndard**

TESI DOCTORAL
2017

Autor: Eduard Pedemonte Sarrias

Directors: Dr. Óscar Gris Castellón i Dr. José García Arumí

Tutor: Dr. José García Arumí

AGRAÏMENTS

Als Drs. Óscar Gris i José García Arumí, per la seva dedicació i col·laboració imprescindibles en la realització d'aquesta tesi doctoral.

Als Drs. Toni Salvador i Núria Giménez, per creure en mi, formar-me i donar-me l'oportunitat de realitzar la tesi doctoral.

Als Drs. José Luis Güell i Irene Sassot, per la seva col·laboració, juntament amb els Drs. Gris i Salvador, com a cirurgians i oftalmòlegs dels pacients que han participat en aquest estudi.

A la Dra. Elena Roselló, pel seu paper cabdal en l'anàlisi estadística.

A les Sres. Laura Asensio, Raquel Carré, Olga Diana, Marga Pujol i Mercè Sabaté, optometristes del Servei d'Oftalmologia de l'Hospital Universitari MútuaTerrassa, tant per tot el que m'han ensenyat com per la seva participació entusiasta en aquesta tesi doctoral.

Als Drs. Joan Casado i Felicidad Manero, així com a la resta de companys del Servei d'Oftalmologia de l'Hospital Universitari MútuaTerrassa i de l'Institut de Microcirurgia Ocular, per la seva col·laboració ens els diferents aspectes de la tesi doctoral.

Al Dr. Marc Muraine, per acollir-me al seu Servei, compartir els seus coneixements i ensenyar-me els secrets de la seva tècnica.

Als donants de còrnia, les seves famílies i els pacients que van acceptar participar en la recerca de la tesi doctoral.

SUMARI

1.	JUSTIFICACIÓ	15
2.	INTRODUCCIÓ	19
	2.1. Anatomia i fisiologia de l'endoteli corneal	21
	2.1.1. Còrnia	21
	2.1.2. Membrana de Descemet	22
	2.1.3. Capa de Dua	24
	2.1.4. Endoteli corneal.	24
	2.2. Edema corneal	31
	2.2.1. Equilibri electrostàtic de l'estroma corneal	31
	2.2.2. Clínica de l'edema corneal	31
	2.2.3. Patologia endotelial	33
	2.2.4. Iatrogènia sobre l'endoteli	34
	2.2.5. Dany farmacològic de l'endoteli	37
	2.3. Avaluació clínica de la funció endotelial	38
	2.3.1. Paquimetria	39
	2.3.2. Microscòpia especular	40
	2.3.3. Microscòpia confocal en viu	41
	2.3.4. Tomografia de coherència òptica	43
	2.4. Tractament mèdic de l'edema corneal	44
	2.4.1. Fàrmacs hipertònics	44
	2.4.2. Fàrmacs hipotensors	44
	2.4.3. Corticoides tòpics	45
	2.4.4. Lents de contacte terapèutiques	45
	2.5. Tractament quirúrgic de la disfunció endotelial: evolució	45
	2.5.1. Queratoplàstia penetrant	45
	2.5.2. Primeres queratoplàsties lamel·lars endotelials	46
	2.5.3. La descemetorrexí	46
	2.5.4. DSEK: Queratoplàstia endotelial amb arrencament de la membrana de Descemet	47
	2.5.5. DSAEK: Queratoplàstia endotelial automatitzada amb arrencament de la membrana de Descemet	48
	2.6. DMEK	48
	2.6.1. Influència del donant	48
	2.6.2. Preparació de l'empelt: Tècnica estàndard	49
	2.6.3. Preparació de l'empelt: Tècnica de Muraine	54
	2.6.4. Preparació de l'empelt: altres tècniques i complicacions	58
	2.6.5. Empelts (pre-)dissecats als Bancs d'Ulls	59
	2.6.6. Marcatge	60
	2.6.7. Injector	61

2.6.8. Preparació del receptor	64
2.6.9. Desplegament i posicionament de l'empelt	65
2.6.10. Tamponament de la cambra anterior	67
2.6.11. Resultats	68
2.6.12. Complicacions	68
3. HIPÒTESI I OBJECTIUS	75
3.1. Hipòtesi	77
3.2. Objectius	77
3.2.1. Objectius principals	77
3.2.2. Objectius secundaris	77
4. MATERIAL I MÈTODES	79
4.1. Disseny de l'estudi	81
4.1.1. Tipus d'estudi	81
4.1.2. Disseny	81
4.1.3. Centres on es va realitzar	81
4.1.4. Cirurgians que van participar	81
4.2. Selecció dels subjectes	82
4.2.1. Criteri d'indicació quirúrgica	82
4.2.2. Criteris d'inclusió	82
4.2.3. Criteris d'exclusió	82
4.2.4. Número de subjectes	83
4.2.5. Durada del període de reclutament	83
4.3. Intervenció	83
4.3.1. Tècnica quirúrgica	83
4.3.2. Tamponament	84
4.3.3. Prevenció del bloqueig pupil·lar	84
4.3.4. Tractament postoperatori	84
4.4. Desenvolupament de l'estudi	84
4.4.1. Visita d'indicació quirúrgica i inclusió	84
4.4.2. Intervenció quirúrgica	84
4.4.3. Seguiment	85
4.4.4. Recollida de dades	85
4.4.5. Anàlisi de dades	85
4.5. Variables	85
4.5.1. Variables demogràfiques i preoperatories	85
4.5.2. Variables d'intervenció	86
4.5.3. Variables d'avaluació	87
4.5.4. Esquema de recollida de dades	88

4.6. Corba d'aprenentatge	88
4.7. Limitacions	91
4.8. Aprovació, registre i consideracions ètiques	91
4.9. Anàlisi estadística	92
5. RESULTATS	93
5.1. Característiques demogràfiques basals	95
5.1.1. Agudesa visual preoperatòria	95
5.1.2. Etiologia	98
5.1.3. Comorbiditat	98
5.1.4. Facoemulsificació	100
5.1.5. Seguiment	101
5.2. Cirurgia	101
5.2.1. Característiques del teixit donant	101
5.2.2. Temps de dissecció	102
5.2.3. Temps de desplegament	104
5.2.4. Pèrdues de teixit	104
5.2.5. Complicacions intraoperatòries	106
5.3. Efectivitat	109
5.3.1. Agudesa visual	109
5.3.2. Densitat de cèl·lules endotelials	111
5.4. Complicacions	112
5.4.1. Complicacions per temps de seguiment	112
5.4.2. Bloqueig pupil·lar: prevenció i incidència	113
5.4.3. Alteracions epitelials	115
5.4.4. Fibrina a cambra anterior	115
5.4.5. Hipertensió ocular	116
5.4.6. Edema macular quístic	116
5.4.7. Fracàs de l'empelt	117
5.5. Gas i reinsuflació	119
5.5.1. Persistència de gas	119
5.5.2. Reinsuflació	120
6. DISCUSSIÓ	125
6.1. Característiques demogràfiques basals: Comparabilitat dels grups	127
6.2. Temps quirúrgics	129
6.3. Seguretat	130
6.4. Efectivitat	132
6.5. Complicacions postoperatòries	136
6.5.1. Bloqueig pupil·lar	136

6.5.2. Complicacions del segment anterior	137
6.5.3. Edema macular quístic	138
6.5.4. Supervivència de l'empelt	139
6.5.5. Persistència de gas i reinsuflació	139
6.6. Limitacions	142
7. CONCLUSIONS	145
8. BIBLIOGRAFIA	149
9. ANNEX 1: Full d'Informació i Consentiment Informat	163
10. ANNEX 2: Aprovació del Comitè Ètic d'Investigacions Clíiques	169
11. ANNEX 3: Acrònims, sigles i abreviatures	173

1. JUSTIFICACIÓ

En l'última dècada, el tractament quirúrgic de l'edema corneal secundari a patologia de l'endoteli ha experimentat una evolució vertiginosa gràcies a les tècniques lamel·lars(1). Les principals evolucions han estat:

1. El descobriment que un empelt adaptat a la cara corneal posterior podia adherir-se amb fermesa sense la necessitat de sutures(2).
2. El desenvolupament de la descemetorrexia(3).
3. La possibilitat de preparar els empelts de forma automatitzada(4), que va donar lloc a la tècnica més estesa en els últims cinc anys: la Queratoplàstia Endotelial Automatitzada amb Arrencament de la Descemet (DSAEK).
4. La dissecció aïllada de la membrana de Descemet (MD) juntament amb l'endoteli(5).

Aquests descobriments van portar a Melles et al.(6) a desenvolupar, l'any 2006, la tècnica d'elecció actual per al tractament de l'edema corneal irreversible: la queratoplàstia endotelial de la Membrana de Descemet (DMEK). Tot i això, l'evolució quirúrgica continua i existeixen diferents variacions per a la preparació i implantació de l'empelt. La tècnica de Muraine(7) ha estat una de les darreres en descriure's i aporta tres novetats:

1. La hidrodissecció amb trepanació parcial i curvatura corneal invertida del teixit donant gràcies a una cambra anterior artificial.
2. L'empelt es plega amb l'endoteli a la seva cara interna, possibilitant una major protecció de les cèl·lules endotelials.
3. La tendència natural de l'empelt a desplegar-se a la cambra anterior (CA) del receptor, gràcies al plegat amb l'endoteli a la cara interna del rotlle.

Aquesta tècnica ha estat descrita recentment i encara es troba en procés d'expansió. A l'Hospital Universitari MútuaTerrassa (HUMT) hem optat per aquesta nova tècnica de dissecció perquè protegeix l'endoteli i facilita la implantació de l'empelt. Malgrat haver demostrat ser una tècnica eficaç i segura(7), encara no se n'han comparat els resultats i complicacions amb les variants més precedents, en les quals l'endoteli es troba a l'exterior de l'empelt. Per aquest motiu, ens proposem comparar la tècnica de Muraine amb la tècnica estàndard. O el que és el mateix, l'endoteli dins o fora del rotlle de MD.

2. INTRODUCCIÓ

2.1. Anatomia i fisiologia de l'endoteli corneal

2.1.1. Còrnia

La còrnia cobreix la sisena part anterior del globus ocular. És una estructura transparent i avascular amb gran quantitat de fibres nervioses sensibles en el terç anterior de l'estroma corneal. Aquesta naturalesa avascular condiona que les ferides de la còrnia curin d'una manera primitiva: les interaccions entre epiteli i estroma i la metaplàsia fibrosa de les cèl·lules endotelials donen lloc a àrees localitzades de fortes cicatrius fibròtiques. A més, la còrnia tampoc disposa de vasos limfàtics ni cap altre sistema que canalitzi fluids (figura 1). Així doncs, gran part dels intercanvis metabòlics tenen lloc a través de l'endoteli, la capa més interna de la còrnia.(8)

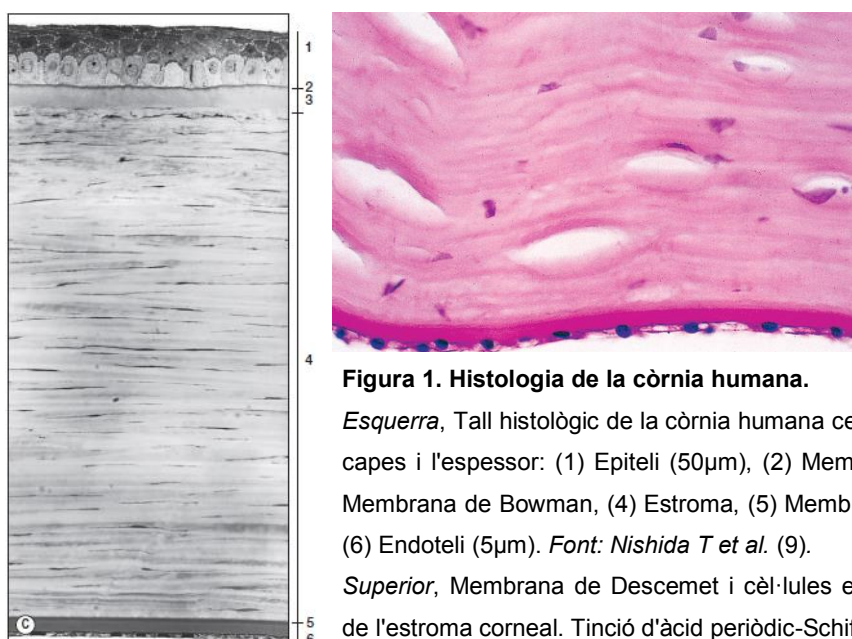


Figura 1. Histologia de la còrnia humana.

Esquerra, Tall histològic de la còrnia humana central. S'identifiquen les seves capes i l'espessor: (1) Epiteli (50µm), (2) Membrana basal de l'epiteli, (3) Membrana de Bowman, (4) Estroma, (5) Membrana de Descemet (8-10µm) i (6) Endoteli (5µm). *Font: Nishida T et al. (9).*

Superior, Membrana de Descemet i cèl·lules endotelials a la cara posterior de l'estroma corneal. Tinció d'àcid periòdic-Schiff. *Font: Yanoff M et al. (8).*

No obstant això, la funció primària de l'endoteli corneal és mantenir la deturgescència i claredat de la còrnia gràcies a la seva funció de barrera i al mecanisme de bomba-escapoleix. Secundàriament, també secreta la membrana basal anterior (MD) i una capa posterior de glicocàlix.(10)

D'altra banda, la major part de l'oxigen necessari per al metabolisme corneal prové de l'atmosfera, es dissol en la pel·lícula lacrimal i arriba a la còrnia per difusió. Quan les parpelles es troben tancades, l'oxigen penetra la pel·lícula lacrimal a través dels capil·lars conjuntivals superficials. Malgrat això, i a causa de la menor disponibilitat d'oxigen, el metabolisme corneal canvia d'aerobi a anaerobi durant el somni. Alguns factors de

creixement, complexos immunes i altres substrats són secretats per la glàndula lacrimal i aportats a la còrnia a través de les llàgrimes(9,10).

2.1.2. Membrana de Descemet

La MD és una membrana basal anormalment gruixuda secretada per l'endoteli corneal que se situa entre l'estroma i les cèl·lules endotelials (figura 2). El seu espessor augmenta del naixement (3µm) a l'edat adulta (8-10µm). L'anàlisi histològica revela que es divideix en tres porcions d'espessor creixent d'anterior a posterior: una primera fina no estriada adjacent a l'estroma (0.3µm), una zona anterior estriada (2-4µm) i una zona posterior no estriada i amorfa (>4µm). Aquesta última representa dos terços de l'espessor de la membrana(8,9).

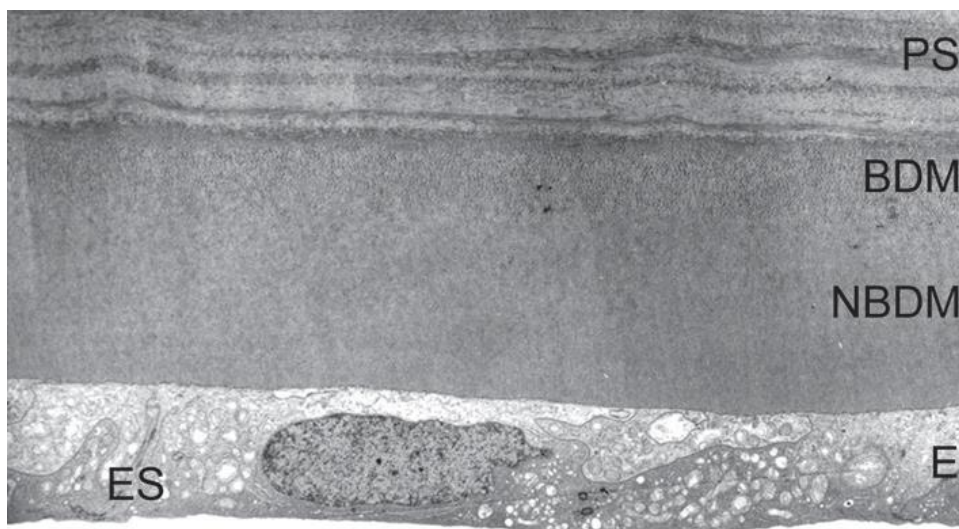


Figura 2. Estructura histològica de la membrana de Descemet.

Micrografia per transmissió d'electrons (x4750) de l'estroma corneal posterior, membrana de Descemet i endoteli corneal d'un pacient de 65 anys amb còrnies sanes. PS: Estroma posterior, BDM: porció estriada de la membrana de Descemet, NBDM: porció no estriada de la membrana de Descemet, I: cèl·lula endotelial, ES: espai intercel·lular. Font: Dawson DG et al. (11).

La MD es compon principalment dels col·làgens tipus IV i VIII i laminina, però també conté fibronectina. El col·lagen tipus VIII el produeix l'endoteli corneal i forma una xarxa hexagonal, diferent de l'estructura del col·lagen tipus IV a la membrana basal. Les fibres de col·lagen de l'estroma corneal (Fig. 2.1.2) formen una continuïtat amb les de la capa de Bowman, però no amb les de la MD(9).

La MD s'adhereix fortament a la superfície posterior de l'estroma corneal i reflecteix qualsevol canvi en l'anatomia de l'estroma. La ruptura de la MD per estrès físic (contusió,

compressió durant el part, per exemple) resulta en l'entrada d'humor aquós a l'estroma corneal i el consegüent edema estromal. La MD no es regenera quan les cèl·lules endotelials han recobert de nou l'àrea del trencament(9).

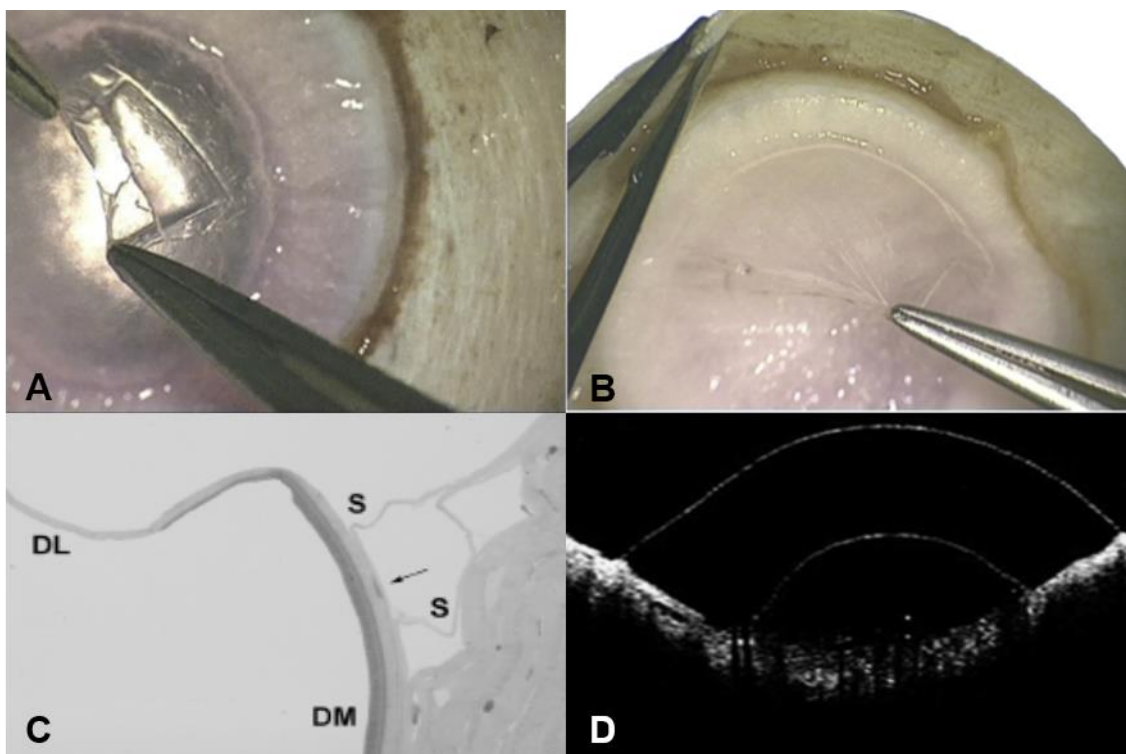


Figura 3. Anatomia histològica i tomografia òptica de la capa de Dua.

A, còrnia vista des de la cara endotelial. Les capes posteriors de la còrnia s'han pneumodissecat posteriorment de l'estroma centralment. Les pinces arrenquen la membrana de Descemet i l'endoteli sense que la bombolla rebenti, demostrant la presència de la capa de Dua entre la Descemet i l'estroma. *Adaptat de Dua et al.(12).*

B, còrnia vista des de la cara endotelial d'on s'han extret la membrana de Descemet i l'endoteli i la capa de Dua s'ha pneumodissecat de l'estroma amb una bombolla central. S'aprecia com els plecs generats en exercir tracció sobre la capa de Dua arriben fins a la perifèria corneal. *Adaptat de Dua et al.(12).*

C, Microscòpia. Tall en resina de la perifèria d'una bombolla d'aire que ha dissecat la capa de Dua i d'on s'ha arrencat la membrana de Descemet centralment. DL: capa de Dua, DM: membrana de Descemet, S: feixos de fibres de col·lagen unint la cara anterior de la capa de Dua i l'estroma posterior. Fletxa, queratòcit a la cara anterior de la capa de Dua. *Adaptat de Dua et al.(12).*

D, Tomografia de Coherència Òptica Visante. Còrnia de cadàver amb la cara endotelial amunt a on s'ha pneumodissecat la membrana de Descemet juntament amb l'endoteli (superior) i la capa de Dua (inferior). *Adaptat de AlTaan et al.(13)*

2.1.3. Capa de Dua

L'any 2013, Dua et al. van descriure una nova capa ben definida, forta i acel·lular anterior a la capa de Descemet: la capa de Dua (12). La capa de Dua es troba entre la MD i l'estroma posterior (figura 3).

Segons les primeres publicacions, té un espessor de $10.15 \pm 3.6 \mu\text{m}$ i consta de 5 a 8 lamel·les fines de col·lagen que transcorren de manera longitudinal, transversa i obliqua. La capa de Dua es compon, majoritàriament, de col·lagen tipus I, no s'hi troben queratòcits i s'uneix a l'estroma posterior a través de feixos de fibres de col·lagen.

A la perifèria, la capa de Dua es ramifica, es torna menys compacta i s'integra a la malla trabecular(14). Aquestes observacions es van fer en la dissecció invertida de còrnies de donant, es van confirmar per microscòpia electrònica(12) i s'han descrit també en tomografia de coherència òptica (OCT)(13)(figura 3).

2.1.4. Endoteli corneal.

L'endoteli corneal dels infants es compon d'una monocapa d'aproximadament 500.000 cèl·lules cuboides derivades de la cresta neural. Cadascuna d'elles mesura $5 \mu\text{m}$ d'espessor i $20 \mu\text{m}$ de diàmetre, cobrint una àrea de $250 \mu\text{m}^2$. Les cèl·lules reposen a la cara posterior de la còrnia i formen un mosaic poligonal irregular. L'aspecte tangencial apical o la superfície interna de cada cèl·lula endotelial és irregular, habitualment uniforme en grandària entre elles i típicament hexagonal. Aquesta és la forma més eficient energèticament i l'òptima per cobrir una superfície sense deixar espais per cobrir. Les cèl·lules es confronten mitjançant interdigitacions deixant un espai extracel·lular de 2 a 4nm entre elles. Aquest espai extracel·lular conté *tight junctions* apicals discontinues (*macula occludens*) i *gap junctions* laterals, formant una barrera incompleta per a la difusió de molècules petites (figura 4). Les cèl·lules de l'endoteli corneal són les segones de l'ull amb una major taxa metabòlica, per darrere els fotoreceptors de la retina (8,11).

Regeneració i proliferació endotelial

La densitat de cèl·lules endotelials (DCE) central al naixement es troba al voltant de les 5000 cèl·lules/ mm^2 . S'ha documentat un descens en la DCE amb l'edat. Aquest descens es deu al fet que la capacitat prolifera de les cèl·lules de l'endoteli corneal es troba limitada en viu, a pesar que es poden reproduir per mitosi en condicions de cultiu *ex vivo*(10). Joyce et al.(15,16) van relacionar la quiescència mitòtica en viu amb la

inhibició per contacte cel·lular mediada, en gran part, per l'enzim p27^{Kip1}. Aquesta actua com a inhibidor de quinases dependents de ciclina. Això provocaria que les cèl·lules endotelials es mantinguin en la fase G1 del cicle cel·lular. Altres mecanismes que inhibeixen la proliferació endotelial in vivo són: la concentració elevada de TGF- β 2 a l'humor aquós, la senescència cel·lular pròpia de l'edat i l'absència d'una via que estimuli citocines en cas de traumatisme.

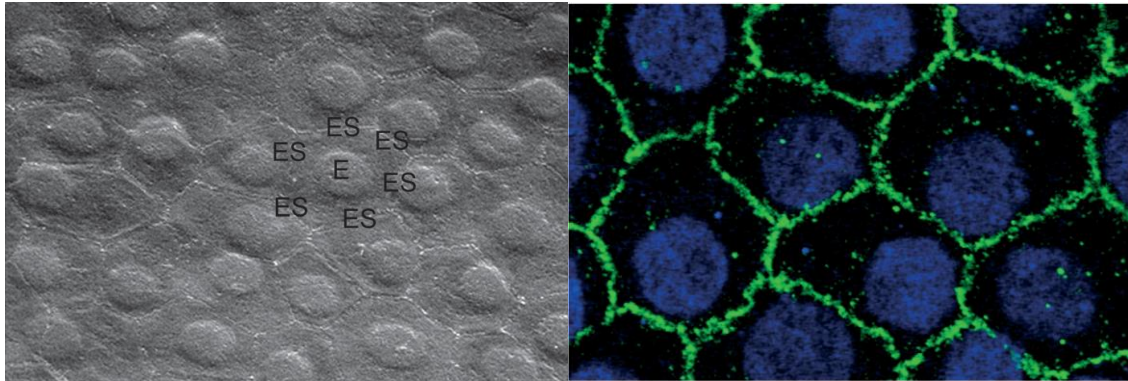


Figura 4. Histologia de l'endoteli corneal.

Esquerra, Microscòpia electrònica (x1000) de la cara posterior de l'endoteli corneal d'un pacient de 65 anys amb còrnies sanes. Noti's com les cèl·lules endotelials hexagonals formen una monocapa uniforme amb petits espais intercel·lulars de 20nm entre cèl·lules adjacents. I: cèl·lula endotelial. ÉS: espai intercel·lular.

Dreta, Microscòpia amb làser confocal immunofluorescent (x2000) mostrant complexos d'unió *macula occludens* de l'endoteli tenyits (verd) amb anticossos monoclonals específics. *Font: Dawson DG et al.*(10).

La disminució de cèl·lules endotelials típicament comprèn dues fases: una de ràpida i una de lenta (figura 5). A la infància, la còrnia creix durant els primers dos anys de vida, aconseguint aleshores la grandària adulta, amb un diàmetre mitjà horitzontal d'11.7mm (àrea de superfície de 138mm²). A partir d'aquest moment, canvia molt poc en grandària, forma i propietats òptiques. L'única estructura rellevant de la còrnia que segueix creixent més enllà dels dos anys de vida és la MD, que incrementa el seu espessor en 6-11 μ m des del naixement fins a la mort. A causa del creixement corneal i a la mort cel·lular selectiva per motius d'edat o desenvolupament, durant la fase ràpida de la corba, la DEC disminueix exponencialment de 3500 cèl·lules/mm² als 5 anys a 3000 cèl·lules/mm² als 14-20 anys. A partir d'aquest moment, té lloc la fase lenta, on la DEC decreix de forma constant i lineal a un ritme de 0.3-0.6%/any, portant a una densitat del voltant de 2500 cèl·lules/mm² a l'edat adulta avançada(10).

Aquests estudis han estat realitzats en subjectes caucàsics amb còrnies sanes. Això és rellevant perquè diferents autors han demostrat que la DEC varia en funció de variables

ètniques i geogràfiques (figura 6). Es creu que això es deu principalment a diferències en el diàmetre corneal i la superfície endotelial entre els diferents grups. Tot i això, és possible que també intervinguin factors genètics i ambientals(10).

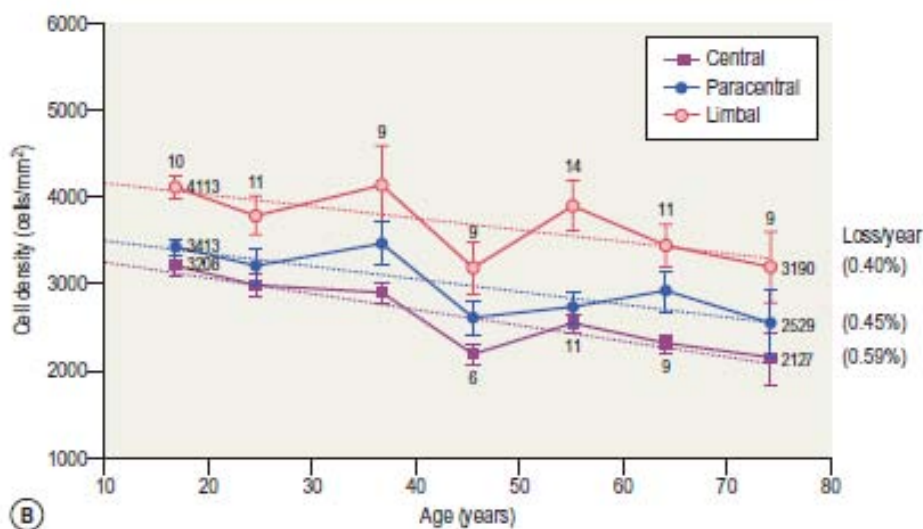


Figura 5. Disminució de la densitat de cèl·lules endotelials en còrnies sanes de pacients caucàsics al llarg de la vida.

Gràfic il·lustrant la densitat de cèl·lules endotelials central, paracentral i perifèrica d'ulls normals i sans a diferents edats. La densitat és major a la perifèria que al centre i disminueix linealment amb l'edat. Font: Dawson DG et al.(11).

L'expansió i migració continuada de les cèl·lules endotelials supervivents provoca que al llarg de la vida disminueixi el pleomorfisme (percentatge de cèl·lules hexagonals) i augmenti el polimegatisme (coeficient de variació de l'àrea cel·lular)(10).

El grup d'Edelhauser(17,18) ha proposat que existeix una població de cèl·lules mare adultes de cèl·lules endotelials corneals prop de la línia de Schwalbe del limbee. Aquesta és una àrea de transició entre la malla trabecular i la perifèria de l'endoteli corneal i, segons sembla, prolifera de manera limitada, especialment després de lesió endotelial (figura 7). A més, s'ha demostrat que la densitat endotelial és major a la perifèria i àrea paracentral que al centre de la còrnia (figura 5) (19).

Vida de les cèl·lules endotelials

En una persona sana, el nombre de cèl·lules de l'endoteli corneal es redueix de mitjana el 50% entre el naixement i la mort. Considerant que la descompensació corneal típicament no apareix fins que la densitat central disminueix fins a les 500 cèl·lules/mm² (disminució del 90% des del naixement i 80% de la vida adulta), l'endoteli disposa d'una reserva

important fins i tot superats els 75-80 anys de vida mitjana humana(10). Algunes estimacions suggereixen que l'endoteli corneal humà normal podria mantenir la transparència corneal durant un mínim de 224-227 anys de vida, si els humans visquessin tant (20).

Age groups (years)	INDIAN ^a		AMERICAN ^b		CHINESE ^c		FILIPINO ^d		JAPANESE ^e	
	No. of eyes	Cell density (cells/mm ²)	No. of eyes	Cell density (cells/mm ²)	No. of eyes	Cell density (cells/mm ²)	No. of eyes	Cell density (cells/mm ²)	No. of eyes	Cell density (cells/mm ²)
20-30	104	2782 ± 250	11	2977 ± 324	100	2988 ± 243	114	2949 ± 270	18	3893 ± 259
31-40	96	2634 ± 288	6	2739 ± 208	100	2920 ± 325	112	2946 ± 296	10	3688 ± 245
41-50	97	2408 ± 274	11	2619 ± 321	97	2935 ± 285	112	2761 ± 333	10	3749 ± 407
51-60	98	2438 ± 309	13	2625 ± 172	97	2810 ± 321	102	2555 ± 178	10	3386 ± 455
61-70	88	2431 ± 357	8	2684 ± 384	90	2739 ± 316	114	2731 ± 299	6	3307 ± 330
>70	54	2360 ± 357	15	2431 ± 339	83	2778 ± 365	86	2846 ± 467	15	3289 ± 313

^aRao SK, et al. Corneal endothelial cell density and morphology in normal Indian eyes. *Cornea* 2000; 19: 820-823.

^bMatsuda M, et al. Comparison of the corneal endothelium in an American and a Japanese population. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 68-70.

^cYunliang S, et al. Corneal endothelial cell density and morphology in healthy Chinese eyes. *Cornea* 2007; 26: 130-132.

^dPadilla MDB, et al. Corneal endothelial cell density and morphology in normal Filipino eyes. *Cornea* 2004; 23: 129-135.

Figura 6. Densitat central de cèl·lules endotelials en funció de l'edat i l'origen.

Mesures de diferents autors en còrnies sanes de pacients de diferent edat i origen ètnic i geogràfic. *Font: Dawson DG et al.*(10).

Funció de barrera permeable

La funció de barrera de l'endoteli corneal depèn que hi hagi un nombre suficient de cèl·lules endotelials per cobrir la superfície posterior de la còrnia i que les unions *macula occludens* que uneixen de forma discontinua la porció apical de les cèl·lules es trobin intactes. Això afavoreix la presència d'una barrera de baixa resistència elèctrica al flux d'humor aquós. Les unions *macula occludens* es caracteritzen per una obliteració parcial de l'espai intercel·lular i la retenció parcial d'un espai intercel·lular de 10nm (figura 8). A les còrnies humanes sanes, aquesta barrera evita el transvasament de fluid de l'humor aquós a l'estroma corneal, permetent alhora una difusió moderada de petits nutrients, aigua i altres metabòlits a través dels espais intercel·lulars de 10nm cap a l'estroma.(11)

La majoria de nutrients (glucosa, vitamines, aminoàcids i altres substrats) són subministrats a totes les capes de la còrnia des de l'humor aquós a través de la barrera permeable de l'endoteli corneal, amb una contribució menys rellevant de les arcades vasculares del limbe. El diòxid de carboni i altres productes catabòlics s'eliminen a través de l'endoteli cap a l'humor aquós, per la pel·lícula lacrimal o a través dels capil·lars límbics(9,10).

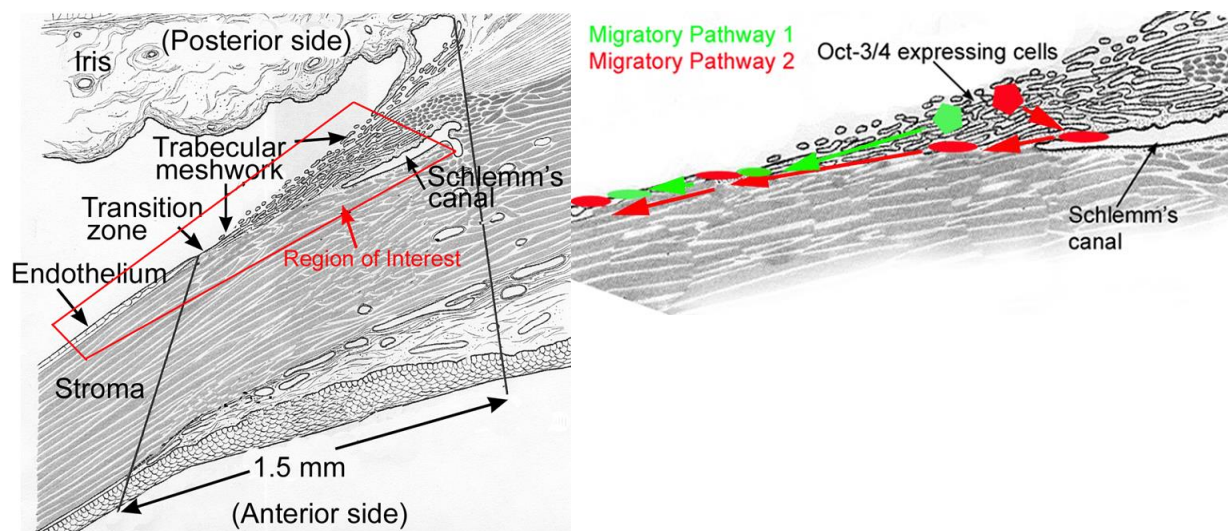


Figura 7. Ubicació i migració de les cèl·lules mare endotelials.

Esquerra, Diagrama transvers de la còrnia i el limbe humans. Es defineix com a limbe posterior la regió entre les línies negres contínues, comprnent la zona de transició, la malla trabecular i el canal de Schlemm. L'endoteli no forma part del limbe.

Dreta, possibles rutes migratòries de les cèl·lules mare (expressen el marcador *Oct-3/4 després de lesió endotelial): a través de la zona de transició (ruta 1) o a través de ls cèl·lules endotelials trabeculars, la zona de transició i, finalment, a l'endoteli corneal. *Font: McGowan SL et al.(18).*

Malgrat la pèrdua de cèl·lules endotelials que succeeix amb l'edat, no s'aprecia un increment significatiu de la permeabilitat normal en còrnies sanes d'edat avançada. La permeabilitat augmenta gradualment a mesura que la DEC disminueix per sota de 2000 cèl·lules/mm², però el mecanisme compensatori de bomba metabòlica manté la còrnia en el seu estat normal deshidratat fins que la DEC arriba a 500 cèl·lules/mm²(11).

Existeixen diversos factors que afecten de forma aguda la funció de barrera de l'endoteli. Per exemple, la disrupció reversible de les unions cel·lulars durant la irrigació amb solucions sense calci o sense glutatió, el dany mecànic durant la cirurgia intraocular o la lesió química per la introducció de solucions no fisiològiques o tòxiques en la CA. Afortunadament, la funció de l'endoteli es pot recuperar gràcies a les cèl·lules restants viables. Aquestes són habitualment capaces de migrar i cobrir de nou la superfície posterior estromal expandint-se en un àrea major i regenerant les unions intercel·lulars(11).

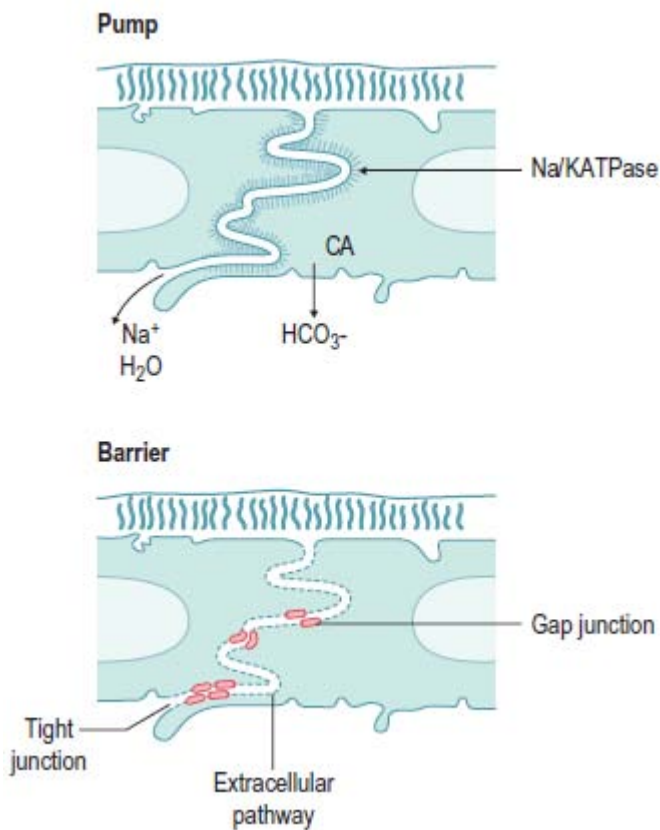


Figura 8. Esquema de les funcions de barrera i bomba de les cèl·lules endotelials.

Superior, funció de bomba metabòlica. Les Na^+/K^+ -ATPases de la paret lateral transporten Na^+ i H_2O cap a l'humor aquós. L'anhidrasa carbònica (CA) transforma el CO_2 en HCO_3^- , que difon a l'humor aquós. Inferior, les *tight junctions* (*macula occludens*) apicals i *gap junctions* laterals formen una barrera incompleta per a la difusió de molècules petites. Font: Dawson DG et al.(11).

Funció de bomba metabòlica

El manteniment de la transparència corneal depèn del metabolisme. A la paret lateral de cada cèl·lula endotelial s'hi troben uns tres milions de Na^+/K^+ -ATPases, que participen en el transport de ions -sobretot sodi (Na^+) i bicarbonat (HCO_3^-) de l'estroma a l'humor aquós(9)(figura 8).

L'estroma corneal se té una concentració de 179mEq/L de Na^+ , mentre que la concentració de l'humor aquós és de 142.9mEq/L. Tenint en compte la pressió d'imbibició de l'estroma, es genera un gradient osmòtic de +30.4mmHg que provoca la difusió d'aigua de l'estroma a l'humor aquós. A més, les cèl·lules endotelials contenen unes concentracions elevades d'anhidrasa carbònica, que forma HCO_3^- del metabolisme del CO_2 . Aquest HCO_3^- , a causa del seu gradient de concentració, difon a l'espai extracel·lular o l'humor aquós a través de l'intercanviador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ o els canals de Cl^- . També pot entrar a les cèl·lules a través del co-transportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (10).

La bomba endotelial es pot veure alterada pels següents factors: inhibició farmacològica de la Na^+/K^+ -ATPasa, disminució de la temperatura, manca de bicarbonat o inhibidors de l'anhidrasa carbònica, reducció crònica del nombre de cèl·lules endotelials a causa d'una

lesió mecànica, química o algunes patologies. En el cas de reducció en el nombre de cèl·lules, les restants poden augmentar l'activitat de les Na^+/K^+ -ATPases ja presents o bé augmentar el nombre i densitat d'aquestes darreres. Aquestes fenòmens acostumen a ser insuficients quan la DCE disminueix més enllà de les 500 cèl·lules/ mm^2 . Arribat aquest punt, les cèl·lules restants s'han hagut d'estendre tant que no tenen prou espai a les parets laterals per ubicar-hi més Na^+/K^+ -ATPases i no poden contrarestar l'important augment de la permeabilitat(11,21).

Reparació de ferides

El restabliment d'una monocapa de cèl·lules endotelials intacta i funcional és essencial per a mantenir la transparència corneal. Estudis amb còrnies de conills han establert tres fases de reparació de les ferides corneals d'espessor complet(22) (figura 9). Durant la primera (1 a 3 dies), cèl·lules pleomòrfiques i fusiformes formen una barrera incompleta però funcional amb molt poca densitat de bombes metabòliques. A la segona fase (4-7 dies) les cèl·lules s'aplanen, adopten una forma poligonal irregular i recuperen una densitat de bomba i una funció de barrera normals. És durant aquesta fase quan la Paquimetria es normalitza més ràpidament. La tercera fase es caracteritza per una remodelació de la monocapa de cèl·lules endotelials. L'endoteli corneal humà cicatritza més lentament i en menys grau, però la seva còrnia també tolera millor la pèrdua de cèl·lules endotelials(21).

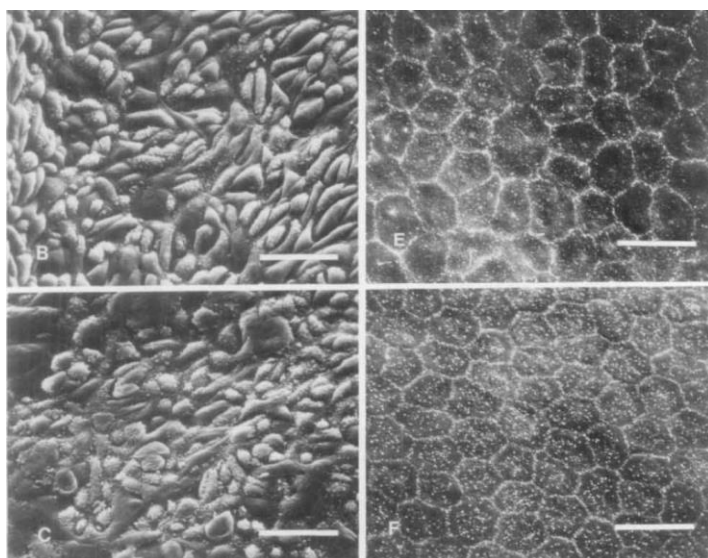


Figura 9. Fases de la reparació endotelial en ferides corneals d'espessor complet en conills.

Microscòpia electrònica després d'una congelació corneal d'espessor complet de 6mm. *B*, primera fase (als 2 dies), amb cèl·lules pleomòrfiques i fusiformes. *C*, final de la primera fase (3 dies). *E*, final de la segona fase (7 dies), les cèl·lules s'han aplanat i adopten una forma poligonal. *F*, tercera fase (30 dies), monocapa amb cèl·lules pràcticament uniformes. (*B* i *C*, barra=50 μm ; *E* i *F*, barra=100 μm). Font: Yee RW et al.(22).

2.2. Edema corneal

2.2.1. Equilibri electrostàtic de l'estroma corneal

L'efecte Donnan estableix que la pressió d'inflat d'un gel amb càrrega (com és l'estroma corneal) prové d'un desequilibri iònic. Les càrregues negatives (anions) de les cadenes laterals dels proteoglicans GAG de l'estroma corneal juguen un paper fonamental en aquest efecte. D'una banda, els doblets GAG antiparal·lels produeixen unes forces electrostàtiques repulsives que indueixen una força expansiva anomenada pressió d'inflat. De l'altra, les cadenes laterals GAG carregades negativament canvien de forma en medi aquós atraient cations Na^+ i produint un efecte osmòtic que porta a la difusió i absorció d'aigua(10,11).

En condicions normals, un 75% dels proteoglicans corneals no tenen les seves càrregues negatives saturades (unides a Na^+ i aigua). Si fallessin l'epiteli o l'endoteli, podrien absorbir encara més aigua, però aquests són tan impermeables (especialment l'epiteli), que la bomba metabòlica mantén la hidratació estromal en el rang normal del 78%(21).

2.2.2. Clínica de l'edema corneal

El terme *Edema Corneal* es refereix literalment a una còrnia més hidratada del normal; és a dir amb més del 78% d'aigua. En termes clínics s'acostuma a utilitzar per a referir-se a circumstàncies diverses. És important entendre el seus mecanismes per saber identificar-ne la causa

Edema epitelial

S'observa un aspecte emboirat i microquístic a l'epiteli en casos moderats, reduint l'agudesia visual (AV) i augmentant la sensació d'enlluernament (*glare*). També podem trobar grans butllofes subepitelials i doloroses en casos més avançats. Si les butllofes persisteixen, s'acostuma a formar un pannus fibrocol·lagenós degeneratiu a l'espai subepitelials, disminuint encara més l'AV però reduint el dolor de manera important (figura 10).

Edema estromal

L'edema estromal corneal no és dolorós i es presenta com un emboirament i augment de la paquimetria (figura 10) que produeixen una disminució de l'AV moderada i un augment de l'enlluernament. A nivell estructural, augmenta la distància, s'altera l'ordre de les fibres

de col·lagen, es produeix la lisi de queratòcits i es perden proteoglicans(23). Tot i això, gràcies a l'arquitectura del col·lagen de l'estroma corneal (de limbe a limbe), gairebé no es dona expansió circumferencial i l'expansió es produeix en l'eix anteroposterior (majoritàriament en direcció posterior)(24).

Plecs a la membrana de Descemet

Típicament, quan l'edema estromal és important, apareixen plecs de la MD deguts al bombament posterior de l'estroma. Aquests plecs es poden apreciar microscòpicament a làmpada de fenedura (figura 10) i també s'observen per OCT. El paper i afectació de la capa de Dua en casos d'edema corneal encara no s'ha descrit, si bé hi ha publicacions que suggereixen que podria tenir una paper en la patogènia i resolució de l'hidrop corneal agut en queratocon(12,25).

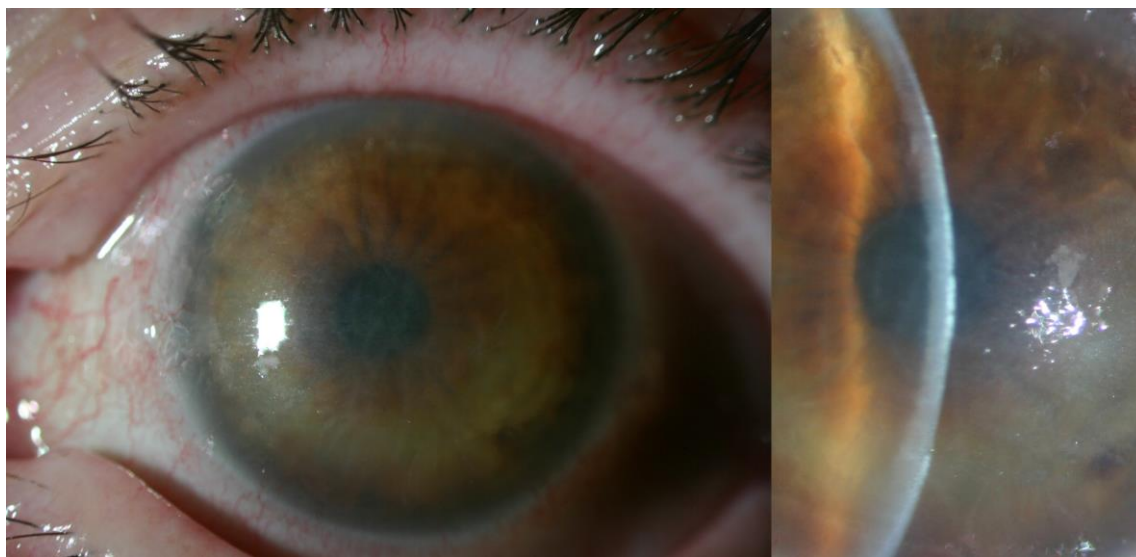


Figura 10. Edema corneal avançat.

S'aprecia edema epitelial, estromal i plecs a la membrana de Descemet. *Font: Servei d'Oftalmologia, Hospital Universitari MútuaTerrassa.*

Paper de la pressió intraocular

L'epiteli no disposa de proteoglicans fixes amb càrrega negativa i té unes forces cohesives i tensionals molt més febles que les de l'estroma corneal. Per aquest motiu, el seu nivell d'hidratació depèn principalment de la pressió intraocular (PIO). En canvi, al trobar-se ancorades als 360° del limbe, les fibres de col·lagen de l'estroma varien la força cohesiva sobre l'estroma en funció de la PIO. Així, si la PIO es troba elevada i la bomba endotelial funciona amb normalitat, l'edema es trasllada a l'epiteli. Si la PIO és baixa i hi ha una disfunció endotelial, l'edema roman a l'estroma (26) (figura 11).

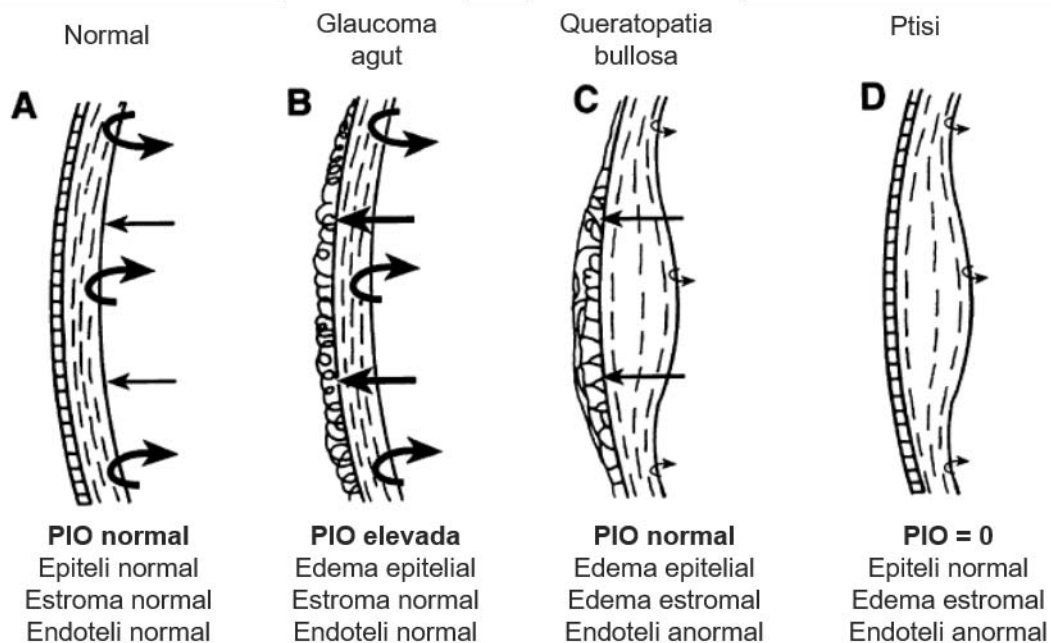


Figura 11. Equilibri entre la pressió intraocular (PIO) i la funció de bomba endotelial en diferents circumstàncies clíniques.

Si la PIO supera la capacitat de la bomba endotelial, es produeix un flux cap a l'endoteli. Quan la PIO és baixa (com a la ptisi), no es produeix edema epitelial. *Adaptat de Hatton MP et al. (26).*

2.2.3. Patologia endotelial

Les cèl·lules de l'endoteli corneal poden veure alterada la seva funció de barrera o de bomba metabòlica per diferents patologies. Les principals apareixen recollides a la taula 1. D'aquestes, la distròfia endotelial de Fuchs (DEF) és la més freqüent en el nostre medi i principal causa d'indicació de queratoplàstia endotelial.

Distròfies	Patologia inflamatòria
Distròfia endotelial de Fuchs	Endotelitis primària
Distròfia polimorfa posterior	Uveïtis
Distròfia corneal endotelial lligada a l'X	Queratitis estromal vírica
Síndromes Irido-Corneo-Endotelials	Trabeculitis

Taula 1. Principals patologies de l'endoteli.

Distròfia endotelial de Fuchs

La DEF és una malaltia lentament progressiva que debuta entre la cinquena i setena dècades de la vida. En el 50% dels casos, s'hi troba un patró d'herència autosòmica dominant. Les dones tenen una predisposició 2.5 vegades més elevada a patir-la i desenvolupen edema corneal unes 5.7 vegades més sovint que els homes(27).

La manifestació inicial són les guttes corneals centrals. Les guttes són una excrescència o engruiximent focal de la MD, i es veuen com punts foscos a la superfície posterior corneal per il·luminació directa i semblen gotes per retroil·luminació. També es pot apreciar una dispersió de pigment en forma de pols sobre l'endoteli (figura 12). Amb el temps, les guttes es propaguen perifèricament i s'ajunten al centre, conferint un aspecte de *metall repicat*.

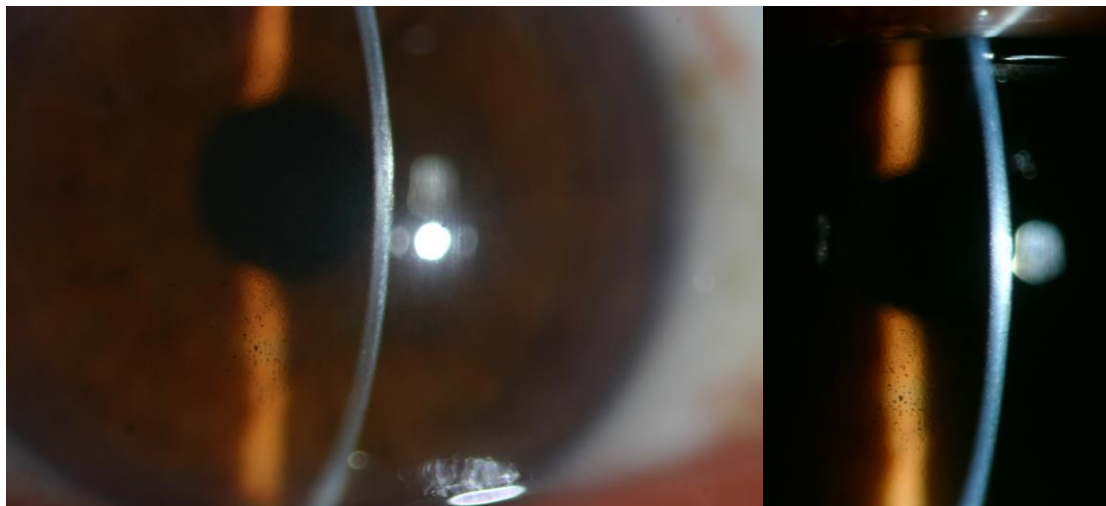


Figura 12. Biomicroscòpia d'un cas amb distròfia endotelial de Fuchs avançada.

Esquerra, dispersió de pigment sobre l'endoteli. A la còrnia superior s'hi aprecien les guttes. Dreta, guttes amb aspecte de metall repicat. *Font: Servei d'Oftalmologia, Hospital Universitari MútuaTerrassa.*

A l'inici, l'edema corneal és lleu i es manifesta a primer hora del dia, millorant a mesura que avança el dia, gràcies a la major evaporació de la llàgrima quan el pacient té els ulls oberts. Més endavant, poden aparèixer bulles, erosions epitelials, emboirament estromal i fibrosi subepitelials.

2.2.4. Iatrogènia sobre l'endoteli

La iatrogènia és una de les principals causes de disfunció endotelial. Cal saber identificar les diverses intervencions o cirurgies que poden afectar la seva funció i monitoritzar la funció endotelial abans i després de la intervenció. Aquestes canvien en funció de l'edat del pacient (figura 13)

Lents de contacte

No són una causa directa de descens de la DCE, però poden provocar edema corneal agut reversible i, a llarg termini, aparèixer signes d'estrès a les cèl·lules endotelials (alteració del polimegatisme i el pleomorfisme)(21). La font principal d'oxigen per a

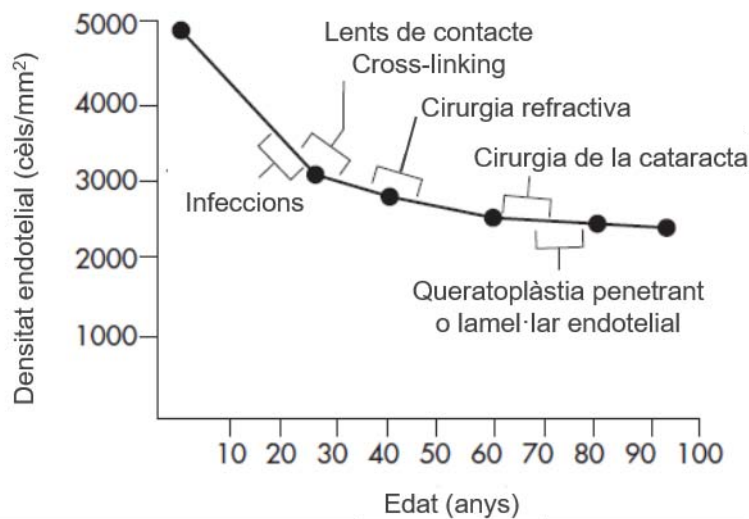


Figura 13. Principals causes de descens de la densitat de cèl·lules endotelials per franja d'edat.

El gràfic mostra el descens normal de la densitat de cèl·lules endotelials amb l'edat. A banda i banda, les principals agressions en funció de l'edat. Excepte les infeccions, la resta són iatrogèniques. *Adaptat de Dawson DG et al.(11).*

l'endoteli és l'oxigen atmosfèric. A més l'endoteli té una activitat metabòlica molt més elevada que la de l'epiteli. Una baixa permeabilitat a l'oxigen de les lents de contacte, provoca que el metabolisme de la cèl·lula endotelial passi a ser anaerobi, acumulant-se CO_2 i àcid làctic a l'estroma. A més, es produeix 12(R)HETE a l'epiteli, un potent inhibidor de la Na^+/K^+ -ATPasa endotelial.(28)

Cirurgia amb làser excimer

S'ha observat que si s'aplica en còrnies amb una paquimetria residual inferior a $200\mu\text{m}$, augmenta el polimegatisme, disminueix el pleomorfisme i altera la funció de barrera de forma aguda i temporal(29).

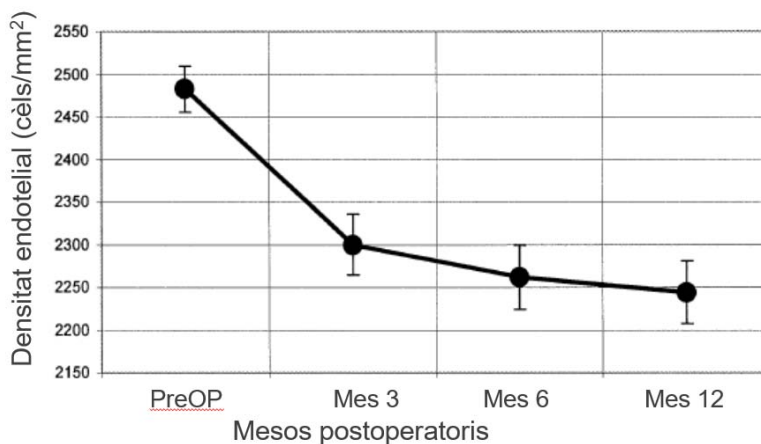


Figura 14. Evolució de la densitat central de cèl·lules endotelials abans i després de facoemulsificació.

Dades expressades en cèl·lules/ mm^2 , mitja i desviació estàndard. La pèrdua més rellevant es produeix els primers tres mesos. *Font: Bourne RRA et al.(30).*

Cirurgia de la cataracta

La facoemulsificació amb implantació de lent intraocular (LIO) és la tècnica d'elecció actual per a la cirurgia de la cataracta. En casos normals, no comporta una major pèrdua de DCE que la seva tècnica predecessora, l'extracció extracapsular del cristal·lí. Tot i això, en cataractes avançades, sí que s'ha descrit un major dany endotelial emprant la facoemulsificació(30). Aquest dany sobre les cèl·lules endotelials es deu als següents mecanismes:

- Distorsió corneal.
- Rebot de fragments nuclears contra l'endoteli.
- Contacte amb la lent o instruments intraoculars.
- Alliberament de radicals lliures.

La pèrdua de DCE a l'any de la facoemulsificació s'ha xifrat en un 10.5%, però no s'han descrit canvis rellevants en el polimegatisme o el pleomorfisme (Figura 14). Els factors de risc per a una major pèrdua de DCE són(30):

- Ruptura de càpsula posterior amb pèrdua de vitri.
- Cataractes dures.
- Edat en el moment de la cirurgia.

Lents fàquiques

Estudis amb les LIOs fàquiques Verisyse (Ophthec, suport iridià) i Visian ICL (Staar Surgical, implant a sulcus) han mostrat un menor component en l'impacte agut de la cirurgia que la facoemulsificació (-7% i -3% al primer any, respectivament). Tot i això, presenten un component lent i crònic que és entre quatre i nou vegades superior a la pèrdua de DCE normal, en un seguiment postoperatori de 5 anys. (-2.7%/any i -2.5%/any, respectivament)(31).

Queratoplàstia

Pel que fa a la queratoplàstia penetrant (QP), Bourne WM et al.(32), en un estudi longitudinal amb 20 anys de seguiment van trobar que la pèrdua de cèl·lules endotelials es produïa en dues fases: una de ràpida i una de lenta. Durant la ràpida, la DCE central disminueix exponencialment un 37% durant el primer any, un 8.4%/any durant els següents quatre i un 4.2%/any de manera lineal a partir d'aleshores.

En un estudi en què comparaven la Queratoplàstia Lamel·lar Anterior Profunda (DALK) i la QP, Cheng YY et al.(33) van trobar una menor pèrdua de DCE a l'any en els ulls operats de DALK en què no s'havia perforat la MD (-18%/any). Tot i això, en els ulls amb petites perforacions de la MD, no van torbar diferències estadísticament significatives respecte a la QP.

Cross-linking corneal

S'ha descrit alguns casos aïllats d'edema corneal persistent després de cross-linking del col·lagen corneal amb riboflavina A(34–37). A pesar de les precaucions preses pel que fa a la paquimetria mínima, es sospita que l'aprimament estromal durant la fase d'absorció de la riboflavina A podria afavorir el dany endotelial. Goldich Y et al.(38), en un estudi prospectiu amb tres anys de seguiment, van observar una reducció, no estadísticament significativa, del 0.6% anual superior a la fisiològica.

2.2.5. Dany farmacològic de l'endoteli

Les solucions d'irrigació que s'utilitzen en cirurgia intraocular han de tenir una composició molt semblant a l'humor aquós per tal de no resultar tòxiques per als diferents teixits intraoculars. L'endoteli, en particular, té una tolerància als canvis molt petita. Per a funcionar amb normalitat, el seu pH s'ha de trobar entre 6.7 i 8.1; l'osmolalitat, entre 270 i 350mOsm.

La toxicitat farmacològica sobre l'endoteli s'engloba en l'anomenada síndrome tòxica del segment anterior (TASS)(39). Aquesta consisteix en una inflamació estèril postoperatòria que comença 12-48h després d'una cirurgia en el pol anterior i que pot provocar una pèrdua de més del 50% de la DCE central. A continuació s'esmenten les principals causes de TASS(39).

Solucions d'irrigació o viscoelàstics

- Composició química incompleta.
- pH incorrecte (<6.5 ó >8.5).
- Osmolalitat incorrecta (<200mOsm o >400mOsm).
- Conservants o additius (en antibiòtics, midriàtics).

Contaminants dels instruments oftàlmics

- Residus de detergents (sabons, productes enzimàtics).
- Lipopolisacàrids bacterians o altres residus d'endotoxines.

- Residus d'ions metàl·lics (coure o ferro).
- Viscoelàstics desnaturalitzats.

Medicacions oculars

- Concentració incorrecta.
- pH incorrecte (<6.5 ó >8.5).
- Osmolalitat incorrecta (<200mOsm o >400mOsm).
- Dissolvent amb el pH o l'osmolalitat incorrectes.
- Conservants en el dissolvent.

Lents intraoculars

- Elements del polit.
- Components per a la neteja i esterilització.

En el cas de les noves tècniques de queratoplàstia endotelial, és important tenir present que s'ha descrit la toxicitat de l'aire i l'hexafluorur de sofre (SF₆) sobre l'endoteli(40,41). En un estudi de laboratori amb còrnies humanes, l'aire va demostrar ser tòxic a partir de les primeres sis hores a la CA, sent la pèrdua de DCE central rellevant més enllà de les primeres 24h(40). Tot i això, les condicions de l'estudi no eren les de la pràctica clínica, on habitualment no s'observa una pèrdua tan important. In vivo, per exemple, la pressió de l'aire és menor i la bombolla es mou, evitant que les cèl·lules endotelials queden completament aïllades de l'humor aquós durant hores. En un estudi amb felins, es va comparar l'efecte de l'aire i l' SF₆ al cap de deu dies d'haver-se injectat a la CA de cadascun dels ulls de 16 individus. El resultat va ser que amb l' SF₆ disminuïa més la DCE central i s'observaven més signes inflamatoris a la CA(41). Tot i això, en un estudi del 2016 amb botons corneo-esclerals humans muntats en cambres artificials, no es van trobar diferències estadísticament significatives en quant a la pèrdua de DCE o toxicitat sobre les cèl·lules endotelials(42).

2.3. Avaluació clínica de la funció endotelial

En l'anamnesi d'un pacient amb clínica d'edema corneal, cal tenir en compte els següents aspectes(43):

- Edat d'inici.
- Duració dels símptomes.
- Alteració unilateral o bilateral.

- Medicació ocular emprada.
- Antecedents patològics o quirúrgics oftalmològics.
- Cirurgia refractiva prèvia.
- Variació diürna dels símptomes.
- Efecte de l'entorn sobre els símptomes.

A la làmpada de fenedura, és important examinar de forma acurada les diferents capes de la còrnia, ja que la diferent afectació de l'epiteli (bulles, erosions, fibrosi subepitelials), l'estroma (augment de l'espessor) o l'endoteli (plecs, guttes) ens pot orientar sobre l'etiologia de l'edema corneal. Cal utilitzar la il·luminació directa, la fenedura (que a 45° ens donarà una imatge especular de l'endoteli) i la retroil·luminació.

A més, les proves complementàries són un complement fonamental de l'exploració clínica en l'estudi del pacient amb disfunció endotelial i edema corneal. A continuació es descriuen les principals:

2.3.1. Paquimetria

A mesura que augmenta la hidratació corneal, també ho fa el seu espessor. El valor normal de l'espessor corneal central es troba al voltant de les 515µm. A la regió paracentral, varia de les 522µm inferiors a les 574µm superiors. A la perifèria, es troba 633µm inferiors i 673µm superiors.

Tot i que hi ha diverses maneres de mesurar-la, els dos mètodes més habituals són l'ultrasònic i l'òptic. La paquimetria ultrasònica és còmoda, fàcil de mesurar i no depèn de la transparència corneal. La paquimetria òptica, tot i dependre de la transparència corneal i l'habilitat de l'examinador, té l'avantatge de ser més econòmica i no requerir contacte. En general, no acostuma a haver-hi grans diferències entre els dos mètodes. Altres opcions inclouen l'OCT, la biomicroscòpia ultrasònica (UBM), la microscòpia confocal i la topografia corneal amb escaneig per fenedura.

Les fonts d'error en la mesura de la paquimetria depenen del mètode, però també de factors externs, com la repetició de les mesures, l'assecamment de la còrnia, la posició del pacient o el marcatge(44).

2.3.2. Microscòpia especular

Permet determinar directament la densitat i morfologia de les cèl·lules endotelials. Pot ser de contacte o no-contacte. Les imatges obtingudes són molt semblants a les de la microscòpia electrònica, però amb l'avantatge d'obtenir-les de teixit viu i no ser invasiva.

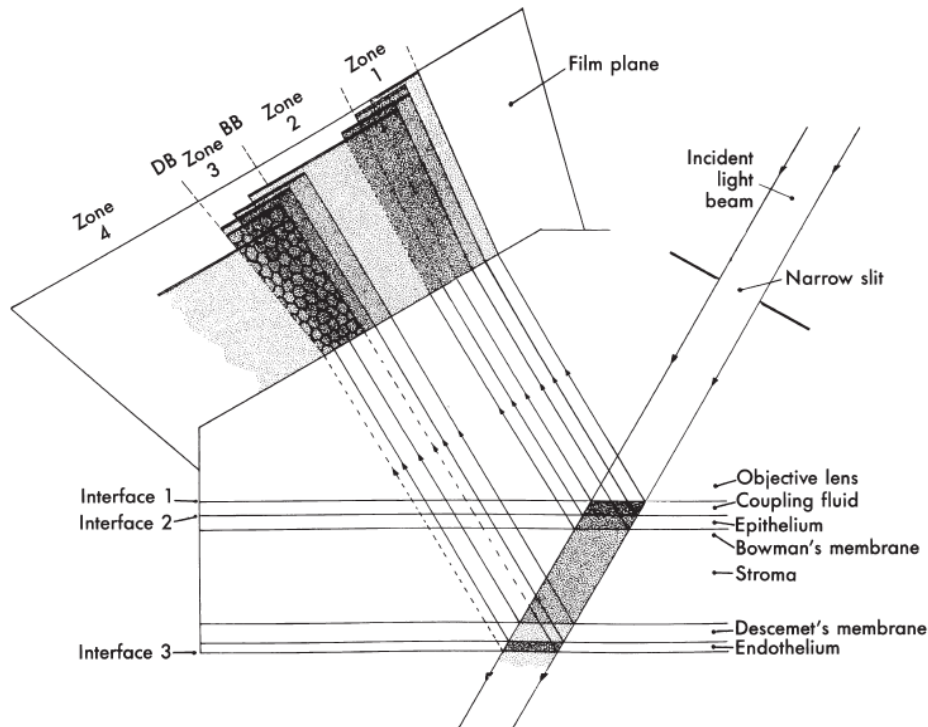


Figura 15. Principi òptic de la microscòpia especular.

Una franja de llum s'enfoca sobre la superfície d'interès (habitualment l'endoteli). Els rajos de llum reflectits de manera especular (com en un mirall) s'enfoquen sobre el sensor (*film plane*). Habitualment, les imatges s'observen a través d'un ocular o en un monitor. *Font: Laing R(45).*

El principi fonamental de la microscòpia especular (figura 15) és la reflexió que s'observa en una franja de llum dirigida sobre la còrnia amb una angulació determinada. Perquè aquest fenomen es produeixi, cal que l'angle del feix reflectit respecte a la superfície reflectant sigui el mateix que el del feix incident sobre la superfície reflectant. Així, el microscopi només mostra rajos de llum obtinguts per aquesta reflexió.

La microscòpia especular permet una valoració qualitativa i quantitativa de l'endoli (figura 16). A nivell qualitatiu es pot valorar el polimegatisme, pleomorfisme, la presència d'irregularitats, excrescències (guttès), coalescència i, al banc d'ulls amb tècniques de colorant sobre còrnies donants, mitosi. Quantitativament, permet calcular-ne la densitat (cèl·lules endotelials/mm²). Els primers models, molts d'ells encara en ús, utilitzaven un

marc fixe (una àrea coneguda) per calcular, amb l'ajuda d'un operador, quantes cèl·lules es trobaven a l'interior. L'inconvenient d'aquest mètode és que *talla* les cèl·lules del marc sense tenir en compte quanta superfície queda dins o fora de l'àrea seleccionada i, per tant, provoca un marge d'error del càlcul. Més endavant, es va desenvolupar un mètode de marc variable que resseguia el perímetre de les cèl·lules, sense, augmentant-ne la precisió. Tot i això, la principal limitació d'aquest mètode de comptatge segueix sent la dificultat per identificar els marges de les cèl·lules, que a vegades poden no ser prou nítids i alterar el resultat final(45,46).

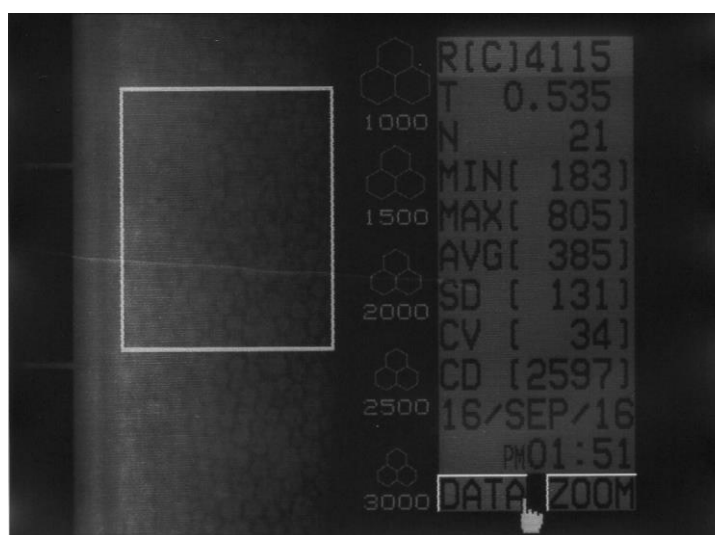


Figura 16. Microscòpia especular central d'un pacient sa de 23 anys.

A l'esquerra, imatge per a l'anàlisi qualitativa: monocapa de cèl·lules sense irregularitats ni excrescències, pleomorfisme elevat (percentatge de cèl·lules hexagonals) i baix polimegatisme (coeficient de variació de l'àrea cel·lular). A la dreta, dades qualitatives: paquimetria (T), número de cèl·lules emprades per a l'estimació de la densitat (N), àrea cel·lular mínima (MIN), àrea cel·lular màxima (MAX), àrea cel·lular mitja (AVG), desviació estàndard (SD), coeficient de variació (CV) i densitat de cèl·lules endotelials centrals (CD). *Font: Servei d'Oftalmologia. Hospital Universitari MútuaTerrassa.*

2.3.3. Microscòpia confocal en viu

La microscòpia confocal és un tècnica que es pot utilitzar en teixits vius, proporciona imatges d'alta resolució i permet generar talls òptics del teixit a estudiar sense necessitat de manipular-lo. A més de per a l'estudi de l'endoteli, s'utilitza en el diagnòstic de distròfies, infeccions, inflamació i canvis traumàtics/postquirúrgics, entre d'altres(47).

El principi de funcionament bàsic (figura 17) és el mateix que en qualsevol altre microscopi òptic, en què s'emet un feix de llum cap a l'objecte a estudiar i aquest retorna una imatge. La seva particularitat rau en què els feixos de llum passen per foradets quan

s'emeten i al reflectir-se, reduint-ne la difracció. A més, la lent condensadora i la objectiu tenen el mateix punt focal, d'aquí ve el terme *confocal*(48).

La font de llum s'enfoca en un petit volum de la còrnia a explorar i la llum reflectida es fa passar pel punt detector confocal. Així, es redueix la quantitat de senyal desenfocada dels plans superior i inferior al pla focal, augmentant la resolució de la imatge obtinguda (figura 18).

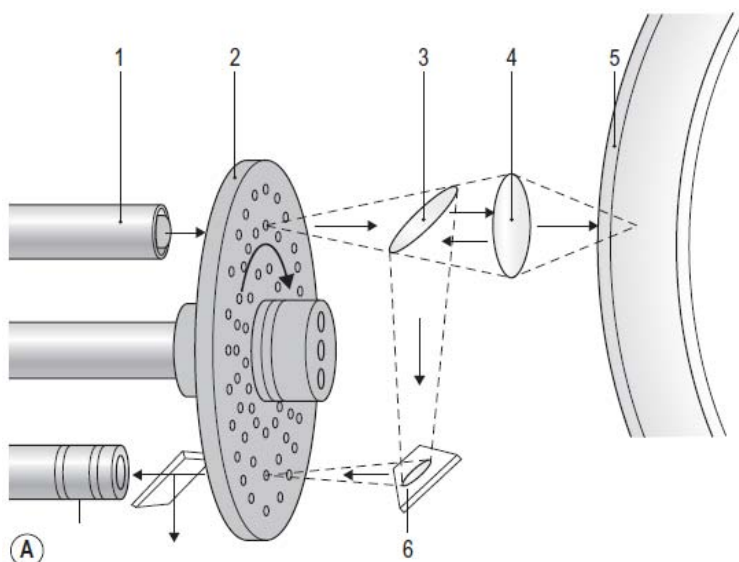


Figura 17. Esquema del funcionament òptic d'un microscopi confocal.

La llum surt d'una font ampla (1) passa a través dels forats d'un cantó del disc de Nipkow (2) i un separador de feixos (3) i s'enfoca a la lent objectiu (4) i la còrnia (5). El senyal reflectit es reflecteix al separador de feixos (3) i el mirall (6) per a passar pel forat conjugat de l'extrem oposat del disc, evitant que la llum de l'exterior arribi a la càmera o a l'ocular. *Font: adaptat de Petroll WM et al.(48).*

Tot i l'elevada resolució, el seu cost juntament amb l'expertesa i temps necessari per a obtenir les imatges, fan que no s'utilitzi de forma rutinària per a l'estudi de l'endoteli corneal.

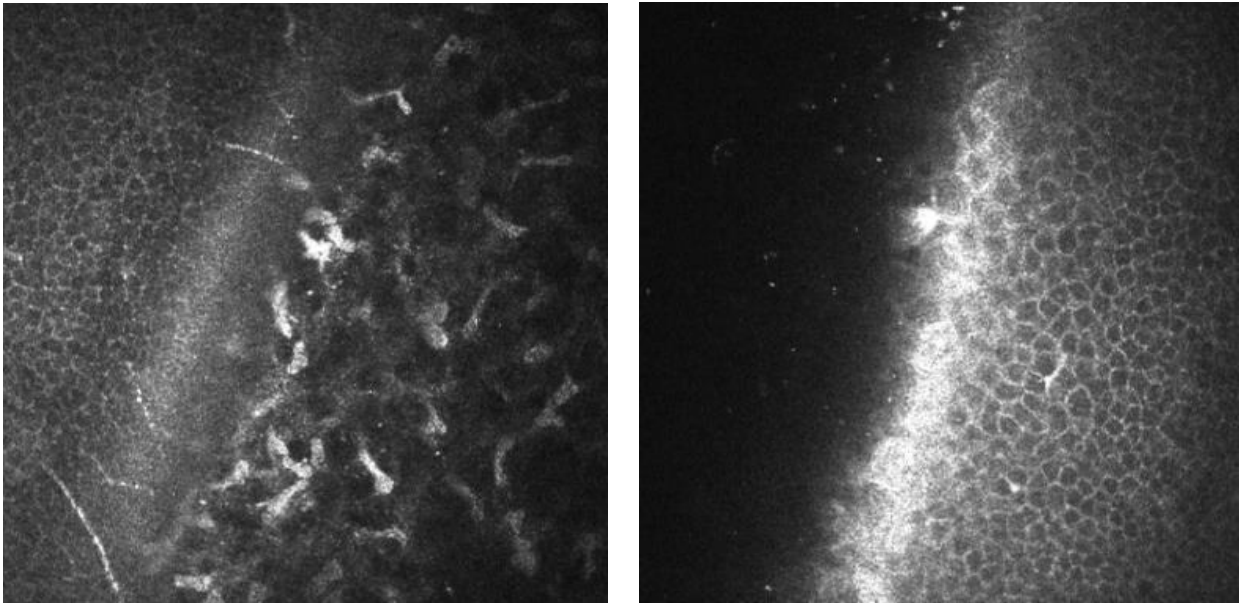


Figura 18. Microscòpia confocal in vivo de les capes posteriors corneals.

Esquerra, cèl·lules endotelials, membrana de Descemet i estroma (d'esquerra a dreta). Les formes més blanques de l'estroma són queratòcits. Dreta, cèl·lules endotelials. HRT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Alemanya. *Font: Servei d'Oftalmologia. Hospital Universitari MútuaTerrassa.*

2.3.4. Tomografia de coherència òptica

Genera una imatge de les diferents capes de la còrnia a mitjançant l'emissió i reflexió de llum (figura 19). Alguns aparells poden calcular automàticament la paquimetria corneal central, la profunditat de la cambra anterior o el volum de la CA. Les principals indicacions a nivell corneal són l'estudi de la paquimetria de forma contínua (i no només una única mesura central, les opacitats corneals (com leucomes estromals) i els canvis postquirúrgics (per exemple, espessor d'un penjall de LASIK -Queratomileusi In Situ Assistida per Làser- o adherència d'un empelt lamel·lar)(49).

L'OCT es serveix de la interferometria de baixa coherència per a obtenir imatges d'alta resolució. S'envia un feix de llum a través de dues vies òptiques, una a l'ull i l'altra a l'interferòmetre. La font de llum habitual és un díode emissor de llum superluminescent, infraroja, de 1310nm amb una longitud d'ona que té una penetració limitada a l'ull. La llum retornada per la còrnia i la retornada de l'interferòmetre es combinen al fotodetector. La força de la senyal combinada retornada és una mostra de la reflectància d'un petit volum de teixit en aquella localització específica(50).

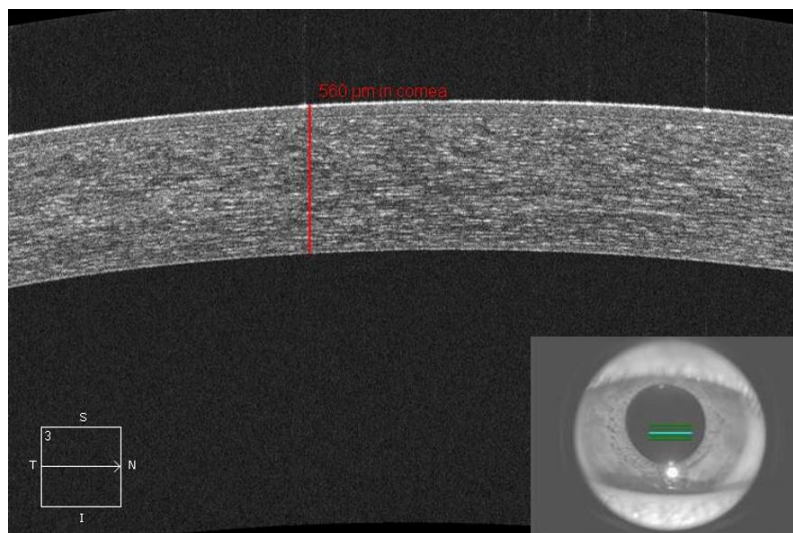


Figura 19. Tomografia de coherència òptica en un ull sa.

La miniatura a baix a la dreta mostra la ubicació i orientació del tall òptic. A la imatge gran, tall òptic de la còrnia. En vermell, mesura manual de l'espessor corneal sobre la imatge. SD-OCT Cirrus; Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemanya. *Font: Servei d'Oftalmologia. Hospital Universitari MútuaTerrassa.*

2.4. Tractament mèdic de l'edema corneal

En funció de la gravetat i l'etiologia de l'edema corneal, es poden emprar els següents tractaments no quirúrgics(43).

2.4.1. Fàrmacs hipertònics

L'ús de solucions o unguents com el col·liri de clorur sòdic al 5% faciliten el pas de fluid a través de l'epiteli. Per a usos diagnòstics, també es pot utilitzar la glicerina a concentracions elevades. Aquestes, però, és molt dolorosa i requereix la instil·lació prèvia d'anestèsia tòpica.

2.4.2. Fàrmacs hipotensors

En casos d'augment agut o subagut de la PIO, descendir-la pot millor l'edema corneal i reduir el patiment de les cèl·lules endotelials. Poder ser útils tots els principis actius, però els inhibidors de l'anhidrasa carbònica s'han d'usar amb precaució. Aquests alteren l'equilibri electrostàtic de les cèl·lules endotelials i redueix el flux de líquid de l'estroma a l'humor aquós per part de la bomba endotelial.

2.4.3. Corticoides tòpics

Són útils en casos de disfunció endotelial d'etiologia inflamatòria, com la queratitis estromal herpètica o el rebuig d'un transplantament corneal, i en aquells edemes causats per la inflamació del trauma quirúrgic, com després de facoemulsificació.

2.4.4. Lents de contacte terapèutiques

Alleugen la simptomatologia deguda a la queratopatia ampol·lar. És important que tinguin una elevada permeabilitat a l'oxigen.

2.5. Tractament quirúrgic de la disfunció endotelial: evolució

En els casos d'edema corneal irreversible per disfunció endotelial, el tractament d'elecció és la seva substitució mitjançant queratoplàstia. Les tècniques de queratoplàstia han anat evolucionant fins arribar a la tècnica d'elecció actual i objecte d'aquesta tesi, la DMEK.

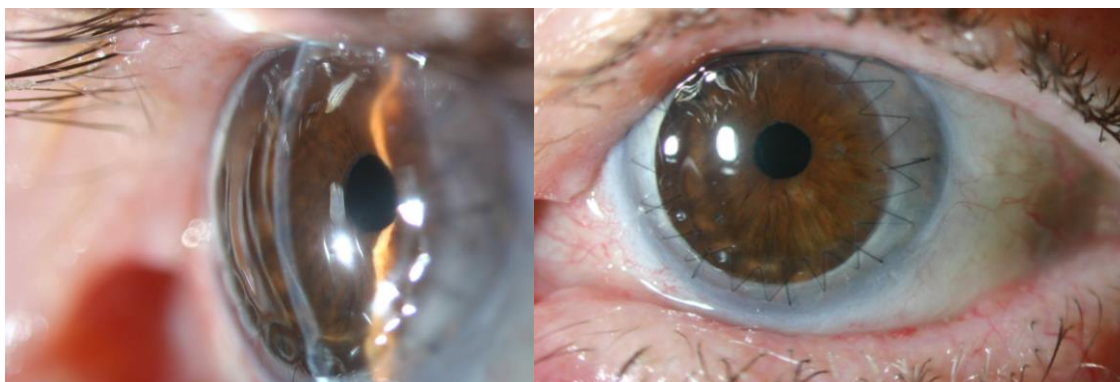


Figura 20. Queratoplàstia penetrant.

Esquerra, tall òptic amb làmpada de fenedura on s'observa la integritat de tot l'espessor corneal central. A la part inferior s'aprecia la irregularitat de la interfase donant-receptor.

Dreta, vista central. S'aprecia la còrnia receptora blanca i la donant transparent. L'empelt està suturat amb monofilament continu i punts solts. *Font: Servei d'Oftalmologia. Hospital Universitari MútuaTerrassa.*

2.5.1. Queratoplàstia penetrant

La primera QP exitosa en humans de què es té constància data del 1905, però la tècnica no es va popularitzar i estendre fins al anys 40 i 50 del segle XX, de la mà del Dr. Castroviejo(1). La QP consisteix en un transplantament al·logènic de tot l'espessor corneal (figura 20). Actualment, s'utilitzen trepans circulars tant per donant com per al receptor que acostumen a anar dels 7 als 10.5mm. L'empelt es sutura amb monofilament (habitualment niló) amb punt aïllats o sutures contínues, que en poden ser una o dues.

Tot i que permet una ràpida restauració de la transparència corneal, presenta alguns inconvenients que han fet s'hagin anat limitant les seves indicacions en favor de tècniques d'espessor parcial (lamel·lars):

- Recuperació refractiva lenta i variable. Risc d'astigmatisme residual elevat i/o irregular.
- Cirurgia a *globus obert*. Risc de complicacions intraoperatòries potencialment més greus.
- Major taxa de rebuig que les tècniques lamel·lars.
- Alteració estructural de la còrnia. Major vulnerabilitat davant de traumatismes.

2.5.2. Primeres queratoplàsties lamel·lars endotelials

Tillett va fer la primera descripció d'una tècnica lamel·lar posterior, l'any 1956. Els anys 60, el Dr. José Barraquer va descriure una altra tècnica a través d'una abordatge anterior, un penjall de LASIK(1). Melles, a partir dels anys 1990, va descriure una tècnica en què mantenia la integritat de l'estroma anterior en el receptor i, per primera vegada, prescindia de sutures, fent servir aire per a la subjecció de l'empelt(45). A més, va establir les bases per a la dissecció manual del donant, amb el seu joc de tres espàtules(2). La va anomenar Queratoplàstia Lamel·lar Posterior (PLK). Entre el 2000 i el 2005(52,53), Terry va dissenyar nou instrumental, va reduir la mida de la incisió i va estandarditzar la tècnica, anomenant-la Queratoplàstia Endotelial Lamel·lar Profunda (DLEK).

2.5.3. La descemetorrexi

Després d'alguns assajos amb models animals i ulls humans de cadàver(2), Melles va descriure una tècnica de preparació del receptor cabdal en el desenvolupament de les queratoplàsties lamel·lars endotelials: la descemetorrexi(3). Originalment descrita amb la CA plena d'aire, però actualment també practicada sota humor aquós, irrigació continua de sèrum salí balancejat (BSS) o viscoelàstic; la tècnica consisteix en realitzar un tall circular amb un instrument rom per a després arrencar la MD i endoteli de la còrnia receptora (figura 21).

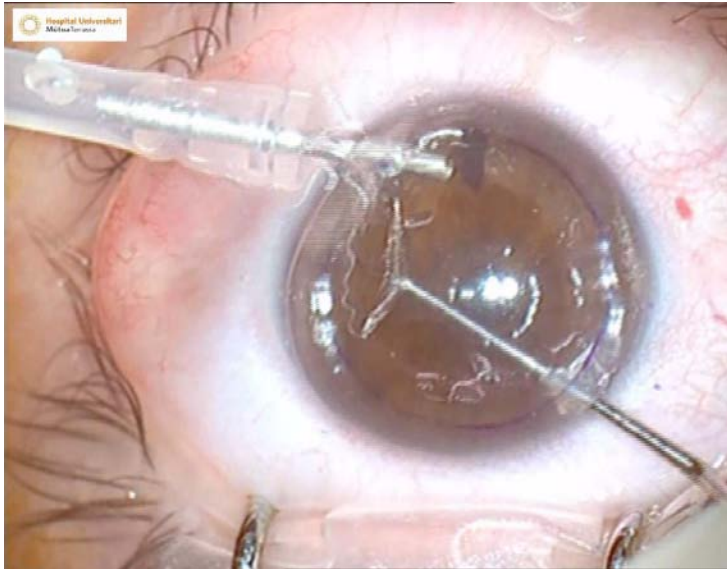


Figura 21. Fotograma d'una descemetorrexí en curs.

La canula situada al quadrant infero-nasal (5h) injecta aire per mantenir la cambra anterior formada. A més, millora visualització. El cercle de 8mm de diàmetre en violeta de genciana delimita el marge de la descemetorrexí. Amb l'objecte rom (un ganxo de Sinskey invertit, en aquest cas) s'arrenca la membrana de Descemet tangencialment i s'extreu per la incisió principal. *Font: Servei d'Oftalmologia. Hospital Universitari MútuaTerrassa.*

2.5.4. DSEK: Queratoplàstia endotelial amb arrencament de la membrana de Descemet

La DSEK és la tècnica sorgida de la combinació de la descemetorrexí la dissecció manual de l'empelt descrita per Melles(2). Price et al. la van estandarditzar i van publicar la primera sèrie de 50 ulls operats de DSEK(54). Les principals avantatges eren que era menys traumàtica per les estructures intraoculars, mantenia la còrnia receptora estructuralment intacta a l'incorporar la descemetorrexí i donava millor AV final al ser la superfície receptora regular.

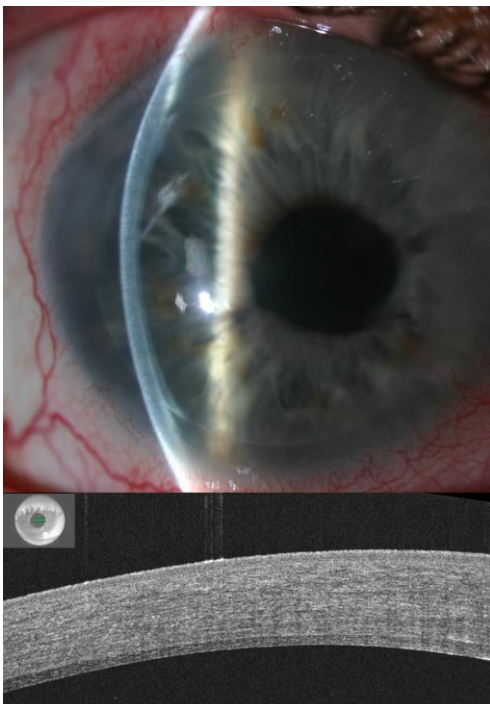


Figura 22. DSAEK: queratoplàstia endotelial automatitzada amb arrencament de la membrana de Descemet.

A dalt, biomicroscòpia en el postoperatori de DSAEK. S'aprecia el perímetre i l'espessor de l'empelt. L'espessor perifèric és lleugerament superior al central.

A baix, OCT del mateix ull. S'aprecia la interfase i l'espessor de l'empelt de DSAEK. *Font: Servei d'Oftalmologia. Hospital Universitari MútuaTerrassa.*

2.5.5. DSAEK: Queratoplàstia endotelial automatitzada amb arrencament de la membrana de Descemet

Gorovoy va ser el primer a utilitzar el microqueratom per a obtenir empelts d'endoteli, MD i una mica d'estroma posterior(4). Les avantatges d'aquesta tècnica respecte a la DSEK eren que es podien obtenir empelts molts fins -inferiors a 100µm en el postoperatori amb la variant tècnica d'ultra-thin DSAEK, on el microqueratom es passa dues vegades(55)- d'una manera sistematitzada i que la superfície estromal donant era més regular que amb la dissecció manual. Els inconvenients eren les derivades la interfase estromal donant-receptor, que no proporciona la mateixa qualitat visual que la DMEK, i la hipermetropització del pacient, a causa del major espessor perifèric de l'empelt i alteració de la curvatura posterior corneal (figura 22).

2.6. DMEK

2.6.1. Influència del donant

Heinzelmann et al.(56) va estudiar com influïen les característiques del donant en l'obtenció de l'empelt i el decurs de la cirurgia. D'una banda, en la dissecció de 28 còries no aptes per a trasplantament, van relacionar diferents característiques del donant amb l'amplada del rotllet que forma l'empelt en solució aquosa. Així, van trobar una relació directa l'edat i la DCE amb l'amplada del rotllet (figura 24). Un rotllet més ample afavoreix el desplegament i, per tant, seria preferible triar donants de més edat per als casos més complexes o a l'inici de la corba d'aprenentatge. A més, tot i que no aporten dades, expressen la sensació que és més fàcil dissecar la MD en pacients de més edat.

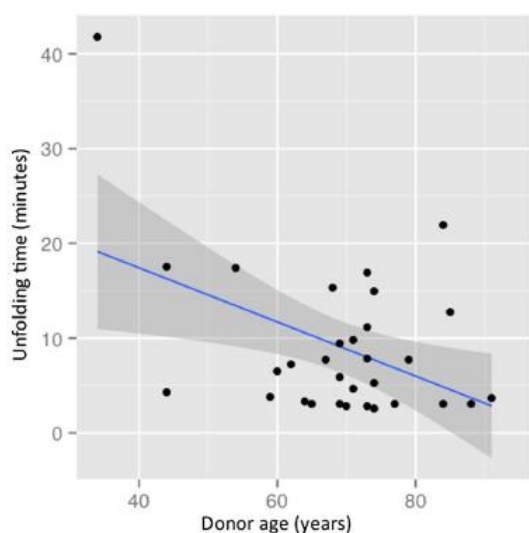


Figura 23. Correlació de l'edat del donant amb el temps de desplegament de l'empelt.

Influència estadísticament significativa ($P < 0.001$) entre l'edat del donant i el temps de desplegament. Els temps de desplegament més llargs ocorrien amb els donants més joves. Anàlisi de regressió lineal multifactorial.
Font: Heinzelmann et al.(56).

D'altra banda, en una mostra 31 cirurgies de DMEK van observar que es requeria més temps per a desplegar els empelts de pacients més jove. Lamentablement, no mencionen si la profunditat de la CA o la comorbiditat dels pacients intervinguts va poder afectar el temps de desplegament (figura 23) (56).

En ocasions el donant pot presentar una patologia endotelial preexistent que hagi passat desapercebuda al banc d'ulls. Cirkovic et al.(57) van trobar anomalies estructurals (inclusions o dipòsits de material fibril·lar anormal) en vuit de 14 empelts intercanviats per fallada primària i que, abans de ser trasplantats havien estat donats per sans.

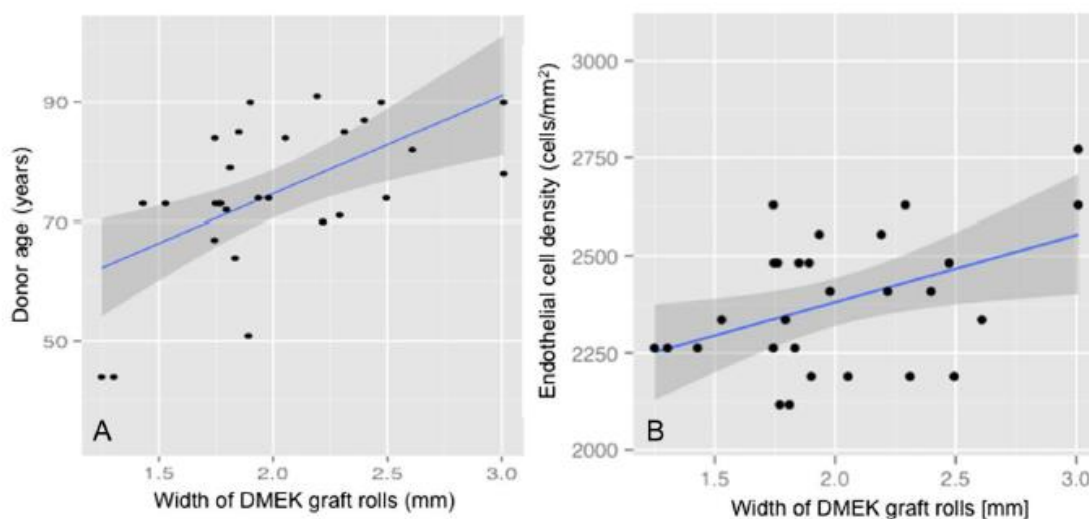


Figura 24. Influència de l'edat del donant (A) i la densitat de cèl·lules endotelials sobre l'amplada del rotllet.

La correlació de Pearson va mostrar un augment estadísticament significatiu de l'amplada del rotllet amb l'augment de l'edat ($P < 0.01$, A) i amb l'augment de la densitat de cèl·lules endotelials ($P < 0.05$, B). Font: *Heinzelmann et al.*(56).

2.6.2. Preparació de l'empelt: Tècnica estàndard

La tècnica de DMEK va ser ideada i descrita originalment per Melles(6). La preparació de l'empelt d'endoteli i MD és un dels punts de major complexitat de la tècnica i un dels motius que ha condicionat la seva expansió. Aquest fet ha portat a diferents autors a proposar-ne modificacions o alternatives per a l'obtenció de l'empelt. A la taula 2 es resumeixen les diferències de les principals tècniques i més endavant es descriuen amb detall. Per raons pràctiques, quan ens referim a la MD (Membrana de Descemet) en aquest apartat, ens referirem també a l'endoteli, ja que en cap moment es separen durant la dissecció.

Tècnica	Fixació botó corneo-escleral	Curvatura còrnia donant	Medi	Mecanisme de disseccat	Configuració final empelt	Situació de l'endoteli
Melles <i>no touch</i> (58)	Bloc de succió	Anatòmica	Pel·lícula aquosa	Tracció	Rotlet	Exterior
SCUBA(59)	Pinça	Anatòmica	Immersion	Tracció	Rotlet	Exterior
Kruse(60)	Bloc de succió	Anatòmica	Aquós	Tracció	Rotlet	Exterior
Muraine(7)	Cambra anterior artificial	Invertida	Pel·lícula aquosa	Hidrodissecció	Burrito pla	Interior
Pneumodissecció* (61–63)	Bloc de succió	Anatòmica	Pel·lícula aquosa	Distensió pneumàtica	Rotlet	Exterior
Hidrodissecció*(64–66)	Pinça	Anatòmica	Immersion (64,65) Pel·lícula aquosa(66)	Hidrodistensió	Rotlet	Exterior

Taula 2. Resum de les diferències entre les principals tècniques per a l'obtenció d'un empelt de membrana de Descemet i endoteli per DMEK.

* no possibles en donants amb incisions corneals d'espessor complet prèvies (operats de cataracta), - no especificat a la publicació. A la pneumodissecció i la hidrodissecció s'injecta aire o líquid per un petit orifici, respectivament. A la tècnica de Muraine, per contra, es desplaça un raig de líquid per la interfase membrana de Descemet-estroma.

Tècnica de Melles, *no touch*

D'ençà de la primera descripció el 2006(6), Melles va anar refinant la tècnica(58) fins a la versió actual, la tècnica *no touch (sense contacte)*(59). El botó corneo-escleral es munta en un bloc de succió, es rasca la malla trabecular 360° i a continuació es disseca la MD tibant amb unes pinces McPherson. Al mantenir la malla trabecular unida a la MD, és més fàcil que la MD mantingui la seva configuració anatòmica i no s'enrotlli. Després de tenyir la MD amb blau tripà, es col·loca sobre una lent de contacte i es talla amb un trepà, habitualment de 9.5mm. El disc perifèric es retira i s'irriga l'empelt amb BSS perquè adopti al configuració de rotllet

Tècnica d'SCUBA (Submerged Cornea Using Backgrounds Away)

L'originalitat d'aquesta tècnica radica en el fet de submergir el botó corneo-escleral per a facilitar la dissecció de la MD. Va ser desenvolupada per Giebel AW(60,61) a partir del 2007 i dos anys més tard se'n van presentar els primers resultats(62). En aquesta tècnica, es rasca la perifèrica de la MD a nivell de la seva inserció a la malla trabecular, sense danyar l'estroma subjacent. A continuació, i després de tenyir amb blau tripà per visualitzar la part rascada, es submergeix el botó corneo-escleral en medi de conservació. El botó ha de quedar surant per sota la superfície però sense tocar el fons.

Un cop el botó es troba submergit, es subjecta l'anell escleral i amb unes pinces sense dents s'estira de la MD apuntant cap al centre, de tal mode que es va separant. Quan ja s'ha dissecat entre el 20% i el 40%, es torna a situar sobre l'estroma, es traspasa a un bloc de succió i es perfora al diàmetre desitjat. Cal penetrar la MD completament, però l'estroma només parcialment. A continuació, es torna a submergir el botó i es completa la dissecció, obtenint un empelt circular de la mida desitjada. Aquest empelt submergit s'enrotlla espontàniament amb l'endoteli a fora.

Variante de Kruse

El 2011, Kruse et al.(63) van descriure pas a pas i de manera estandarditzada la tècnica de DMEK ideada per Melles(6), introduint-hi algunes variacions. Aquests passos es resumeixen a continuació:

1. Per evitar-ne el moviment, el botó corneo-escleral es fixa en un bloc de succió a uns 730mmHg aproximadament, amb la cara endotelial amunt.

2. Es marca l'endoteli amb un trepà de 8mm, sense arribar a tocar la MD. El trepà s'ha de recolzar, però no penetrar en el teixit. S'aconsegueix el control gràcies a que el trepà, que va a joc amb el bloc de succió, baixa per una guia (figura 25A).
3. Es tenyeix amb blau tripà al 0.06% durant 60 segons i a continuació es neteja tres vegades amb medi de cultiu (figura 25B). Veurem de color blau el centre que hem marcat prèviament amb el trepà (figura 25C).
4. S'utilitza el fil d'un bisturí per rascar -no tallar- i enretirar una petita franja de 1-1.5mm de MD perifèrica -per fora els 8mm marcats-. Es recomana no incidir amb el bisturí sobre l'estroma posterior (figura 25D).
5. Un cop creada la petita franja, es tiba amb una pinça i es van enretirant petites tires de MD perifèrica. Així s'aconsegueix un espai d'1-2mm d'amplada i de 360° a la perifèria de la MD. El marge intern d'aquest espai ha d'estar, com a mínim, a 1mm del marge de 8mm que hem marcat abans. Així podrem agafar la MD sense danyar les cèl·lules endotelials a trasplantar.
6. Es torna a tenyir amb blau tripà durant 60 segons. L'estroma es tenyirà, permetent diferenciar millor el marge del MD.
7. S'eleva el marge intern de l'espai que hem creat amb un bisturí rodó (d'esclerectomia), tot fent un moviment tangencial i fregant cap al centre (figura 25E). A continuació es disseca la resta del falcó perifèric circumdant (MD més enllà de la marca de 8mm). En aquest punt, poden produir-se esquincaments de la MD.
8. La MD s'agafa per dos punts amb dues pinces, idealment a les 11h i a les 2h, i es tiba cap al centre, tot dissecant-la de l'estroma (figura 25F). Ja tenim un quadrant dissecat. El mateix es fa pels altres tres quadrants però en el darrer, deixem una porció de la MD adherida a l'estroma. Això en facilitarà la trepanació.
9. Es torna a estirar la MD sobre el llit estromal, procurant que no quedi líquid a la interfase, i es trepana a 8mm amb el mateix trepà utilitzat per marcar (figura 25G).
10. Es tenyeix amb blau tripà durant 60 segons.
11. Si es vol s'aprofita per fer unes marques asimètriques a les vores (figura 25H,I; explicat a l'apartat corresponent).
12. S'acaba de separar la MD de l'estroma amb 2 pinces i s'obté l'empelt (figura 25J,K).
13. Es transfereix l'empelt a un contenidor amb medi de cultiu (figura 25K), des d'on es carrega a l'injector.

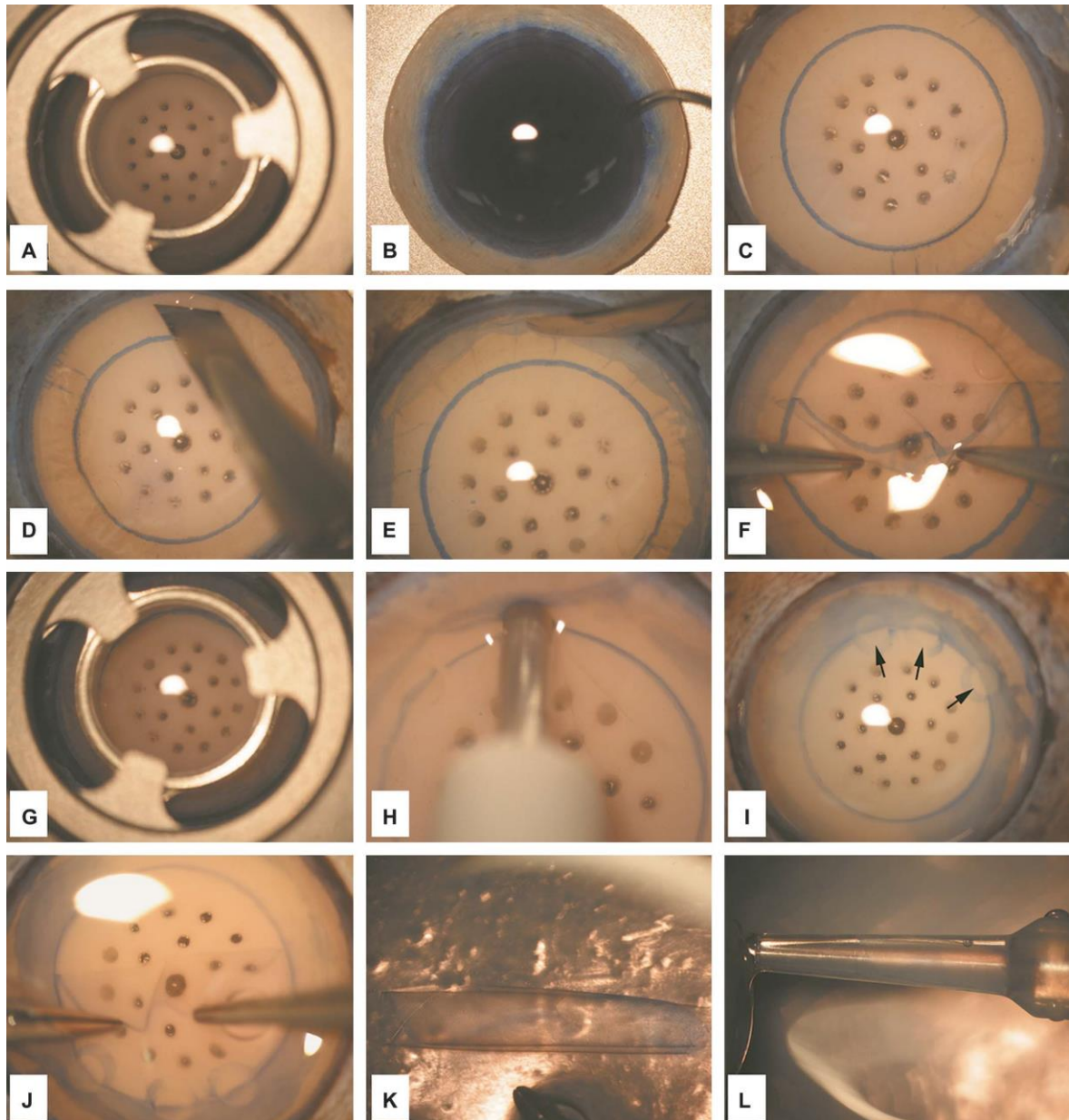


Figura 25. Passos estandarditzats per Kruse per a l'obtenció de l'empelt per a DMEK.

A, botó corneo-escleral fixat sobre un bloc de succió mentre es fa la marca circular de 8mm de diàmetre amb el trepà guiat. B, tinció durant 60 segons amb blau tripà. C, la marca tenyida. D, rascat perifèric de la membrana de Descemet (MD). E, el marge intern de l'espai circumdant creat s'eleva amb un bisturí rodó. F, la art central de la MD es disseca tibant amb dues pinces. G, trepanat a 8mm de la MD. Amb un trepà d'1mm de diàmetre (H) es poden realitzar tres marques perifèriques per a la correcta identificació antero-posterior durant la cirurgia (I). J, la MD s'agafa amb dues pinces, es submergeix em medi de cultiu, a on adopta forma de rotllet -amb l'endoteli a fora- (K) i es col·loca dins el cartutx d'un injector de lent intraocular (L). *Font: Kruse et al.(63).*

2.6.3. Preparació de l'empelt: Tècnica de Muraine

Les principals característiques del mètode de Muraine per a l'obtenció del teixit donant són:

1. Dissecció amb la curvatura corneal invertida.
2. La MD no està submergida, sinó que es manté una humida amb una pel·lícula de líquid de conservació.
3. Per transferir-lo a la CA, l'empelt es plega amb l'endoteli a dins. Això permet:
 - a) Protegir les cèl·lules endotelials.
 - b) Marcar la cara estromal de l'empelt.
 - c) Quan l'empelt es submergeix en medi aquós a la CA, la seva tendència natural a plegar-se amb la cara estromal a dins simplifica el desplegament i implantació de l'empelt.

Per a dissecar l'empelt segons la tècnica de Muraine, cal disposar d'un *punch* de 8 ó 8.5mm amb una o dues osques oposades de 3-4mm de llargada i almenys 50µm de profunditat. Originalment, es va descriure la tècnica modificant manualment una fulla de trepà amb una sola osca(7). Des d'aleshores, s'ha estès l'ús d'un *punch* dissenyat a aquest efecte que disposa de dues osques oposades (Muraine punch, Moria, Anthony, France) i recentment se n'ha descrit una variant en què la dissecció es fa amb una espàtula roma(64). A continuació es descriuen els passos per a la dissecció de l'empelt segons el mètode de Muraine(7). La tècnica es descriu amb el punxó de dues osques, ja que aquesta és l'opció més utilitzada actualment.

1. Es perfora la còrnia (en posició anatòmica) parcialment des de la cara endotelial amb el punxó (figura 26A). Així, queden dos semicercles de 150° cadascun, i des espais de 30° cadascun sense perforar (figura 26B). Això és degut a les osques del punxó. D'aquest espais sense tallar, en direm *ponts*.
2. Es situa el botó corneo-escleral en una cambra anterior artificial, amb l'endoteli amunt. A l'omplir la cambra anterior artificial d'aire, la curvatura natural de la còrnia s'inverteix (figura 26B). La pressió d'aire ha de ser prou elevada com per mantenir la còrnia en aquesta configuració.
3. Es tenyeix l'endoteli amb blau tripà i a continuació es neteja amb BSS. Això permet veure per on s'ha seccionat la MD. L'endoteli s'ha de mantenir humit tota l'estona amb medi de cultiu.

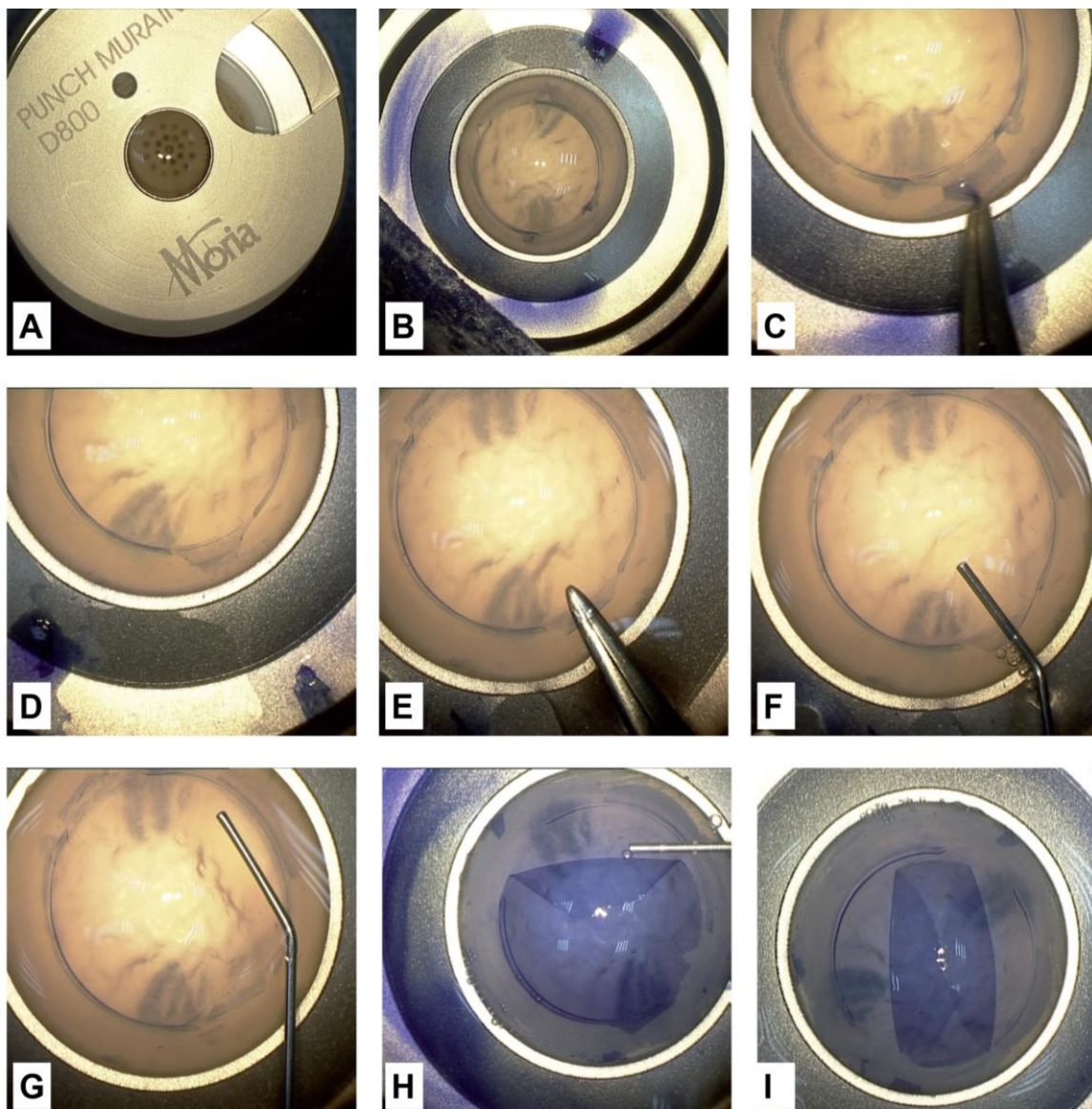


Figura 26. Passos de la tècnica de Muraine per a la obtenció de l'empelt per a DMEK.

A, es perfora el botó corneo-escleral a un espessor parcial amb el punxó de dues osques. En aquesta foto apareix el punxó comercial, actualment només disponible en el diàmetre de 8mm. B, el botó muntat sobre la cambra anterior artificial amb la cara endotelial amunt. S'aprecia la perforació d'espessor parcial dels dos semicercles de 150° i els dos *ponts* intactes de 30°. C, amb la pinça de fils es retira la MD externa als semicercles, deixant-ne només un penjall a l'alçada dels *ponts*. D, tenyit de blau, el penjall per sota el qual es comença a dissecar la MD de l'estroma. E, s'introdueix la punta de la pinça de fils, o la punta d'una de les seves branques, sota el penjall i es disseca l'àrea sota seu fins més enllà dels angles amb la corba semi-perforada. F, G, hidrodissecció per quadrants començant sota els penjalls. H, I, plegat de l'empelt en forma de burrito amb l'endoteli a dins. *Adaptat de Muraine et al.(7,65).*

4. Amb unes pinces de fils es retira la MD que queda per fora dels dos arcs de 150°, tot agafant-la pel llavi extern del solc, deixant només MD davant dels *ponts*, a la zona a on no s'ha perforat (figura 26C). D'aquest teixit se'n pot fer un penjall, aixecant-lo amb facilitat (figura 26D).

5. S'introdueix la punta d'unes pinces de fils per sota el penjall de la MD i s'avança, primer cap al centre i després cap a l'arc seccionat, per sota la MD central. Aquest procediment es repeteix per als dos angles de cadascun dels dos ponts (figura 26E).
6. Per l'espai creat amb la punta de la pinça, s'hi introdueix una cànula de 27G connectada a una xeringa de 2.5ml amb BSS o medi de cultiu (figura 26F). Apuntant al centre i desplaçant la cànula lateralment, s'hidrodisseca un quadrant de MD de l'estroma (figura 26G). Aquest procediment es repeteix dues vegades per a cadascun dels dos ponts, a dreta i a esquerra. Completat aquest punt, l'empelt ja està totalment dissecat i roman a lloc simplement per gravetat.
7. Es tallen els dos penjalls de forma que l'empelt adopta una forma circular (figura 26H).
8. Es posa una tira de metilcel·lulosa a l'eix al voltant del qual es plega l'empelt en forma de burrito (figura 26I, J). En aquest punt es pot marcar la cara estromal amb una cànula tenyida amb violeta de genciana. Les formes més freqüents són una *F* o una *L*.

Avaluació de la tècnica de Muraine

Galloway et al.(66) van presentar al Fall Educational Symposium de la Cornea Society i l'Eye Bank Association of America de 2013 un estudi a on comparaven la tècnica de Muraine i la d'SCUBA per a l'obtenció d'empelts per a DMEK. Van seleccionar 10 còrnies donants aparellades amb edats d'entre 40 i 75 anys i una DCE superior a 1800cèls./mm² i les van assignar per atzar a una o altra tècnica. Totes les disseccions van ser realitzades per un mateix tècnic amb una experiència de més de 200 empelts preparats amb la tècnica d'SCUBA, però sense experiència amb la tècnica de Muraine. Un vegada dissecats els empelts, es va fer una anàlisi de dany en què es observava un menor dany en els empelts preparats amb la tècnica de Muraine (figura 27).

D'altra banda, es va observar una menor pèrdua de DCE a l'empelt estadísticament significativa amb la tècnica de Muraine (12.69±1.51%) respecte a la d'SCUBA (18.66±3.82%), com es pot apreciar a la taula 4. Tot i això, cal valorar si una diferència aproximada del 6% és clínicament significativa.

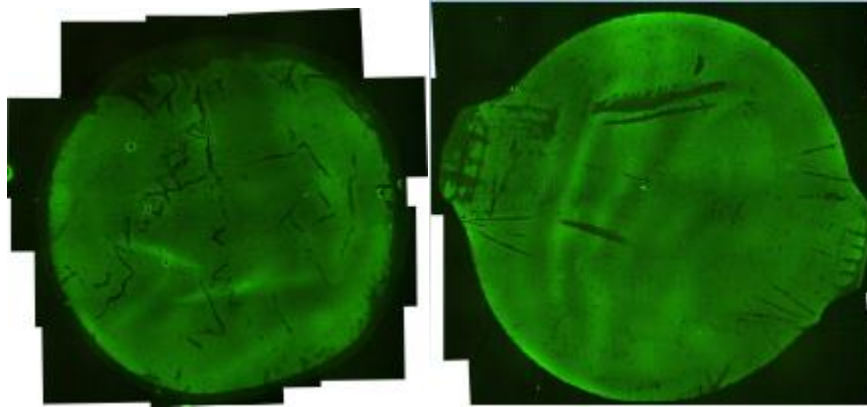


Figura 27. Representació de la mitja de l'anàlisi de dany amb les tècniques d'SCUBA i Muraine.

Esquerra, anàlisi de dany amb la tècnica d'SCUBA (mitja, 16.2%). Dreta, anàlisi de dany amb la tècnica de Muraine (mitja, 10.8%). *Adaptat de Galloway et al.(66).*

El 2015 Brissette et al. (67), en una altre estudi de laboratori amb còrnies destinades a recerca, van dissecar 20 còrnies amb la tècnica de Muraine i 20 amb la tècnica d'SCUBA. A cada grup, 10 les va dissecar un cirurgià experimentat i 10 un cirurgià en formació. No van trobar diferències estadísticament significatives en quant al temps de dissecció amb cada tècnica. Per contra, ven tenir més esquinçaments amb la tècnica de Muraine (5) que amb la tècnica d'SCUBA (0). Quatre dels cinc esquinçaments van ser perifèrics i cap d'ells no inutilitzava l'empelt per a trasplantament.

ID còrnia	Muraine (%)	ID còrnia	SCUBA (%)
1OS	13.90	1OD	23.21
2OS	14.52	2OD	16.22
3OD	12.17	3OS	16.23
4OS	10.78	4OD	15.23
5OS	12.07	5OD	22.40
Mitja	12.69±1.51	Mitja	18.66±3.82

Prova dels rangs amb signe de Wilcoxon p=0.043

Taula 4. Percentatge de pèrdua de densitat de cèl·lules endotelials després de la preparació de l'empelt amb la tècnica de Muraine o SCUBA.

A l'estudi de Galloway et al. es va observar una menor pèrdua de densitat de cèl·lules endotelials a l'empelt estadísticament significativa amb la tècnica de Muraine respecte a la d'SCUBA. *Adaptat de Galloway et al.(66).*

2.6.4. Preparació de l'empelt: altres tècniques i complicacions

Pneumodissecció: big-bubble invertida

Alguns autors (68–70) van descriure el 2010 una tècnica en què no calia tibar de la MD, sinó que es dissecava injectant aire entre la MD i l'estroma, de manera similar a la big-bubble descrita per Anwar et al.(71) per a DALK. En la variant descrita per Zarei-Ghanavati et al., es col·loca el botó corneo-escleral en el suport d'un punch, amb la cara endotelial amunt. A continuació, s'insereix a l'estroma posterior, per darrere la línia de Schwalbe, una agulla de 27G amb el bisell amunt connectada a una xeringa de 2ml plena d'aire i s'avança fins al centre de la còrnia. A l'injectar l'aire suaument, les bombolles s'uneixen per a formar-ne una de més gran que disseca la MD de l'estroma posterior. L'agulla es retira i es torna a introduir a la bombolla des de la cara escleral, per tant de desinflar la bombolla. La MD es perfora al diàmetre desitjat i s'obté l'empelt.

McKee et al.(72) van posar en dubte que amb aquest mètode s'aconseguís un empelt d'endoteli i MD aïllats i en el seu estudi de laboratori amb cinc còrnies del banc d'ulls van descriure la presència d'un romanent estromal de 12.4µm.

Hidrodissecció: big-bubble líquida

Inicialment descrita com a hidrodissecció submergida el 2014(73,74), consisteix a abordar la interfase estroma posterior-MD introduint una agulla de 25G per la cara estromal mentre el botó donant es troba submergida en medi de cultiu. Aquest es subjecta amb pinces per la part estromal. Un cop el bisell es troba uns 3mm a dins de la còrnia, s'injecten uns 0.3ml de medi de cultiu fins aconseguir una bombolla (i per tant una dissecció de la MD) de més de 10mm de diàmetre.

Més endavant, els mateixos autors van assajar la tècnica en 20 còrnies per a estudi injectant medi de cultiu o aire(75). Tot i que la dissecció va ser efectiva amb tots dos, van observar una major preservació de la DCE i de la integrat utilitzant líquid. A més d'obtenir disseccions d'un diàmetre més elevat.

Szurman et al.(76) en van publicar una variant el 2016 en què la còrnia no es submergeix (només es manté humida), s'utilitza blau tripà enlloc de medi de cultiu i la cànula s'introdueix a través d'un túnel escleral dissecat per sota la línia de Schwalbe. El reflux de líquid pel túnel s'evita amb una espongeta quirúrgica. Al concloure la distensió, el blau tripà surt passivament i es trepana l'empelt al diàmetre desitjat.

Complicacions durant la dissecció

A la taula 3 es detallen les complicacions descrites pels diferents autors amb les diferents variants tècniques per a l'obtenció de l'empelt. En el cas de Kruse et al. (63), les complicacions van aparèixer a l'elevat la MD perifèrica (26 de 80, petites ruptures) i al tibar la MD de l'estroma (1/80, esquinçament gran fins al centre). En el cas dels esquinçaments petits, es van minimitzar agafant al zona amb la pinça. Si arribaven al límit de l'empelt, es van incloure en el marcatge amb punxó d'1mm. En el cas de l'esquinçament gran es va implantar sense complicacions i amb bona recuperació visual.

Muraine et al. (7) detallen dues pèrdues de teixit en el seu estudi amb 50 ulls amb DEF, però no detallen el nombre d'esquinçaments patits. Sí que descriuen la possibilitat que l'empelt es desplaci sobre l'estroma un cop dissecat completament, amb el risc que marxi del camp quirúrgic.

Autor	Tècnica	Estrip <2mm	Estrip gran	Teixit perdut	Dissecció incompleta
Groeneveld(59)	Estàndard ¹	-	-	0	-
Price(62)	Estàndard ²	-	-	12/72*	-
Kruse(63)	Estàndard ³	26/80	1/80	0	-
Muraine(7)	Muraine	-	-	2/52	-
Brissette(67)	Muraine	5/20	0	0/20	-
Busin(69)	Pneumodissecció	-	-	-	1/20
Szurman(76)	Hidrodistensió	4/86	-	1/86	4/86

Taula 3. Complicacions amb les diferents tècniques de dissecció de l'empelt.

Complicacions descrites pels diferents autors en el moment de publicar la tècnica. Tècnica estàndard especificada en funció de la variant: ¹Melles *no touch*, ²SCUBA, ³variant de Kruse. -, no s'esmenta. *6 botons corneo-esclerals es van reconvertir a DSAEK.

2.6.5. Empelts (pre-)dissecats als Bancs d'Ulls

Des dels inicis de la tècnica de DMEK, alguns autors han optat per utilitzar empelts dissecats o pre-dissecats amb anterioritat en un Banc d'Ulls(58), mentre d'altres el dissequen ells mateixos al quiròfan(7,63). Alguns, fins i tot, han analitzat el subministrament dels empelts pre-carregats a l'injector(77). La (pre-) dissecció al Banc d'Ulls assegura que les possibles complicacions de la dissecció no obliguin a cancel·lar la cirurgia i redueix el temps quirúrgic total. El 2014, el 68% dels empelts per queratoplàstia lamel·lar als Estats Units d'Amèrica havia estat (pre-)dissecat en un Banc d'Ulls(78).

Aquests teixits es poden conservar fins a 3 setmanes sense una pèrdua significativa de DCE(58). En el cas de la dissecció, l'empelt es subministra en configuració de rotllet submergit en medi aquós. En la pre-dissecció, es deixa una petita zona d'unió entre la MD i l'estroma del botó, de manera que el cirurgià a d'acabar de dissecar aquesta petita superfície.

Per la dissecció prèvia al Banc d'Ulls, la tècnica més utilitzada és l'estàndard en les seves diferents variants(58,79,80). La tècnica de Muraine també s'ha provat als Bancs d'Ulls(66)(Muraine, comunicació personal), però fins al moment no se n'han publicat resultats en la pràctica clínica.

Tot i que hi ha grups que l'utilitzen de manera habitual(58,81), amb resultats semblants als de les sèries que dissequen l'empelt a quiròfan, Heinzelmann et al. han descrit recentment una major incidència de fracàs primari i necessitat de reinsuflació en els empelts pre-dissecats(82), que associen amb la concentració de dextrà al medi de conservació, requisit legal a Alemanya.

2.6.6. Marcatge

Una de les principals dificultats de la tècnica és la visualització i correcta orientació de l'empelt a dins de la CA. Una implantació del revés, amb l'endoteli orientat a l'estroma receptor, portarà inevitablement a una fallada primària. Per a evitar aquesta complicació i facilitar el desplegament, existeixen diferents mètodes. Els principals es resumeixen a la taula 5.

Blau tripà

És el mètode més habitual de marcat i omnipresent en totes les cirurgies independentment de l'ús d'altres sistemes. Tenyeix la cara estromal de la MD i les cèl·lules endotelials mortes o danyades. Per això també és útil per a la valoració qualitativa de la viabilitat endotelial del botó corneo-escleral i per a la delimitació dels marges durant la dissecció. S'utilitza en una concentració del 0.06%. La durada necessària per a la tinció no ha estat establerta.

Osques al marge de l'empelt

Bachmann et al.(83) van descriure el marcatge amb tres semicercles practicats amb un trepà d'1mm a la perifèria de l'empelt. Un dels semicercles es situa més allunyat dels

altres dos, de manera que és possible reconèixer l'orientació antero-posterior de l'empelt. En el seu article no descriuen una major incidència de despreniment focal de l'empelt a la zona de les marques i indiquen que en 4 de 25 casos els va permetre adonar-se que l'empelt era del revés un cop pressuritzada la CA amb aire.

Tècnica	Autor	Dissecció	Cara empelt	Inconvenients
Tinció amb blau tripà	Varis	Totes	Estromal (Endoteli si danyat)	Desapareix si la cirurgia s'allarga
3 osques d'1mm al marge de l'empelt	Bachmann(83)	Estàndard	Perforant	Perd superfície d'empelt i cèls. Afecta estructura empelt Requereix trepà
Segell amb S	Veldman(84)	Estàndard	Estromal	Complexa Requereix trepà
Cànula tenyida amb violeta de genciana per dibuixar lletres (F/L)	Altafini(85)	Muraine	Estromal	

Taula 5. Resum dels principals mètodes de marcatge.

Violeta de genciana

Veldman et al. (84) van descriure l'abordatge transestromal per al marcatge de la cara estromal de la MD en la tècnica d'SCUBA. Un cop s'ha dissecat la meitat de la DM, es fa una trepanació de 2mm paracentral a l'estroma que ha quedat sense MD, es recol·loca la MD, s'inverteix al còrnia (epiteli amunt) i s'accedeix a la cara estromal de la MD a través del forat prèviament per a estampar-hi una S amb violeta de genciana.

El marcat també és pot realitzar durant la dissecció sense immersió o al plegar l'empelt en forma de burrito amb l'endoteli dins en la tècnica de Muraine(85). En aquest cas, el violeta de genciana s'aplica sobre una cànula i aquesta, sobre la cara estromal de l'empelt.

2.6.7. Injector

Amb el desenvolupament de la tècnica, s'han anat descrivint diferents mètodes per a carregar i injectar l'empelt a la CA. A la taula 6 es detallen les principals diferències i a continuació es descriuen amb més detall.

Dispositiu	Autor	Material	Medi carregat	Maniobra	Instruments
Pipeta angulada	Dapena(86)	Vidre	Immersion	Aspiració	-
Tub de Jones modificat	Terry(79)	Vidre	Immersion	Aspiració	-
Cartutx de DMEK	Szurman(76)	Vidre	Immersion	Aspiració	
Cartutx + injector LIO	Kruse(63)	Plàstic	Semi-immersion	Propulsió	Pinça
Cartutx LIO + cànula	Muraine(7)	Plàstic	Ambient	Tracció	Cànula 27G Agulla 30G

Taula 6. Característiques dels principals dispositius d'injecció.

LIO, lent intraocular. *G*, gauge.

Pipeta angulada

Es tracta d'una pipeta de vidre modificada plena de BSS. L'obertura posterior és més ampla per facilitar l'aspirat de l'empelt connectant una xeringa a l'obertura anterior. L'obertura anterior és més estreta i està angulada una 100° respecte la posterior (figura 28). Per a injectar només cal connectar la xeringa a l'obertura posterior i prémer l'èmbol. Se n'han descrit algunes modificacions per facilitar el carregat i injectat(86).

Tub d'Straiko-Jones

Es tracta d'un tub de Lester-Jones de vidre per a cirurgia lacrimal amb algunes modificacions: la punta està bisellada i la part central és més ampla per encabir un reservori de líquid (figura 28). Aquest es connecta a una xeringa de 3ml mitjançant un catèter nasogàstric de plàstic. S'omple tot el sistema de BSS, l'empelt s'aspira per la punta i es va avançar l'èmbol per a injectar(79).

Cartutx de DMEK

Dissenyat per Szurman(76) i fabricat en vidre (figura 28), permet acoblar un tub connectat a una xeringa tant per l'extrem anterior (per on s'injecta, més estret) com pel posterior (per on es carrega, més ample). D'aquesta manera, l'empelt en immersion en forma de rotllet es carrega per l'obertura posterior aspirant des de davant. A continuació, es passen el tub i xeringa de l'obertura anterior a la posterior i, amb l'obertura anterior bisellada a la CA, es fa avançar l'èmbol de la xeringa per a injectar.

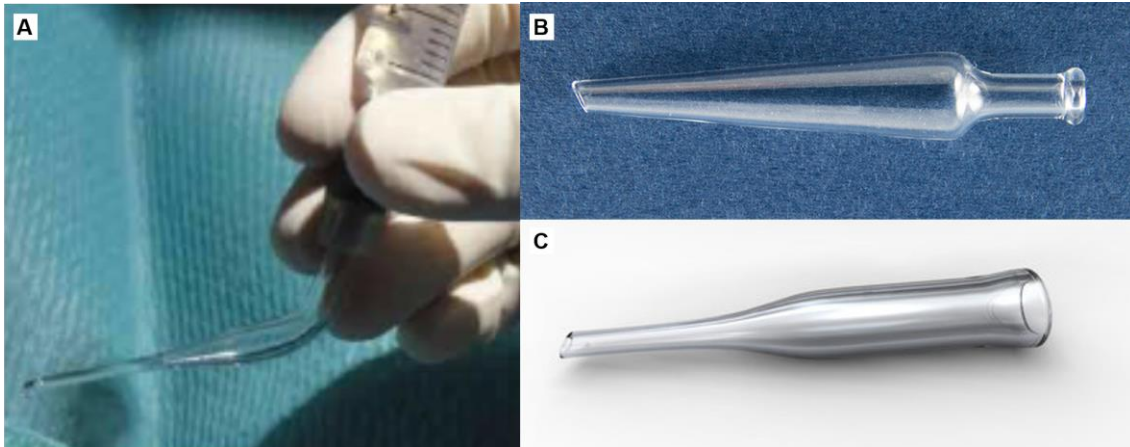


Figura 28. Diferència de disseny entre els principals injectors de vidre.

A, pipeta de vidre angulada. B, tub d'Straiko-Jones. C, Cartutx de Szurman. *Adaptat de Dapena et al.(87), Gunther Weiss Scientific Glassblowing Co., Inc(88) i Geuder AG(89).*

Cartutx d'injector de lent intraocular

Kruse et al.(63) van descriure el 2011 la utilització un injector de LIO. Al submergir la MD en medi de cultiu, es manté sostinguda amb la pinça durant uns 10 segons per afavorir formi un sol rotllet i que les marques de trepà(83) quedin en un dels extrems del rotlle. Així, es fa entrar el rotllet per la part del darrere del cartutx de l'injector, amb el cartutx ple de medi cultiu fins a la meitat (figura 29A). A continuació, es connecta amb la resta de l'injector i s'avança l'èmbol fins a aconseguir que l'empelt queda a l'extrem de l'injector. Per injectar-lo a la CA, es fa avançar l'èmbol, que desplaça el líquid i el rotllet (figura 29B).

Aquest mètode va ser adoptat per Muraine et al.(7), tot i que en el seu cas no es traspasa l'empelt en un medi aquós, sinó que el burrito es carrega directament de sobre les restes del botó corneo-escleral a la part posterior del cartutx amb l'ajuda d'una cànula de 27G (figura 29C, D) i es fa avançar fins a la punta amb una agulla de 30G doblegada a mode de ganxo o una micropinça de màcula (figura 29E). El cartutx es segella per la part posterior amb l'escuma de la punta de l'èmbol de l'injector i al seu través s'hi fa passar un cànula de Rycroft (figura 29F), per on s'injecta BSS o medi de cultiu per fer avançar l'empelt. Així doncs, no es produeix moviment mecànic a l'interior del sistema d'injectat, reduint el risc que l'empelt quedi atrapat entre la paret del cartutx i l'èmbol.

Material

En un estudi multicèntric amb diversos cirurgians i injectors, Monnereau et al.(90) van observar una major taxa de despreniments estadísticament significativa en els casos en

què s'havia utilitzat un injector de plàstic. Aquesta diferència l'atribueixen a les càrregues electrostàtiques induïdes pel plàstic.

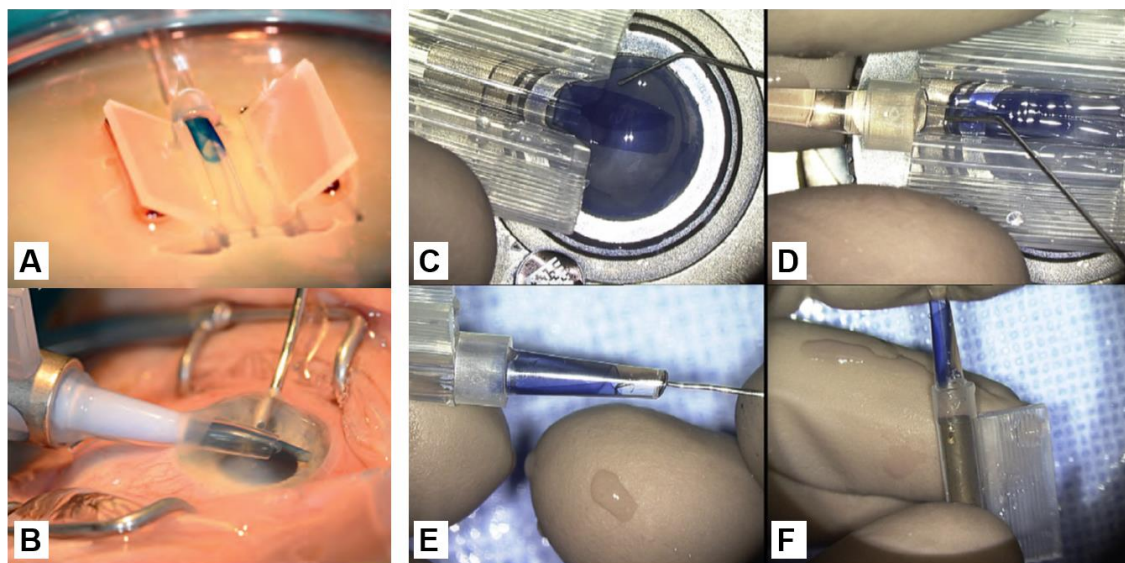


Figura 29. Carregat de l'empelt en cartutx d'injector de lent intraocular en la variant de Kruse (A i B) i la tècnica de Muraine (C-F).

Tècnica estàndard, variant de Kruse. A, en semi-immersió, es dirigeix el rotllet amb l'endoteli a fora cap a l'interior del cartutx, "com una barca cap al moll". B, es fa avançar l'èmbol de l'injector per a introduir l'empelt a la cambra anterior.

Tècnica de Muraine. C, després de plegar l'empelt en forma de burrito amb l'endoteli a dins, es carrega directament de sobre el botó corneo-escleral a un cartutx d'injector de LIO, tibant amb una cànula sobre la cara estromal de l'extrem proximal (D). E, a continuació es tiba des del bisell del cartutx amb una agulla de 30G modificada o una micropinça de màcula. F, finalment, es connecta l'escuma de la punta de l'èmbol de l'injector. Com que aquesta és buida a l'interior, s'hi fa passar una cànula de Rycroft a través de la qual s'injectarà líquid per a la injecció a cambra anterior. *Adaptat de Kruse et al.(91) i Muraine et al.(7).*

2.6.8. Preparació del receptor

Aquest és un dels punts menys estudiats de la DMEK. La pràctica totalitat dels cirurgians realitzen una descemetorrexí, ja sigui sota aire, sèrum o viscoelàstic cohesiu. El viscoelàstic cohesiu s'acostuma a utilitzar quan s'hi associa cirurgia de la cataracta.

Tourtas et al. van descriure una millor adhesió de l'empelt i una menor taxa de reinsuflació en pacients amb una descemetorrexí de diàmetre 2mm major al de l'empelt, respecte a pacients amb una descemetorrexí 2mm menor a l'empelt(92). A més, el major diàmetre de la descemetorrexí no causaria edema perifèric(93).

Jacobi et al. (94) van estudiar amb microscòpia confocal les àrees de descemetorrexí no cobertes per l'empelt. No van trobar edema estromal ni MD, però sí cèl·lules endotelials de configuració semblant a les de l'empelt. Així, van arribar a la conclusió que les cèl·lules de l'empelt migren fins a cobrir les àrees adjacents sense endoteli. Hos et al.(95) van descriure l'afectació en reaccions immunes de cèl·lules d'aquesta zona fronterera, arribant a la conclusió que no podien procedir del receptor, sinó del donant. Per contra, la persistència de restes de la zona anterior estriada de la MD, seria un factor de risc per al despreniment de l'empelt(96).

2.6.9. Desplegament i posicionament de l'empelt

Clàssicament, l'empelt de DMEK s'introdueix dins la CA amb forma de rotllet amb l'endoteli a la seva cara externa. Una vegada a la CA, cal desenrotllar-lo contra la seva tendència natural i situar-lo amb l'endoteli orientat a l'iris. Aquesta és una maniobra manual complexa que s'aconsegueix mitjançant copets o massatges sobre la còrnia, variant la profunditat de la CA, amb petites bombolles a l'interior del rotllet o manipulant-lo amb pinces o agulles.

Güell et al.(97) van descriure una tècnica bimanual assistida per irrigació automàtica per a simplificar la injecció i el desplegament de l'empelt. Abans de la injecció de l'empelt, la PIO situa a 5mmHg gràcies a la infusió contínua a través d'una cànula de 25G. Es retira aquesta cànula, es treu l'injector i es sutura la incisió principal. A continuació, s'introdueix una cànula de Gills connectada a un sistema d'irrigació-aspiració automàtica. Amb el flux d'irrigació de baixa pressió es centra i desplega l'empelt, tot mantenint-ne l'adequada orientació. Aleshores, i sense treure la irrigació, s'injecta aire al lumen del rotllet, que es desplega, fins que l'aire ocupa dos terços de la CA. Es retira l'aire entre l'empelt i la còrnia receptora i s'injecta una mescla d'aire i SF₆ per sota l'empelt per adherir-lo a l'estroma receptor.

La tècnica de Muraine(67) permet introduir l'empelt amb l'endoteli protegit a la cara interna del rotllet. Això és possible gràcies a que la dissecció es fa en un medi poc aquós, a l'acabar es pot plegar en forma de burrito amb l'endoteli a l'interior i no adopta la configuració tubular clàssica fins que es troba dins de l'injector, a on és impossible que les cares de l'empelt inverteixin la posició. La tendència de l'empelt a replegar-se sobre la cara estromal simplifica el desplegament i posicionament en la tècnica de Muraine.

Temps (min)	Endoteli dins (mitja±DE)	Endoteli fora (mitja±DE)	p-valor
Càrrega	4.43 (±3.43)	1.68 (±0.57)	0.04
Injecció	3.56 (±1.72)	4.89 (±2.99)	0.26
Desplegament	0.82 (±1.04)	4.92 (±4.21)	0.02
Total	8.81 (±4.54)	11.49 (±6.77)	0.34

Taula 7. Temps de les diferents fases de càrrega, injecció i desplegament de l'empelt als dos grups.

Els temps es mostren en minuts (*min*) i s'expressa la mitja ± la desviació estàndard (*DE*). En negreta, el valor de *p* que indiquen les diferències estadísticament significatives per al temps de carregat i desplegament de l'empelt. *Font: Parekh et al.(98).*

L'única publicació fins al moment que compara la injecció i desplegament del rotllet amb l'endoteli dins o fora és la de Parekh et al.(98), de Juliol del 2016 per. En aquest estudi es van pre-disseccar 18 còrnies humanes amb la tècnica estàndard, deixant una petita adherència entre MD i estroma i conservant el teixit pre-dissecat durant quatre dies. La meitat dels empelts es van plegar en forma de burrito amb l'endoteli a dins. L'altra meitat va adoptar la configuració de rotllet submergint-la en BSS. A continuació, es van injectar i desplegar sobre la cara estromal de les mateixes còrnies muntades en una cambra anterior artificial. El tamponament es va fer amb aire. Els investigadors van requerir més temps per plegar i carregar l'empelt amb l'endoteli a dins a l'injector (de LIO per al grup endoteli dins, tub de Jones modificat per a endoteli fora), però el temps de desplegament va ser significativament menor (Taula 7). No hi va haver diferències estadísticament significatives en el percentatge de pèrdua de cèl·lules endotelials.

Heinzelmann et al.(56) van estudiar la influència del temps desplegament sobre la pèrdua de DCE. Així, en l'anàlisi de 31 DMEK consecutives, van observar que els empelts que havien requerit més temps per al desplegament també perdien més cèl·lules durant els primers tres mesos postoperatoris (figura 30). Així mateix, els empelts de donants més joves també requerien més temps per al desplegament (veure apartat 2.6.1).

En absència de marcatge, s'ha descrit algunes tècniques per a confirmar la correcta orientació de l'empelt, com la visualització d'una cànula a per sobre o per sota de l'empelt -signe de Moutsouris(86)-, l'ús d'una làmpada de fenedura portàtil(99), l'endoil·luminació(100) o l'OCT intraoperatoris(101).

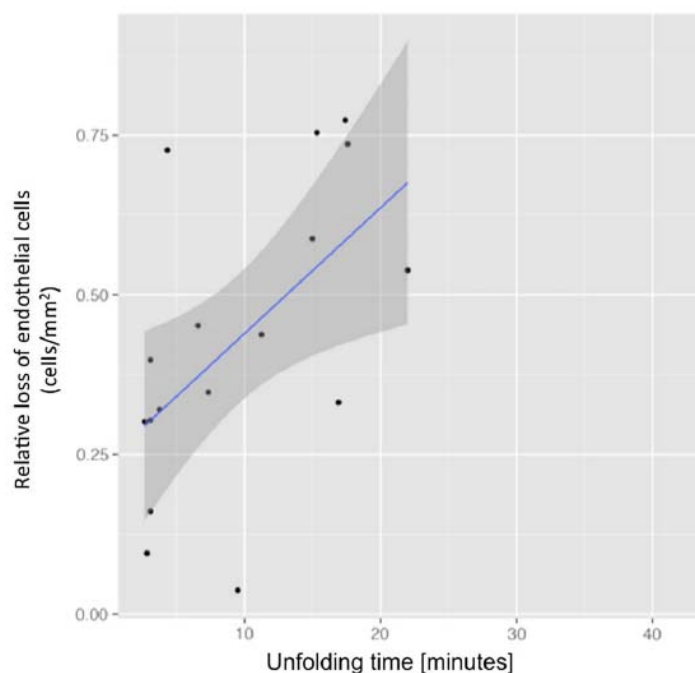


Figura 30. Correlació entre el temps de desplegament i la pèrdua relativa de cèl·lules endotelials.

Temps de desplegament de l'empelt més llargs comporten una major pèrdua de cèl·lules endotelials estadísticament significativa durant els tres primers mesos postoperatoris (mitja, 104 dies). $P < 0.01$, correlació de Pearson. Font: *Heinzelmann et al.*(56).

2.6.10. Tamponament de la cambra anterior

A l'acabar es desplegament i introduir el gas permetrà l'adherència de l'empelt a l'estroma receptor, cal tenir en compte els següents aspectes.

Mida de la bombolla

Cirkovic et al. (102) van estudiar recentment la influència de la mida de la bombolla d'aire per aconseguir l'adhesió de l'empelt. Van comparar retrospectivament dos grups de 37 cirurgies cadascuna. En el primer, s'havia omplert la CA fins al 50%; en el segon fins al 80%. No van observar diferències en la DCE o el risc de bloquejos pupil·lars, però sí una menor taxa de despreniment i necessitat de reinflar en el grup de 80%.

Temps

Clàssicament s'ha descrit que el pacient ha de romandre en decúbit supí i la CA plena o gairebé plena de gas (ja sigui aire o mescla) durant almenys una hora(63,86) per aconseguir una bona adhesió de l'empelt. Tot i això, Steven et al.(101) van descriure amb OCT intraoperatoris que amb 4 minuts n'hi havia prou per a eliminar el fluid de la interfase MD-estroma.

Gas

Güell et al.(103) i Terry et al.(79) van publicar el 2015 l'ús d'una mescla d'aire amb SF₆ al 20% per al tamponament de l'empelt. Aquesta mescla ha demostrat no ser més tòxica que l'aire sol per a les cèl·lules endotelials(42). Els primers, van comparar retrospectivament dos grups de 39 i 42 ulls en què van usar aire o aire amb SF₆ al 20%, respectivament. Van observar una menor necessitat de reinsuflació estadísticament significativa en el grup de l' SF₆ al 20% (12.8% vs 2.38%, P=0.004). No hi va haver diferències en l'AV o la pèrdua de DCE. El grup de Terry va descriure desprendiments menors del 25% de la superfície de l'empelt en 33 ulls, però només 5 (6%) van requerir reinsuflació.

2.6.11. Resultats

Agudesia visual (AV)

La majoria de les sèries refereixen una bona i ràpida recuperació visual després de DMEK. Al mes de la cirurgia, el 66% dels ulls operats veuen 0.5 o més, Als sis mesos, almenys un 80% arriba a 0.5 o més i fins a un 36% a 1.0 (taula 10).

Tot i que alguns estudis han revelat taxes de recuperació visual, la recuperació amb DMEK seria més ràpida. A més els pacients operats de DSEK en un ull i DMEK a l'altre, i amb AV semblant a ambdós, subjectivament prefereixen l'ull operat de DMEK.(104)

Densitat de cèl·lules endotelials (DCE)

La pèrdua de DCE central varia entre el 27-32% als tres mesos i el 26-47% als sis mesos (taula 8). Estudis a llarg termini, amb un seguiment de fins a cinc anys, han demostrat que la pèrdua més important té lloc els primers sis mesos. Durant els següents anys, minva de forma molt més sostinguda a un ritme d'un 7% anual(105–107).

En un estudi retrospectiu amb ulls operats al llarg de nou anys, Baydoun et al. van observar que es ulls amb una major supervivència endotelial eren aquells operats per DEF i que no havien petit cap desprendiment durant el postoperatori(108).

2.6.12. Complicacions

A la taula 11 es resumeix la incidència de les complicacions principals referides a les sèries més representatives disponibles. A continuació, s'analitzen individualment.

Autor	Dissecció	Ulls (n)	%DEF	1 mes	3 mesos	6 mesos
Rodríguez-Calvo-de-Mora(109)	Estàndard ¹	500	89.2	-	-	1600±490 (-37%)
Monnereau(90)	Estàndard ¹	133	68.2	-	-	1399±533 (-47%)
Chaurasia(110)	Estàndard ²	292	91	-	(-27%)	(-27%)
Schlögl(106)	Estàndard ³	97	91	(n=76) 1502±260	(n=74) 1488±274	-
Güell(97)	Estàndard ³ +SF ₆ 20%	15	100	-	-	1998±621 (-26%)
Terry(79)	Estàndard +SF ₆ 20%	80	100	-	-	1954±465 (-27%)
Muraine(7)	Muraine	50	100	-	1797±41 (2 mesos)	1658±43

Taula 8. Densitat central de cèl·lules endotelials de les sèries més representatives disponibles als 1, 3, 6 mesos i 1 any de la cirurgia.

Tècnica estàndard especificada en funció de la variant: ¹Melles *no touch*, ²SCUBA, ³variant de Kruse. -, no aporten dades. %DEF, percentatge d'ulls amb diagnòstic de distròfia endotelial de Fuchs.

Bloqueig pupil·lar

El bloqueig pupil·lar provocant una important hipertensió aguda és una de les primeres complicacions postoperatòries que pot aparèixer. La causa és la restricció del pas d'humor aquós a través de la pupil·la de la cambra posterior a l'anterior, a causa de l'aire a CA. La seva incidència es va establir en un 15.40% en un estudi dedicat a l'estudi de la hipertensió postoperatòria(111) (taules 9 i 11), tot i que les xifres varien molt segons les sèries i en algunes no s'esmenta.

Les maniobres preventives més utilitzades són la midriasi farmacològica a l'acabar la cirurgia i la iridotomia/iridectomia perifèrica (IP). Aquesta es pot realitzar amb anterioritat a la cirurgia o durant la cirurgia. A més, les dues tècniques es poden combinar.

Si tot i la prevenció, s'estableix un bloqueig pupil·lar, les tècniques més utilitzades per a revertir-lo són l'augment de la midriasi o el drenatge d'aire per una paracentesi, ja sigui aspirant-lo o injectant BSS.

Hipertensió ocular

La PIO s'eleva durant les primeres dues hores després de la cirurgia, però després es normalitza(112). Tanmateix, la hipertensió ocular (HTO) subaguda o crònica -no causada per bloqueig pupil·lar- és una complicació possible i coneguda de la DMEK, tot i que no sempre apareix recollida a les diferents sèries publicades. Maier et al.(111) van analitzar retrospectivament els registres de PIO de 117 ulls intervinguts de DMEK, establint com a HTO una PIO superior o igual a 22mmHg. Van observar que la incidència d'HTO durant el primer any era del 12.10% i la causa més freqüent era la resposta a corticoides (8%). En tots els casos, la PIO es va controlar amb una pauta reductora de corticoides i medicació hipotensora (taula 9).

	Incidència als 12 mesos (n=117)
Elevació de PIO després de DMEK:	
Excloent bloqueig pupil·lar postOP	12.10% (IC 95%: 0.94%, 18.37%)
Bloqueig pupil·lar postOP	15.40% (IC 95%: 8.93%, 21.87%)
Induït per esteroides	8.% (IC 95%: 2.91%, 13.09%)
Elevació de la PIO:	
>24mmHg	10.40% (IC 95%: 4.52%, 16.28%)
≥22mmHg	12.10% (IC 95%: 0.94%, 18.37%)
Glaucoma postDMEK	2.70% (IC 95%: -0.44%, 5.84%)

Taula 9. Incidència postoperatòria de canvis en la pressió intraocular al cap d'un any.

L'elevació de la pressió intraocular es va definir com una augment ≥ 22 mmHg o ≥ 10 mmHg respecte a la PIO preoperatòria. La incidència s'expressa en percentatge i interval de confiança del 95% (IC). *Adaptat de Maier et al.(111).*

Despreniment i reinsuflació

El despreniment de l'empelt és la complicació postoperatòria més freqüent de la DMEK. La seva incidència a les diferents sèries varia entre 2.38%(103) i el 34.6%(90). Aquestes xifres són difícils de comparar, ja que la categoria *despreniment* acostuma a engloba diferents situacions que els autors presenten de maneres diferents: despreniments perifèrics petits subclínic, despreniments auto-resolts i despreniments requerint una intervenció (reinsuflació).

Tot i que cada cirurgia aplica criteris diferents a l'hora de decidir si reinflar i quan, aquesta és una variable més fàcilment comparable entre sèries. Malauradament cap estudi ha

comparat els resultats amb diferents temps per a la reïnsuflació. Com es mostra a la taula 11, les taxes de reïnsuflació varien entre el 3%(109) i el 67%(113) utilitzant aire a la cirurgia i entre 2.38%(103) i 19%(113) utilitzant una mescla d'aire i SF₆ al 20% a la cirurgia. Els cirurgians que utilitzen SF₆ a la cirurgia, descriuen l'ús d'aire sol per a les reïnsuflacions. Habitualment, amb una sola reïnsuflació n'hi ha prou, sent les taxes de segona i tercera reïnsuflació molt baixes (2.6-0.7%)(90).

Monnereau et al.(90) van relacionar els injectors de plàstic, la conservació en fred i un menor temps de pressurització de la CA amb una major incidència i extensió dels desprendiments de l'empelt.

Opacificació de lent intraocular

Descrita també en altres cirurgies amb ús de gas o aire intraocular(114), MacLean et al. van descriure la presència de dipòsits càlcics sobre la cara anterior de LIOs hidrofíliques en pacients operats de DMEK(115). Aquest fenomen no s'ha descrit en LIOs hidrofòbiques. Per aquest motiu, en aquells ulls que s'operen de cataractes i es sospita que podrien ser candidats a queratoplàstia endotelial en el futur, és preferible implantar-hi LIOs hidrofòbiques.

Edema macular quístic

Fins a la publicació de Heinzelmann et al. del 2014(116), l'edema macular quístic (EMQ) com a complicació de la DMEK només s'havia citat esporàdicament(62,117,118). En aquest estudi, Heinzelmann et al. van realitzar prospectivament una OCT macular a 155 ulls operats de DMEK -amb o sense facoemulsificació concomitant- a les 6 setmanes i tres i sis mesos després de la cirurgia. Van establir una incidència global del 13% en els primers sis mesos, sense observar diferències en el fet d'associar-hi facoemulsificació. Tots els casos es van presentar durant les primeres setmanes postoperatòries (figura 31), la longitud axial va demostrar ser un factor protector, tots els ulls van respondre a tractament mèdic i l'AV final no es va veure afectada per l'EMQ.

En un estudi retrospectiu més recent amb 173 ulls, Flanary et al.(119) no van observar diferències en la incidència d'EMQ en dos grups separats en funció de si la cirurgia de cataracta havia tingut lloc menys o més de sis mesos abans de la DMEK. Tots els casos d'EMQ es van resoldre en màxim sis mesos amb medicació tòpica. La incidència global va ser del 7.5%.

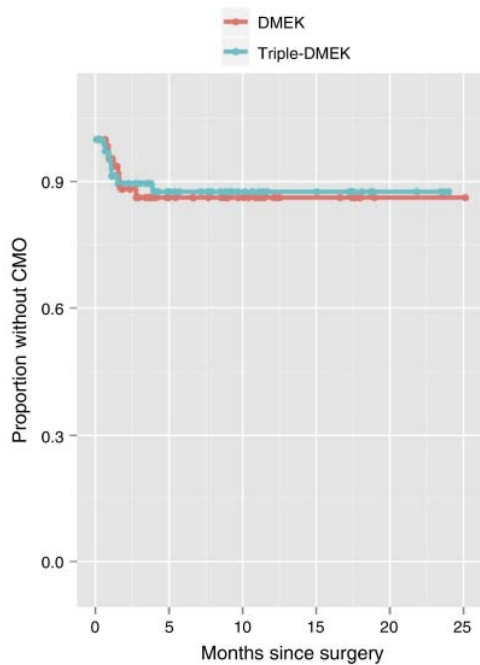


Figura 31. Incidència d'edema macular quístic després de DMEK sola o associada a facoemulsificació (Triple-DMEK). Estimació de Kaplan -Meier sobre la incidència d'edema macular quístic després de (Triple-)DMEK. La majoria de casos van ocórrer durant les primeres setmanes i no es van observar una diferència significativa entre el fet d'associar-hi facoemulsificació o no. *Font: Heinzelmann et al.(116).*

Per últim, Hoerster et al.(120) van observar-ne una menor incidència en un subgrup de 75 ulls (de 150) que havien rebut acetat de prednisolona 1% cada hora durant la primera setmana postoperatòria enlloc de cada 5 hores. En el grup que es va tractar cada 5 hores, la incidència va ser del 12%.

Fallada primària

Es considera fallada primària aquella situació en què un empelt a priori ben adherit no aconsegueix transparentar la còrnia en els primers un o dos mesos. La seva incidència a les grans sèries varia entre el 0.2% i el 4% (taula 11), però pot arribar al 6.7% durant la corba d'aprenentatge(117). Yoeruek et al.(121) en van estudiar les causes. A la seva sèrie, els casos de fallada primària es van donar en cirurgies complicades o en empelts desplegats a l'inrevés.

Rebuig

En comparació amb la QP o la DSEK/DSAEK, la DMEK té unes taxes de rebuig molt baixes, que oscil·len entre el 0.2% i el 3.7% (90,109,122) (taula 11). S'ha observat que alguns rebuïjos cursen de forma subclínica i són detectats en visites de control rutinàries(123). En el mateix estudi, es van analitzar les imatges de microscòpia especular dels ulls abans, durant i després del rebuig. Mitjançant una anàlisi per observador independents emmascarats, es van comprovar que les cèl·lules endotelials d'aquests ulls experimenten canvis morfològics abans que apareguin les manifestacions clíniques.

Autor	Tècnica dissecció	Ulls (n)	1 mes	3 mesos	6 mesos	1 any
Rodriguez-	Estàndard ¹	475	-	-	≥0.5 88%	-
Calvo-de-					≥0.8 66%	
Mora(109)					≥1.0 36%	
Monnereau(91)	Estàndard ¹	176	-	-	≥0.5 81.8%	-
					≥1.0 18.8%	
Chaurasia(110)	Estàndard ²	292	(n=194)	(n=165)	(n=164)	-
			0.67	0.67	0.8	
Schlögl(106)	Estàndard ³	97	(n=87)	(n=79)	-	(n=88)
			≥0.5 66%	≥0.5 90%		≥0.5 66%
			≥0.8 22%	≥0.8 40%		≥0.8 22%
Güell(97)	Estàndard ³ +SF ₆ 20%	15	-	-	≥0.67 86%	-
					≥1.0 40%	
Muraine(7)	Muraine	50	-	(2 mesos)	≥0.67 91.5%	-
				≥0.5 100%		
				≥0.67 77%		

Taula 10. Aguda visual de les sèries més representatives disponibles als 1, 3, 6 mesos i 1 any de la cirurgia.

Tècnica estàndard especificada en funció de la variant: ¹Melles *no touch*, ²SCUBA, ³variant de Kruse. -, no aporten dades.

Autor	Tècnica dissecció	Ulls (N)	IP	Prevenció bloqueig pupil·lar	Tamponament	Bloquei g pupil·lar	Despreniment	Reinsuflació	Fallada primària	Rebuig
Rodríguez- Calvo-de- Mora(109)	Estàndard ¹	500	No	-	Aire	-	15.8% (79)	3% (15)	0.2% (1)	0.2% (1)
Monnereau(91)	Estàndard ¹	431	250	Variable	Aire	0.5% (2)	34.6% (149)	23.7% (102)	2.3% (10)	3.7% (16)
Chaurasia(110)	Estàndard ²	292	Inferior	IP	Aire	0	-	30%	-	0
Schlögl(106)	Estàndard ³	97	Superior	IP	Aire	0	-	-	2% (2)	1% (1)
Güell(97)	Estàndard ³	15	Inferior	IP	Aire+ SF ₆ 20%	0	6.6% (1)	6.6% (1)	0	0
Terry(79)	Estàndard	80	Inferior	IP	Aire+ SF ₆ 20%	0	41.3% (33)*	6% (5)	7.5% (6)	-
Muraine(7)	Muraine	50	No	Midriasi	Aire	-	-	28% (14)	4% (2)	2% (1)

Taula 11. Incidència de les complicacions principals referides a les sèries més representatives disponibles.

Tècnica estàndard especificada en funció de la variant: ¹Melles *no touch*, ²SCUBA, ³variant de Kruse. -, no aporten dades. * Despreniments de <25% de la superfície que no van requerir reinsuflació.

3. HIPÒTESI I OBJECTIUS

3.1. Hipòtesi

La nova variant tècnica de Muraine per a la dissecció i implantació de l'empelt per a DMEK és equivalent a la tècnica estàndard en termes d'efectivitat i seguretat.

3.2. Objectius

3.2.1. Objectius principals

1. Comparar la densitat de cèl·lules endotelials (DCE) postoperatòria i el percentatge de pèrdua de DCE dels ulls intervinguts de DMEK amb la tècnica estàndard o la nova tècnica de Muraine per a l'obtenció i implantació de l'empelt.
2. Comparar l'agudesesa visual postoperatòria dels ulls intervinguts de DMEK amb la tècnica estàndard o la nova tècnica de Muraine per a l'obtenció i implantació de l'empelt.

3.2.2. Objectius secundaris

3. Descriure i comparar les pèrdues de teixit durant la dissecció de l'empelt de DMEK amb la tècnica estàndard o amb la nova tècnica de Muraine.
4. Descriure i comparar les complicacions intraoperatòries ocorregudes durant la cirurgia de DMEK amb la tècnica estàndard o amb la nova tècnica de Muraine.
5. Mesurar i comparar el temps de dissecció i el temps de desplegament de l'empelt per a DMEK amb la tècnica estàndard o la nova tècnica de Muraine.
6. Descriure, analitzar i comparar les complicacions postoperatòries ocorregudes durant la cirurgia de DMEK amb la tècnica estàndard o amb la nova tècnica de Muraine.

4. MATERIAL I MÈTODES

4.1. Disseny de l'estudi

4.1.1. Tipus d'estudi

Estudi de cohorts prospectiu multicèntric en la pràctica clínica habitual.

4.1.2. Disseny

Des del punt de vista de classificació epidemiològica, respon a un disseny multicèntric, analític, observacional, prospectiu i de cohorts per avaluar els resultats i complicacions en pacients intervinguts de DMEK en dos centres de referència a nivell autonòmic: un hospital de tercer nivell de servei públic i un centre privat de projecció internacional. Es van comparar dues variants de la mateixa tècnica quirúrgica que difereixen en la dissecció i implantació de l'empelt de MD i endoteli. En una cohort es va dissecar i implantar l'empelt segons la tècnica estàndard. A l'altra, es va fer segons la tècnica de Muraine. El temps de seguiment postoperatori va ser de sis mesos, amb controls com a mínim l'endemà, a la setmana, al mes i als tres i sis mesos de la cirurgia.

4.1.3. Centres on es va realitzar

Servei d'Oftalmologia

Fundació Docència i Recerca MútuaTerrassa

Hospital Universitari MútuaTerrassa

Pl. Dr. Robert 5, 08221 Terrassa

Departament de Còrnia, Cataracta i Cirurgia Refractiva

Institut de Microcirurgia Ocular

C/ Josep María Lladó 3, 08035 Barcelona

4.1.4. Cirurgians que van participar

Hospital Universitari MútuaTerrassa (HUMT)

Dr. Antoni Salvador Playà

Dra. Irene Sassot Cladera

Institut de Microcirurgia Ocular (IMO)

Dr. Óscar Gris Castellón

Dr. José Luis Güell Villanueva

4.2. Selecció dels subjectes

4.2.1. Criteri d'indicació quirúrgica

Tots els pacients que van requerir un trasplantament endotelial mitjançant la tècnica de DMEK en les seves diferents variacions degut a edema corneal irreversible secundari a disfunció endotelial van ser susceptibles de ser inclosos en l'estudi. Cada centre va mantenir els criteris d'indicació quirúrgica habituals.

4.2.2. Criteris d'inclusió

Per poder ser inclosos, els subjectes havien de complir tots i cadascun dels següents criteris:

1. Diagnòstic d'edema corneal irreversible secundari a disfunció endotelial que requereixi trasplantament mitjançant la tècnica de DMEK en les seves diferents variacions.
2. Haver estat intervingut de facoemulsificació amb implantació de LIO.
3. Subjectes de tots dos sexes amb edat superior o igual a 18 anys.
4. Saber llegir.
5. Acceptació lliure de participar en l'estudi, amb consentiment informat per escrit del pacient i i/o representants legals.

4.2.3. Criteris d'exclusió

Va ser motiu d'exclusió de l'estudi la presència d'almenys un dels següents criteris:

1. Edat inferior a 18 anys.
2. Necessitat de trasplantament endotelial mitjançant la tècnica de DMEK associat a qualsevol altra cirurgia ocular en un mateix temps.
3. Cirurgia intraocular prèvia diferent d'implantació i/o explantació de LIO fàquica, facoemulsificació amb implantació de LIO almenys un mes abans de la cirurgia de DMEK i sutura o recanvi de LIO.
4. Patologia avançada de retina o nervi òptic que limiti significativament el pronòstic de l'AV postoperatòria.
5. Els casos pertanyents a la corba d'aprenentatge de la tècnica de Muraine a l'HUMT. Per a establir la durada de la corba es va tenir en compte la incidència de fracàs quirúrgic i l'evolució del temps quirúrgic (més detalls a l'apartat 4.6).
6. Qualsevol malaltia concomitant que, segons el parer de l'investigador, dificulti la realització de les proves o el compliment dels tractaments necessaris.

4.2.4. Número de subjectes

Per ser una cirurgia poc freqüent, es van incloure tots els pacients dels centres de referència que van complir els criteris d'inclusió/exclusió i van acceptar participar a l'estudi durant el període de reclutament. La unitat experimental van ser els ulls, de forma que els subjectes inclosos van poder ser estudiats d'un o tots dos ulls. Quan es va donar el cas, les dades dels dos ulls d'un mateix subjecte es van recollir per separat. Es va fixar l'objectiu d'incloure almenys 20 ulls al grup de la tècnica estàndard i 40 al grup de la tècnica de Muraine.

4.2.5. Durada del període de reclutament

Atès que els centres investigadors no disposaven d'un cens de pacients potencials a incloure, sinó que els candidats s'acostumaven a detectar a mesura que consultaven amb l'especialista, eren derivats a l'especialista o apareixia la patologia, la durada del període de reclutament es va establir en 18 mesos.

4.3. Intervenció

Cada centre va aplicar la seva tècnica d'elecció per a la cirurgia de DMEK. Els tractaments postoperatoris també es refereixen a continuació.

4.3.1. Tècnica quirúrgica

La tècnica estàndard es va emprar en els ulls intervinguts a l'IMO. La dissecció i desplegament de l'empelt es va fer seguint la sistematització descrita per Kruse et al.(63), tal i com es descriu a l'apartat 2.6.2 de la introducció. La tècnica de Muraine(7) es va emprar en els ulls intervinguts a l'HUMT. La dissecció es va fer tal i com es descriu a l'apartat 2.6.2 de la introducció. L'empelt es va tenyir amb blau tripà al 0.06% en ambdós grups i al grup Muraine se'n va marcar la cara estromal amb violeta de genciana un cop l'empelt es trobava plegat en forma de burrito. Per a la injecció, es va emprar un cartutx d'injector de plàstic de LIO tal i com s'explica a l'apartat 2.6.4 de la introducció (figura 29). Al grup estàndard es va injectar fent avançar l'èmbol de l'injector. Al grup Muraine es va injectar emprant una xeringa amb BSS connectada al cartutx.

4.3.2. Tamponament

Es va emprar aire sol o mesclat amb SF₆ al 20% en funció de les necessitats de cada cas i a criteri del cirurgià. Aquelles complicacions en què el tamponament juga un paper rellevant es van analitzar en funció del tamponament que s'havia utilitzat.

4.3.3. Prevenció del bloqueig pupil·lar

En funció de les necessitats de cada cas, es va recórrer a la iridectomia inferior o la midriasi al final de la cirurgia, deixant l'elecció a criteri del cirurgià.

4.3.4. Tractament postoperatori

El subjectes es van instil·lar una gota de col·liri de tobramicina 3mg/ml i dexametasona 1mg/ml (Tobradex; Alcon Cusí; El Masnou, Espanya) cada quatre hores durant la primera setmana. Posteriorment es van instil·lar una gota de prednisolona 10mg/ml (Pred-Forte; Allergan; Tres Cantos, Espanya) en pauta descendent durant els següents mesos.

4.4. Desenvolupament de l'estudi

4.4.1. Visita d'indicació quirúrgica i inclusió

En el moment del diagnòstic d'edema corneal irreversible per fracàs endotelial, es va procedir a la selecció dels pacients. El subjecte (o els tutors) van ser informats de la possibilitat de participar en l'estudi i se'ls va fer entrega del Full d'Informació al Pacient (Annex 1), a més del Full d'Informació Quirúrgica de cada centre. En el cas que estigués d'acord a participar, va signar ell/ella (o els tutors) el Consentiment Informat de l'estudi (Annex 1).

El moment de la cirurgia va ser establert en funció de la disponibilitat de pacient i cirurgià i de la llista d'espera. En cap cas la inclusió a l'estudi va donar preferència a la llista d'espera.

4.4.2. Intervenció quirúrgica

La intervenció es va realitzar tal com figura a l'apartat precedent i es van recollir les dades relacionades corresponents.

4.4.3. Seguiment

Es va visitar els subjectes com a mínim l'endemà de la intervenció, a la setmana, al mes, als tres mesos i als sis mesos; a més de totes les vegades que es va considerar necessari atenent a la seva evolució clínica. Es van recollir les dades de totes les visites, previstes o no.

4.4.4. Recollida de dades

Una vegada signat el consentiment per part del pacient i/o representant legal, es van recollir a l'arxiu de recollida de dades (ARD) de l'estudi totes les dades necessàries, començant per les corresponents a la història personal oftalmològica.

Tant els resultats de les proves diagnòstiques com les dades clíniques del pacient van quedar registrats a l'ARD de l'estudi en format electrònic. Per a recollir les dades es van utilitzar els Formularis i Fulls de Càlcul de Google.

No es va fer constar als ARD de l'estudi cap dada que pogués identificar als pacients, excepte un codi de cada pacient que coincidia amb el número d'història clínica del seu centre de referència, acompanyat de l'ull intervingut.

4.4.5. Anàlisi de dades

Es va procedir al processament de dades i anàlisi estadística un vegada s'havia completat el seguiment de tots els ulls inclosos.

4.5. Variables

Es va assignar un número d'identificació a tots els subjectes coincident amb el número d'història clínica del pacient al seu centre de referència especificant, a més, l'ull a intervenir. La unitat d'anàlisi van ser ulls, no subjectes.

4.5.1. Variables demogràfiques i preoperatòries

Es van recollir, entre la inclusió a l'estudi i la data de la cirurgia:

- A. Ull: dret o esquerre.
- B. Data de naixement.
- C. Sexe.

- D. Antecedents patològics, inclosos aquells que van esdevenir durant el desenvolupament de l'estudi.
- E. Antecedents oftalmològics de tots dos ulls.
- Quan va correspondre, data de les cirurgies prèvies.
 - Complicacions a les cirurgies prèvies.
 - Situació de la LIO.
- F. AV a la indicació. Es va mesurar l'AV millor corregida amb la projecció dels optotips d'Snellen i es va recollir en l'escala decimal. Per als càlculs estadístics, es va convertir al logaritme decimal de l'angle de mínima resolució (logMAR).
- G. Etiologia de la descompensació corneal, motiu de la indicació quirúrgica.
- H. Temps d'evolució de l'edema corneal. Es va anotar la data del diagnòstic d'edema corneal. A la fase d'anàlisi estadística es va calcular la diferència en mesos entre la data de la cirurgia i aquesta.
- I. PIO mesurada en mil·límetres de mercuri. Es va mesurar amb el tonòmetre d'aplanament de Goldmann o amb el tonòmetre de rebot icare TA01i (Icare, Vantaa, Finlàndia).
- J. Profunditat de CA mesura en mil·límetres per biometria òptica. Totes les mesures de biometria òptica es van realitzar alhora. Quan va ser possible, es van recollir a la visita d'indicació. Si no, a partir del primer mes postoperatori, quan la transparència de medis ho va permetre. Es va utilitzar el biòmetre Lenstar (Haag-Streit AG, Koeniz, Suïssa) a l'HUMT i IOLMaster 500 (Carl Zeiss AG, Jena, Alemanya) a l'IMO.
- K. Longitud axial mesura en mil·límetres per biometria òptica.
- L. OCT macular: 5 línies i cub macular d'1, 3 i 6mm de l'ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). A tots dos centres es va mesurar amb Cirrus (Carl Zeiss AG, Jena, Alemanya).

4.5.2. Variables d'intervenció

El dia de la intervenció es van recollir les següents variables de la documentació que acompanya el teixit donant subministrat pel banc de teixits (Banc de Sang i Teixits, Barcelona):

- M. Codi identificador de la còrnia donant.
- N. Mètodes de conservació de la còrnia donant.
- O. Edat del donant.

P. DCE del teixit donant.

També es van recollir:

Q. Tècnica de dissecció i implantació de l'empelt de MD: Tècnica estàndard (pacients de l'IMO) o tècnica de Muraine (pacients de l'HUMT).

R. Durada de la preparació de l'empelt en minuts i segons. Es van enregistrar totes els cirurgies. Posteriorment es va mesurar el temps entre la primera incisió sobre el teixit donant i el final del carregament a l'injector.

S. Durada del desplegament de l'empelt en minuts i segons. En el vídeo de la cirurgia es va mesurar el temps entre la injecció de l'empelt a la CA i la pressurització definitiva de la CA amb gas.

T. Complicacions intraoperatòries i durant el temps d'observació a l'espai de recuperació. Es va registrar la complicació i la hora.

U. Pressurització postquirúrgica de la CA: aire sol o amb SF₆ al 20%.

V. Tècnica de prevenció del bloqueig pupil·lar: IP amb làser Nd:YAG prèvia, IP inferior durant la cirurgia o dilatació postoperatòria.

- En cas d'IP Nd:YAG, data d'aquesta.

4.5.3. Variables d'avaluació

Durant els sis mesos de seguiment postoperatori, l'eficàcia del tractament es va avaluar mitjançant les següents variables:

Principals (recollides a partir del primer mes postoperatori):

W. AV. Mesurada com s'ha explicat anteriorment (punt F).

X. DCE. Mesurada amb microscòpia especular central (Topcon SP-3000P, Tòquio, Japó).

Secundàries:

Y. Percentatge de gas a CA. Mesurat respecte al diàmetre corneal vertical a làmpada de fenedura amb el pacient assegut. Es va recollir la variable l'endemà i a la setmana de la cirurgia.

Z. PIO. Mesurada com s'ha explicat anteriorment (punt I). Es va mesurar en tots els controls a partir de primera setmana després de la cirurgia.

AA. OCT macular: 5 línies i cub macular d'1, 3 i 6mm de l'ETDRS. Mesurada com s'ha explicat anteriorment (punt L). Es va mesurar en tots els controls a partir de primera setmana després de la cirurgia.

BB. Complicacions postoperatòries. Es va anotar la complicació, la data i el tractament.

CC. Necessitat de reinsuflació. Es va anotar la data en què es va realitzar el procediment i si es va emprar aire sol o combinar amb algun gas.

4.5.4. Esquema de recollida de dades

Es va utilitzar la taula 12 per a esquematitzar el moment de recollida de les principals variables.

ACTIVITAT	V0 Indicació	C Cirurgia	D1 Dia 1	S1 Setm. 1	M1 Mes 1	M3 Mes 3	M6 Mes 6
Biomicroscòpia	+		+	+	+	+	+
Criteris inclusió/exclusió	+						
Full d'Informació i Consentiment Informat	+						
Recollida variables demogràfiques A-H	+						
Recollida variables M-V		+					
Biometria òptica*	+						
AV	+			+	+	+	+
PIO	+		+	+	+	+	+
DCE					+	+	+
OCT macular	+			+	+	+	+

Taula 12. Esquema del moment de recollida de les diferents variables al llarg de l'estudi.

*Si no possible a la primera visita per opacitat de medis, realitzada durant el seguiment. *PIO*, pressió intraocular. *DCE*, densitat de cèl·lules endotelials central. *OCT*, tomografia de coherència òptica.

4.6. Corba d'aprenentatge

El centre a on es va realitzar la tècnica estàndard (IMO) comptava amb una llarga experiència en aquesta tècnica en el moment de realitzar-se l'estudi, amb més de 200 intervencions(103). Per aquest motiu, no es va excloure cap ull del grup estàndard pertanyent a la corba d'aprenentatge.

La tècnica de Muraine es va començar a realitzar a l'HUMT en el moment que es va dissenyar aquest estudi. Abans de començar a aplicar la tècnica en pacients, els

cirurgians van realitzar una estada a l'Hôpital Charles Nicolle (Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, Normandia, França) per aprendre'n els detalls directament del Prof. Marc Muraine. A continuació, van assajar la tècnica de dissecció en còrnies humanes per a recerca. Tot i això, perquè els resultats fossin comparables amb el grup estàndard, es va establir el pertànyer a la corba d'aprenentatge com a criteri d'exclusió. Per a establir la durada de la corba d'aprenentatge, es va monitoritzar la incidència de fracàs quirúrgic i els temps de dissecció i desplegament de l'empelt. Es va definir com a fracàs quirúrgic la impossibilitat de dur a terme la queratoplàstia per una pèrdua de teixit durant la dissecció o el fracàs de l'empelt la primera setmana (fracàs primari precoç).

	Casos 1-10	Casos 11-20	P
Pèrdua total de teixit, n(%)	1(10)	0(0)	0.31
Fracàs primari precoç, n(%)	2(20)	0(0)	0.14
Total fracàs quirúrgic, n(%)	3(30)	0(0)	0.06

Taula 13. Incidència de fracàs quirúrgic: pèrdua total del teixit donant durant la dissecció i fracàs primari precoç de l'empelt (a la primera setmana) com a indicadors de fracàs de la cirurgia en els primers 10 casos i en els 10 següents.

Es van recollir les dades de tots els ulls intervinguts a l'HUMT i cada 10 intervencions es va revisar la incidència de fracàs quirúrgic i l'evolució dels temps quirúrgics. Al grup de les primeres 10, hi va haver tres fracassos quirúrgics: es va perdre un teixit donant i dos empelts van fracassar la primera setmana, requerint una segona queratoplàstia endotelial. Al següent grup de 10 no n'hi va haver cap (taula 13).

	Casos 1-10	Casos 11-20	P
Temps de dissecció	18.5(17.7-19.8) 20.1±4.2	21.5(18.8-22.5) 20.8±2.2	0.25
Temps de desplegament	9(5.8-16.5) 22.4±38.1	6.2(4.7-8) 6.9±3.3	0.22

Taula 14. Temps de dissecció i desplegament ens els primers 10 casos i en els 10 següents (en minuts).

En quant a l'evolució del temps quirúrgic, després de les primeres 20 es va observar que els temps de dissecció s'havia mantingut estable al voltant dels 20 minuts, tant ens els primers 10 casos com en els 10 següents (taula 14). El temps de desplegament, per contra, va ser més variable en els 10 primers que en els 10 següents. La figura 32 mostra l'evolució cronològica dels temps de dissecció i desplegament i com aquest segon es va

estabilitzar per sota els 10 minuts a partir de la intervenció número 11 (figura 33), a excepció del cas 18, amb 14 minuts i 10 segons.

La mediana del temps de desplegament es va reduir en 2.8 minuts, però no hi va haver una diferència estadísticament significativa entre ambdós subgrups. Tot i això, sí que es va observar una disminució de la dispersió de la mostra. És a dir, el rang interquartílic (RIQ) dels primers 10 casos va ser de 10.7 minuts (5.8-16.5) i el dels 10 següents, de 3.3 (4.7-8). Aquesta dada mostra l'estabilització del temps de desplegament. Si analitzem la mitjana i la desviació estàndard (més sensibles als valors extrems), observem també una disminució important de la dispersió del temps de desplegament (taula 14).

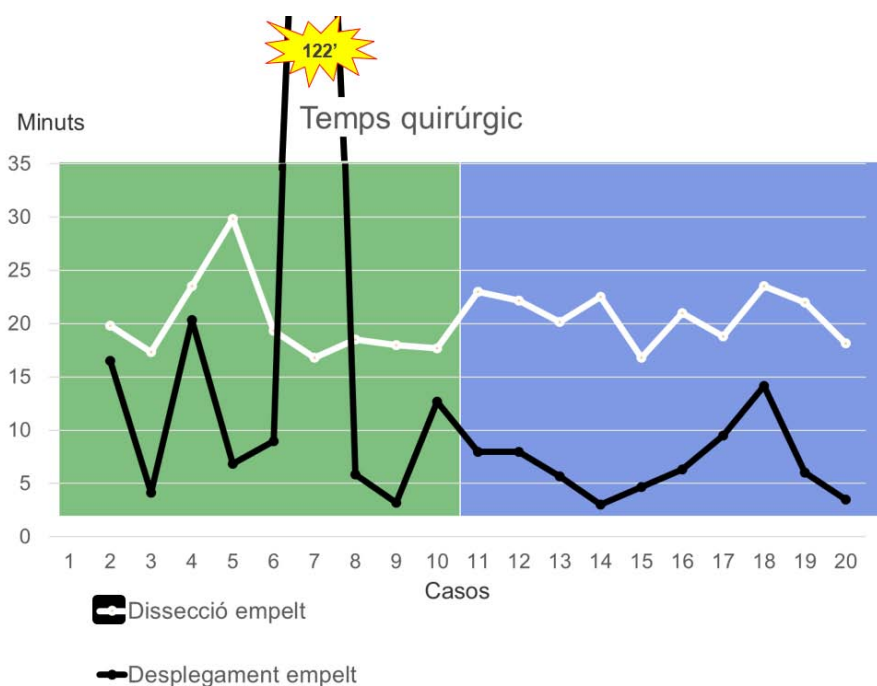


Figura 32. Evolució dels temps de dissecció i desplegament de l'empelt al llarg dels 20 primers casos amb la tècnica de Muraine a l'HUMT.

Atenent a la reducció de la incidència de fracàs quirúrgic i l'estabilització dels temps quirúrgics en els casos 11 a 20, es va establir la corba d'aprenentatge en els primers 10 casos (figura 32).

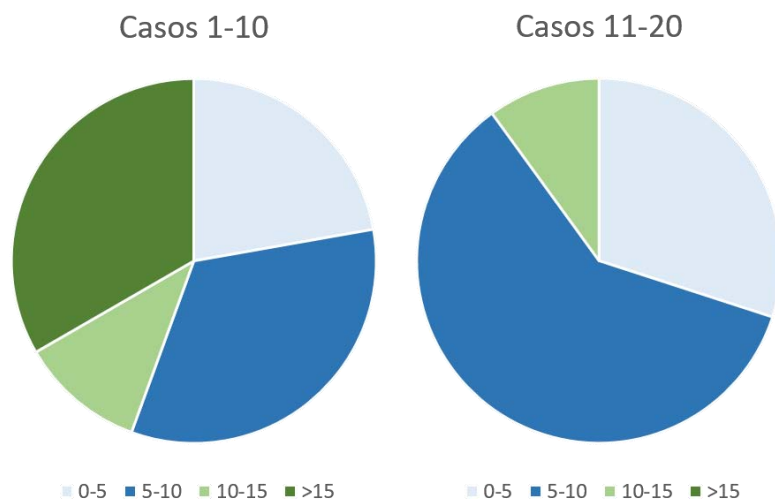


Figura 33. Número d'ulls per interval de temps de desplegament (en minuts).

Al subgrup de casos 11 a 20 el 90% dels empelts es van desplegar en menys de 10 minuts.

4.7. Limitacions

1. En ser l'objecte d'estudi una cirurgia poc freqüent, no es va poder seleccionar una mostra de la població, ja que s'haurien perdut molts casos. Per aquest motiu, es va treballar amb la població de tots dos centres, descartant únicament els pacients que no complien els criteris d'inclusió/exclusió.
2. Les variables es van mesurar al centre d'origen dels subjectes. L'instrumental dels dos centres va coincidir per a la microscòpia especular i l'OCT, però no per a la biometria òptica. És possible que algunes diferències trobades es deguin al mesurament amb equips de marques i/o model diferent. Tot i això, s'ha establert que les mesures amb Lenstar i IOLMaster són comparables(124).
3. No va ser possible realitzar un emmascarament durant la recollida de dades, ja que l'investigador coneixia per endavant l'origen del pacient i la tècnica emprada. Tot i això, la recollida de dades es va realitzar a cada centre sense conèixer les dades de l'altre.

4.8. Aprovació, registre i consideracions ètiques

El protocol de l'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica i Investigacions Clíniques de l'HUMT (Annex 2) i registrat a clinicaltrials.gov (Identificador: NCT02470793). A més, es va dur a terme d'acord amb la declaració de Helsinki (versió de 2013) i el manual de

bones pràctiques per a la recerca al Grup MútuaTerrassa (2009). Els investigadors col·laboradors van disposar d'una còpia d'aquests documents. Aquest estudi no ha estat promogut per cap companyia farmacèutica ni ha rebut finançament.

En cap cas la inclusió a l'estudi va afectar el funcionament habitual de la llista d'espera. La inclusió a l'estudi no va ser motiu per perllongar o retallar el temps d'espera quirúrgic dels pacients inclosos.

4.9. Anàlisi estadística

L'anàlisi estadística es va realitzar amb el programa Stata/IC 13.1 for Mac (StataCorp, EUA). Per a l'estadística descriptiva, les variables paramètriques es van descriure amb la mitjana i la desviació estàndard. Les no paramètriques, amb la mediana i el rang interquartílic. Les variables qualitatives es van descriure amb número i percentatge. També es van utilitzar gràfiques de caixes i barres i sectors de freqüència.

La normalitat de les variables es va establir amb la Prova de Shapiro-Wilk. En la comparació de variables quantitatives contínues paramètriques, es va utilitzar el test de la t de Student si la variable predictora era binària o el test d'ANOVA quan tenia més de dues categories. En la comparació de variables quantitatives contínues no paramètriques, es va utilitzar la prova de suma de rangs de Wilcoxon. Per a les variables qualitatives, es va utilitzar el test de Chi-quadrat. Es van considerar com a estadísticament significatives les diferències amb un valor de p inferior a 0.05.

Per a valorar l'associació entre dues variables quantitatives es va utilitzar la prova de correlació i es va dibuixar una gràfica de dispersió amb recta de correlació (coeficient de correlació "r" de Pearson i el seu valor "p"). Per a valorar l'efecte de diferents variables exposició sobre una variable es va utilitzar l'anàlisi multivariant mitjançant regressió presentant l'efecte de cada variable exposició com a coeficient (si regressió lineal) o com a OR (*Odds Ratio*, si regressió logística) el seu valor "p". El grau d'ajust de cada modelo es va presentar amb el coeficient de determinació R^2 o com a índex pseudo- R^2 en funció de si es tractava de regressió lineal o logística, respectivament.

Per analitzar si el fet de presentar antecedents patològics retinals era un factor pronòstic de l'AV als sis mesos es va utilitzar la prova de la raó de versemblança. Per a les corbes de supervivència es va utilitzar el mètode de Kaplan-Meier.

5. RESULTATS

5.1. Característiques demogràfiques basals

D'acord amb els criteris d'inclusió i exclusió, durant el temps de reclutament es van incloure 27 ulls de 20 pacients en el grup d'ulls intervinguts seguint la tècnica estàndard i 42 ulls de 40 pacients en el grup que va seguir la tècnica de Muraine. La taula 15 mostra les principals característiques dels dos grups. Es van trobar diferències estadísticament significatives en l'edat dels pacients -sent els del grup estàndard aproximadament de mediana 10 anys més joves (figura 34)- i en el temps entre el diagnòstic de l'edema corneal i la cirurgia. En el grup estàndard van transcórrer gairebé un any i mig de mediana (18.4 mesos) i en el grup de Muraine, 3.5 mesos (figura 35).

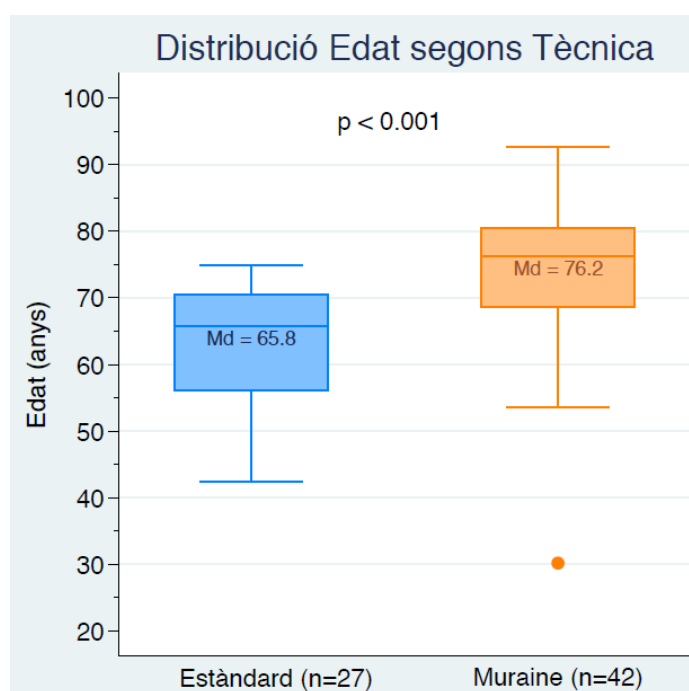


Figura 34. Distribució de l'edat en ambdós grups.

Md, mediana. Els pacients del grup estàndard van ser de mediana uns 10 anys més joves.

5.1.1. Agudesa visual preoperatòria

Com mostra la taula 15, no hi va haver diferències estadísticament significatives en l'AV preoperatòria. La mediana va ser de 0.4 en l'escala decimal (logMAR 0.40) en el grup estàndard i de 0.35 (logMAR 0.46) en el de Muraine (figura 36). En l'anàlisi del nombre d'ulls per segment d'AV el 59.3% dels ulls del grup estàndard i el 66.7% dels ulls del grup Muraine veien menys de 0.5 ($P=0.30$). El segment majoritari als dos grups va ser el dels ulls que veien ≤ 0.2 i < 0.5 (Estàndard, 40.74% i Muraine, 42.86%; figura 37).

	Grup Estàndard (n=27)	Grup Muraine (n=42)	P
Ulls (n)	27	42	
Pacients (n)	20	40	
Edat (anys)	65.8(56-70.4)	76.2(68.7-80.4)	<0.001
Dones, n(%)	14(51.9)	26(61.9)	0.41
Ull dret, n(%)	18(66.7)	23(54.8)	0.33
Evolució edema corneal (mesos)	18.4(6.5-43.5)	3.5(1.6-7.9)	<0.001
AV preoperatòria			
logMAR	0.40 (0.3-0.52)	0.46 (0.26-0.70)	0.87
< 0.2, n(%)	5(18.5)	10(23.8)	0.60
≥ 0.2, n(%)	22(81.5)	32(76.19)	0.86
≥ 0.5, n(%)	11(40.7)	14(33.3)	0.30
≥ 0.8, n(%)	0(0)	2(2.9)	0.25
Etiologia			0.08
Dist. endotelial de Fuchs, n(%)	23(85.2)	33(79)	
Querat. bul·losa pseudofàq., n(%)	1(3.7)	7(16.7)	
LIO fàquica CA, n(%)	3(11.1)	0(0)	
Despreniment iatrogènic MD, n(%)	0(0)	1(2.4)	
Queratitis herpètica, n(%)	0(0)	1(2.4)	
Comorbiditat			
PEX, n(%)	1(3.7)	2(4.8)	0.83
Glaucoma, n(%)	0(0)	1(2.4)	0.42
Patologia retina, n(%)	2(7.4)	6(14.3)	0.38
Ambliopia, n(%)	1(3.7)	1(2.38)	0.75
Recanvi/sutura de LIO	1(3.7)	1(2.4)	0.75

Taula 15. Característiques demogràfiques basals dels pacients i dels ulls de cada grup.

logMAR, logaritme de l'angle de mínima resolució. CA, cambra anterior. MD, membrana de Descemet. PEX, síndrome pseudoexfoliativa. LIO, lent intraocular.

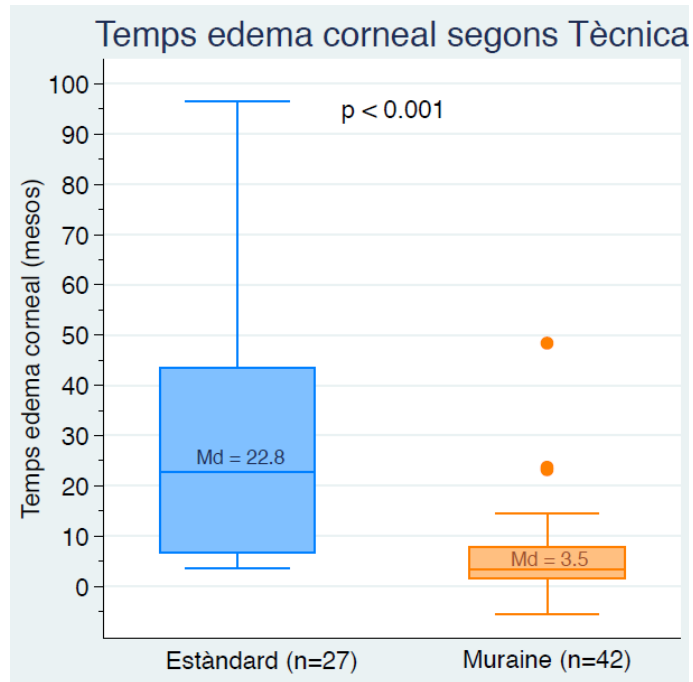


Figura 35. Distribució del temps entre el diagnòstic de l'edema corneal i la cirurgia en ambdós grups.
Md, mediana.

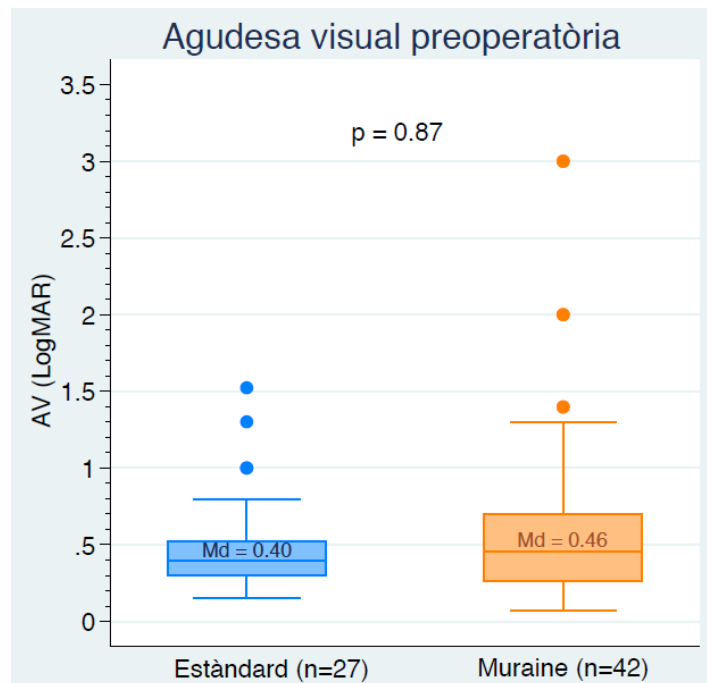


Figura 36. Distribució de l'agudesia visual preoperatòria (logMAR) en ambdós grups.
Md, mediana.

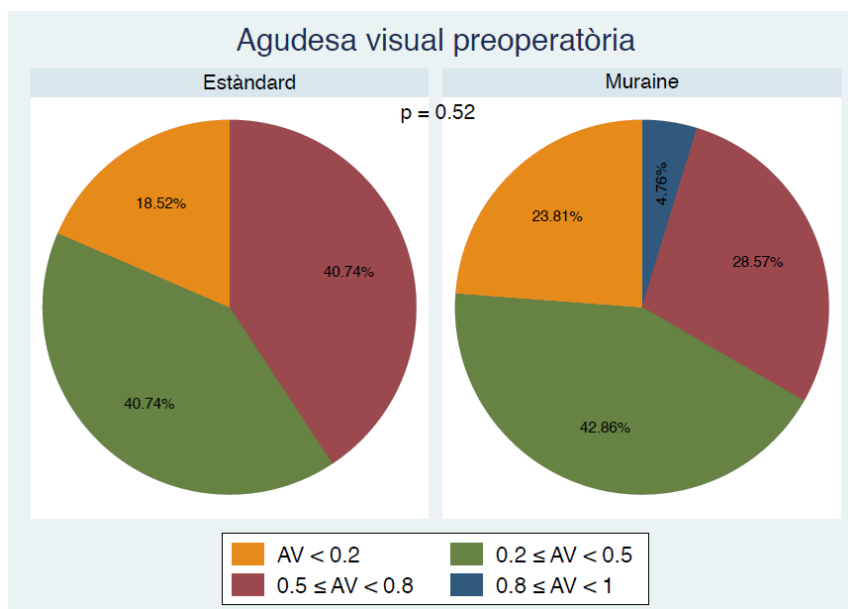


Figura 37. Distribució d'ulls en funció de l'agudesa visual preoperatòria en ambdós grups.

Percentatge d'ulls a cada segment d'agudesa visual en escala decimal.

5.1.2. Etiologia

No es van trobar diferències estadísticament significatives en quant a l'etiologia de l'edema corneal, sent la més freqüent als dos grups la DEF. La segona més freqüent van ser les LIO fàquiques de CA al grup estàndard i la queratopatia bul·losa pseudofàquica al grup Muraine (taula 15, figura 38).

5.1.3. Comorbiditat

Com mostra la figura 39, van complir criteris d'inclusió ulls amb síndrome pseudoexfoliativa (PEX), glaucoma, ambliopia i patologia de retina (degeneració macular associada a l'edat -DMAE-, EMQ, membrana epimacular, obstrucció de branca de la vena central de la retina -OBVCR- i retinopatia diabètica). Al grup Muraine, dos ulls amb retinopatia diabètica i un amb membrana epimacular havien presentat també EMQ amb anterioritat a la indicació quirúrgica. A més, en un ull del grup estàndard s'havia recanviat la LIO i en un altre del de Muraine s'havia suturat a l'esclera per una subluxació (taules 15 i 16). No es van trobar diferències en la distribució d'aquestes patologies en els dos grups.

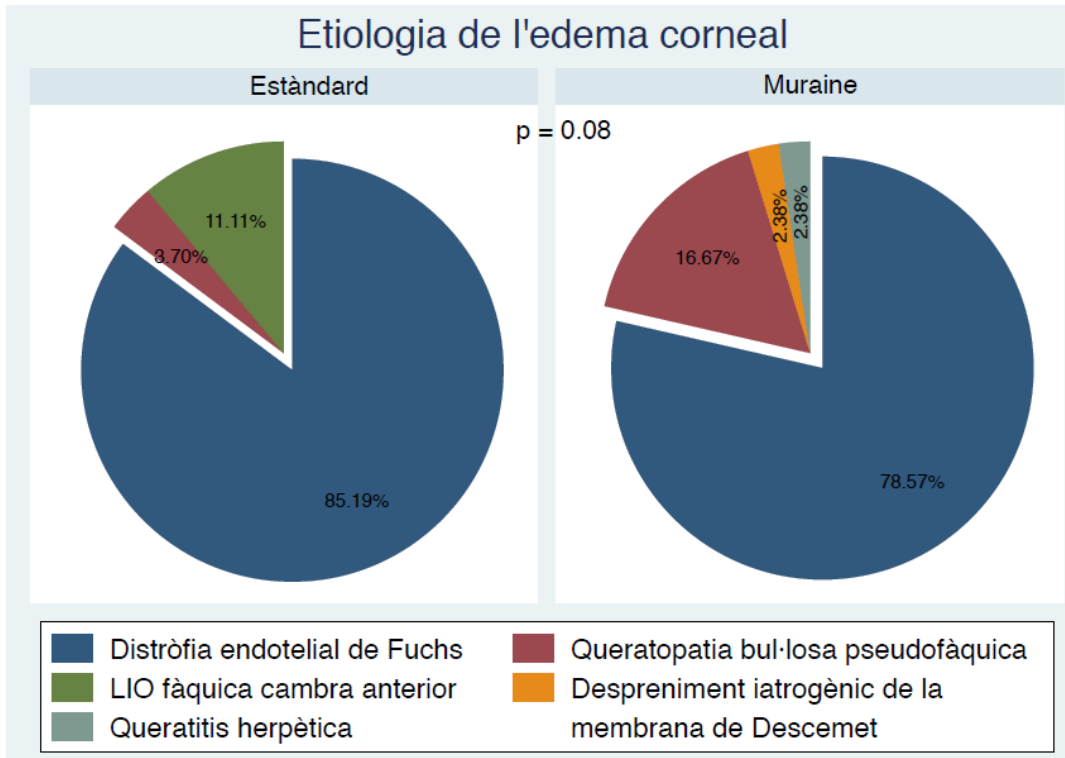


Figura 38. Distribució d'ulls en funció de l'etiologia de l'edema corneal en ambdós grups.
LIO, lent intraocular.

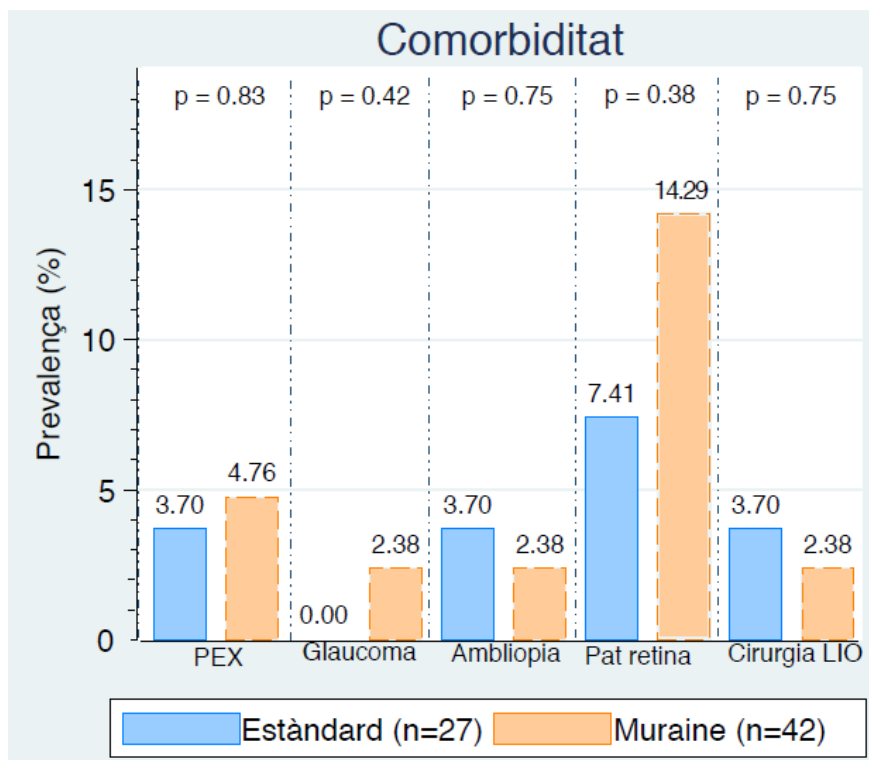


Figura 39. Comorbiditat oftalmològica dels ulls inclosos a ambdós grups.

Patologia retina (ulls)	Grup Estàndard	Grup Muraine	P
n(%)	(n=27)	(n=42)	
DMAE	0(0)	2(4.8)	0.25
Membrana epimacular	1(3.7)	1(2.4)	0.75
OBVCR	0(0)	1(2.4)	0.41
Edema macular quístic	0(0)	3(7.1)	0.16
Retinopatia diabètica	1(3.7)	2(4.8)	0.83

Taula 16. Patologia de retina dels ulls inclosos a cadascun dels grups.

DMAE, degeneració macular associada a l'edat. OBVCR, obstrucció de branca de la vena central de la retina. Els dos ulls del grup Muraine amb retinopatia diabètica havien tingut edema macular quístic. L'ull amb la membrana epimacular del grup Muraine també havia tingut edema macular quístic amb anterioritat a la indicació quirúrgica.

5.1.4. Facoemulsificació

La taula 17 resumeix les dades relatives a la facoemulsificació prèvia a la cirurgia de DMEK. Tots els ulls havien estat sotmesos a facoemulsificació i implantació de LIO a cambra posterior. La majoria tenien la LIO a sac, excepte tres ulls del grup Muraine que la tenien a sulcus. Dos d'ells havien presentat complicacions durant la facoemulsificació (despreniment de Descemet i ruptura de càpsula posterior i vitreorràgia a CA). El tercer era un ull amb PEX, on s'havia suturat la LIO a sulcus després que es subluxés. Els ulls s'havien sotmès a facoemulsificació entre tres (Estàndard) i vuit mesos (Muraine) abans de la DMEK.

Facoemulsificació prèvia	Grup Estàndard	Grup Muraine	P
	(n=27)	(n=42)	
Temps entre la faco i la DMEK (mesos)	3(1-8)	8(3-48)	0.32
LIO a sac, n(%)	27(100)	39(92.9)	0.16
Faco amb complicacions, n(%)	0(0)	3(7.1)	0.16
Despreniment de Descemet, n(%)	0(0)	1(2.4)	
Ruptura càpsula posterior + Vitreorràgia CA, n(%)	0(0)	2(4.8)	

Taula 17. Dades de la facoemulsificació prèvia.

Temps transcorregut entre la facoemulsificació i la DMEK (en mesos), situació anatòmica de la lent intraocular (LIO) i complicacions ocorregudes durant la facoemulsificació. CA, cambra anterior.

5.1.5. Seguiment

La taula 18 mostra al cap de quants dies de la cirurgia es van fer els diferents controls de seguiment a ambdós grups.

Control seguiment	Grup Estàndard (n=27)	Grup Muraine (n=42)
Dia 1	1(1-1)	1(1-1)
Setmana 1	8(5-9)	8(8-8)
Mes 1	30(29-36)	29(27.5-36)
Mes 3	94.5(77-122)	99(92-113)
Mes 6	190(163-220)	190(172.5-218)

Taula 18. Moment de realització dels diferents controls de seguiment (dies).

Dades expressades com a Mediana (RIQ).

5.2. Cirurgia

5.2.1. Característiques del teixit donant

No hi va haver diferències estadísticament significatives en les característiques dels botons corneo-esclerals emprats a ambdós grups (taula 19). Hi va haver una diferència de 100 cèls/mm² en la DCE dels donants, però no va ser estadísticament significativa (figura 40). En un ull del grup Muraine, el cultiu postoperatori del botó corneo-escleral va ser positiu per a *Candida albicans* i *Candida glabrata*. El pacient va rebre tractament amb fluconazol oral i l'ull no va presentar signes d'infecció ni inflamació superior a l'esperada.

Característiques del teixit donant	Grup Estàndard (n=27)	Grup Muraine (n=42)	P
Edat del donant (anys)	69.5±9.5	68.9±10.1	0.79
Densitat de cèls. endotelials donant (cèls/mm ²)	2500 (2400-2700)	2600 (2500-2700)	0.06
Teixit cultivat, n(%)	24(88.9)	34(81)	0.38
Cultiu teixit donant positiu, n(%)	0(0)	1(2.4)	0.41

Taula 19. Característiques del teixit donant.

Les còries no cultivades s'havien conservat en fred.

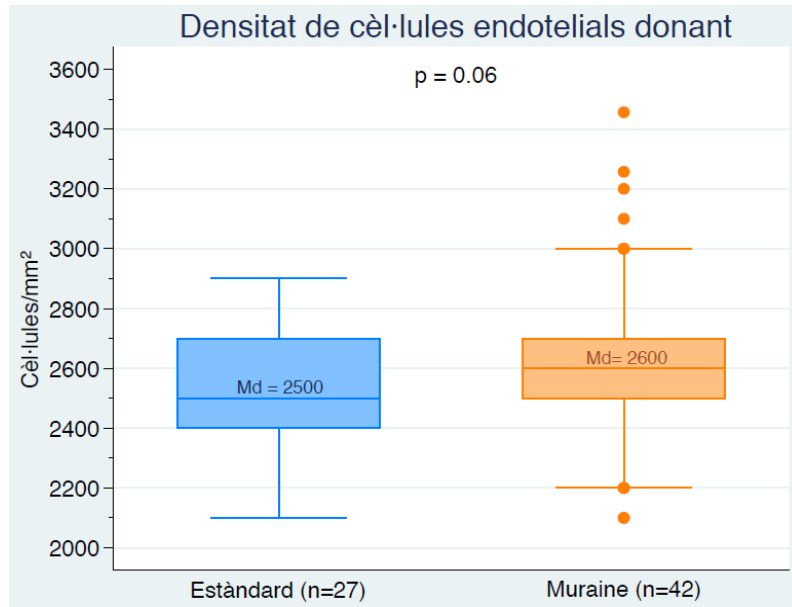


Figura 40. Distribució de la densitat de cèl·lules endotelials del botó corneo-escleral donant en ambdós grups.

Md, mediana.

5.2.2. Temps de dissecció

El temps de dissecció va ser uns 12 minuts més curt en el grup estàndard ($P < 0.001$, taula 20, figura 41).

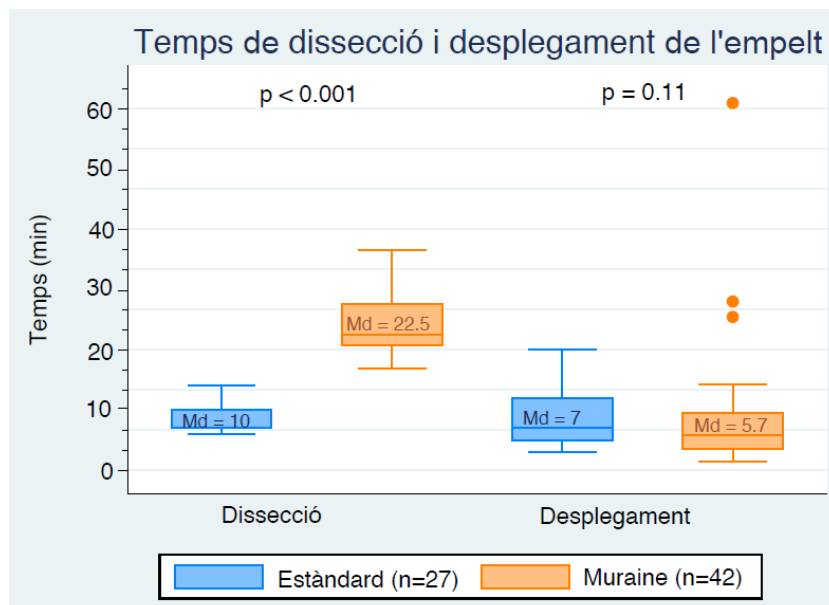


Figura 41. Temps de dissecció i desplegament de l'empelt.

La dissecció va ser més ràpida en el grup estàndard ($P < 0.001$). En el desplegament, no hi va haver diferències estadísticament significatives.

Influència dels factors externs en el temps de dissecció

A l'anàlisi de correlació per grups, el temps de dissecció en el grup estàndard va presentar una associació lineal negativa amb l'edat del donant ($r=-0.58$; $p=0.002$); com més edat del donant, més ràpida la dissecció (figura 42). Per contra, no va presentar associació lineal amb el mètode conservació ($P=0.72$), ni la DCE ($P=0.07$). En el grup Muraine, Es va observar una absència d'associació entre temps de dissecció i l'edat del donant ($P=0.25$), el mètode conservació ($P=0.65$) o la DCE ($P=0.44$).

L'anàlisi multivariant va mostrar que la tècnica emprada (estàndard o Muraine), ajustada a medi de conservació, edat del donant i DCE del donant, influïa significativament sobre el temps de dissecció ($R^2=77.5\%$, $P<0.001$), de manera que la tècnica de Muraine presentava temps de dissecció més prolongats (14.7 minuts, $P<0.001$). La influència de les altres variables no va ser estadísticament significativa. Es va observar que el fet que la còrnia donant estigués conservada en fred tendia a disminuir el temps de dissecció en 31 segons ($P=0.72$), per cada 10 anys més d'edat del donant augmentava en 9 segons ($P=0.77$) i per cada 100 cèl·lules de densitat endotelial del donant augmentava en 10 segons ($P=0.16$).

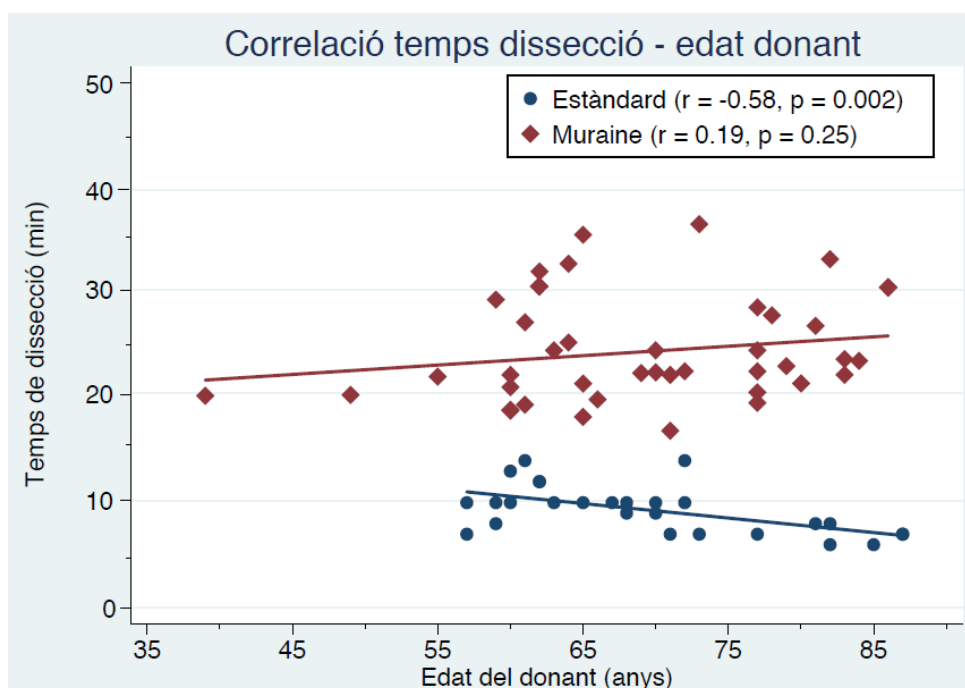


Figura 42. Correlació entre l'edat del donant i el temps de dissecció.

En el grup estàndard, la dissecció va ser lleugerament més ràpida en els botons corneo-esclerals de donants de més edat. En el grup Muraine, el temps de dissecció no es va veure afectat per l'edat del donant.

5.2.3. Temps de desplegament

El desplegament va ser una mica més d'un minut més ràpid en el grup Muraine, sense que la diferència entre ambdós grups fos estadísticament significativa (taula 20, figura 41).

Influència dels factors externs en el temps de desplegament

No hi havia diferències estadísticament significatives en el temps de desplegament en funció del mètode de conservació en el grup estàndard ($P=0.82$) ni en el de Muraine ($P=0.87$). En els casos en què l'empelt no havia perdut teixit tampoc no hi va haver diferències entre ambdós grups ($P=0.25$).

L'anàlisi multivariant no va observar un efecte estadísticament significatiu de la tècnica quirúrgica ($P=0.90$), mètode de conservació ($P=0.84$), edat del donant ($P=0.51$), DCE del donant ($P=0.29$), la longitud axial del receptor ($P=0.16$) o les pèrdues de teixit de l'empelt durant la dissecció ($P=0.73$) sobre el temps de desplegament ($R^2=13.79\%$; $P=0.54$). Tot i no representar diferències estadísticament significatives, es va observar que per cada mil·límetre de longitud axial es tendia a reduir el desplegament en un minut i els empelts amb una pèrdua de teixit inferior al mil·límetre de diàmetre tendien a desplegar-se un minut i mig més ràpid que els empelts intactes.

L'efecte d'haver patit complicacions durant la facoemulsificació va ser gairebé estadísticament significatiu ($P=0.06$) a l'anàlisi multivariant i va assolir la significació estadística a l'anàlisi univariant. Així, hi va haver una diferència ($P=0.03$) entre els ulls que no havien patit complicacions a la facoemulsificació -6(4.4-9) minuts- i els que sí -14(11.3-25.4) minuts-. Al comparar el temps de desplegament dels ulls que no havien patit complicacions durant la facoemulsificació, es va observar que en els ulls del grup Muraine havia estat 1.5 minuts més ràpid ($P=0.04$, taula 20).

5.2.4. Pèrdues de teixit

La taula 20 mostra les pèrdues de teixit durant la dissecció i les complicacions intraoperatòries. Es van trobar diferències estadísticament significatives en la pèrdua parcial de teixit durant la dissecció. En el grup estàndard, no es va perdre gens de teixit en cap cas. En canvi, en el grup Muraine es van donar sis pèrdues d'un diàmetre inferior a 1mm o una superfície inferior a 0.79mm^2 (pèrdua mínima), en quatre casos es va perdre una superfície superior a 0.79mm^2 i inferior al 25% de superfície de l'empelt (12.56mm^2) i en un cas se'n va perdre la meitat (figura 43). En conjunt, en un 26% dels casos es va

perdre teixit. En tots els casos, es va tractar de pèrdues parcials de teixit que no van impedir que l'empelt s'implantés amb èxit.

	Grup Estàndard (n=27)	Grup Muraine (n=42)	P
Temps dissecció (minuts)	10 (7-10)	22.5(20.75-27.5)	<0.001
Temps de desplegament (minuts)	7(5-12)	5.7(3.5-9.5)	0.11
Temps de desplegament (minuts)**	7(5-12)	5.5(3.5-8.4)	0.04
Dany teixit durant la dissecció	0(0)	11(26.2)	0.04
Pèrdua mínima, n(%)	0(0)	6(14.3)	
Pèrdua <25%, n(%)	0(0)	4(9.5)	
Pèrdua 50%, n(%)	0(0)	1(2.4)	
Complicacions intraoperatòries (ulls)	1(3.7)	8(19)	0.07
Descemetorrexí incompleta, n(%)	0(0)	1(2.4)	0.42
Hemorràgia, n(%)	0(0)	6(14.3)	0.04
Sortida empelt CA, n(%)	0(0)	2(4.8)	0.25
Desplegament incomplet, n(%)	1(3.7)	0(0)	0.21
Hiperpressió vítria, n(%)	0(0)	1(2.4)	0.42

Taula 20. Temps quirúrgics, pèrdua de teixit durant la dissecció i complicacions intraoperatòries.

**Exclosos els ulls que havien patit complicacions durant la facoemulsificació. *Pèrdua mínima*, pèrdua d'un fragment de menys d'1mm de diàmetre (0.79mm²) <25% i 50%, percentatge estimat de teixit perdut. CA, cambra anterior.

Influència dels factors externs en la pèrdua de teixit

No hi va haver diferències estadísticament significatives en la mitja de l'edat dels donants d'ambdós grups en els casos en què no hi va haver pèrdua de teixit (P=0.29). Per al grup estàndard va ser de 69.5±9.5 i per al grup Muraine, 66.7±9.8.

Mitjançant l'anàlisi de regressió logística multinomial, es va observar que l'efecte de l'edat del donant sobre les pèrdues de teixit no era estadísticament significatiu (pseudo R²=32.69%). Tot i això, es va observar un major risc relatiu en el grup de pèrdues del 25% (RRR=4.14). És a dir, per cada any d'edat, s'incrementava quatre vegades la raó del

risc relatiu de patir una pèrdua de menys del 25% de superfície del teixit. Tot i això, aquest increment del risc relatiu no va ser estadísticament significatiu ($p=0.124$, IC95%: 0.68-25.36).

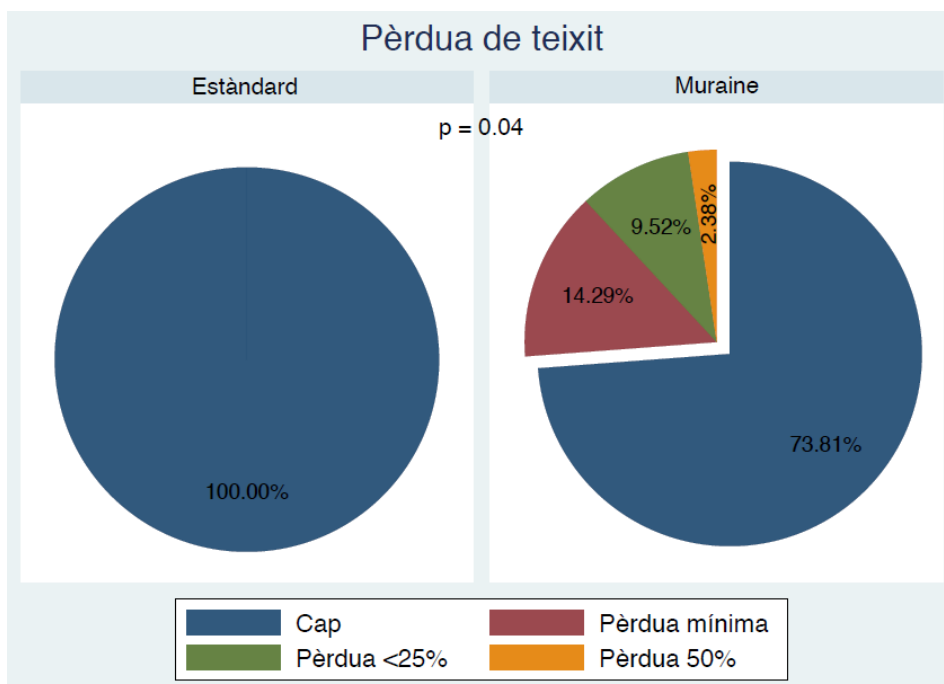


Figura 43. Incidència de pèrdua de teixit durant la dissecció.

El grup estàndard no va registrar cap pèrdua de teixit. El grup Muraine va registrar pèrdues de teixit parcial que no va impedir el transplantament.

En l'anàlisi de la variància (ANOVA) es va trobar una diferència estadísticament significativa en l'edat mitja del donant del grup Muraine en funció de la pèrdua de teixit ($P=0.01$). L'edat mitja dels donants en què hi va haver una pèrdua inferior al 25% (83.8 anys, IC95: 74.5-93, $P<0.001$) era superior a la dels que van patir una pèrdua mínima (68.3 anys, IC95: 60.8-75.8, $P<0.001$) o no en van patir cap (66.7 anys, IC95: 63.5-70.1, $P<0.001$).

5.2.5. Complicacions intraoperatòries

El risc de patir complicacions intraoperatòries va ser sis vegades superior als ulls del grup Muraine respecte del grup estàndard, tot i que la diferència no va ser estadísticament significativa (IC: 0.72-52; $p=0.07$, figura 44). La complicació més freqüent va ser l'hemorràgia a CA, amb origen a l'iris o l'angle (taula 20 i figura 45). Dels dos casos en què l'empelt va sortir de CA després de ser-hi introduït, un havia sagnat a la CA i l'altre presentava hiperpressió vítria. Aquest segon ull amb hiperpressió vítria va requerir

vitrectomia via pars plana durant la cirurgia per aconseguir reformar la CA i implantar l'empelt amb èxit.

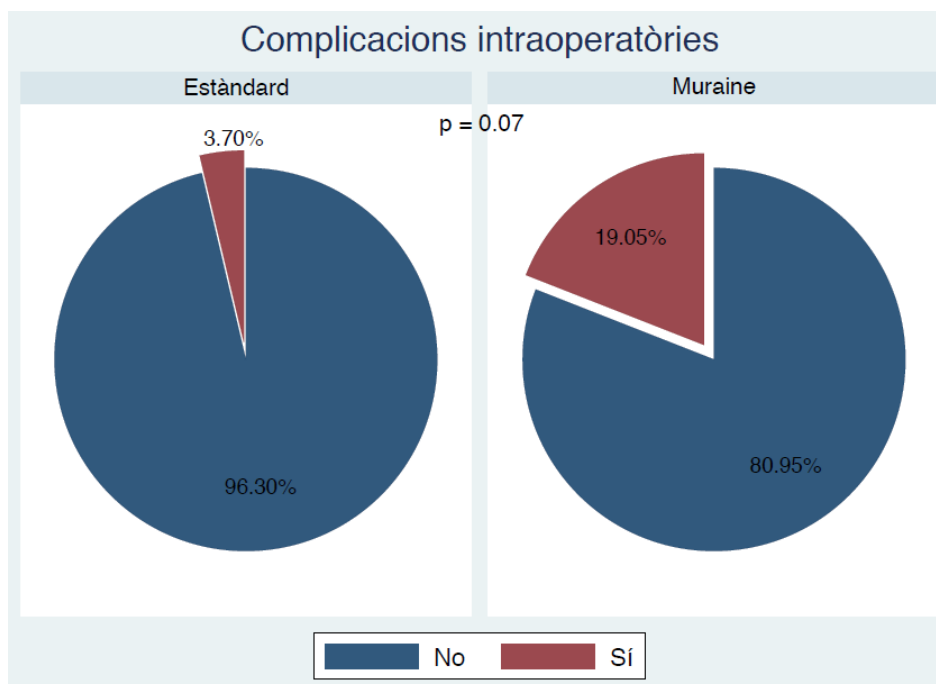


Figura 44. Incidència global de complicacions intraoperatòries, excloent-ne la dissecció de l'empelt (en número d'ulls amb complicacions).

El grup estàndard va registrar menys complicacions, sense haver-hi diferències estadísticament significatives respecte al grup Muraine.

Influència de les complicacions a la facoemulsificació

En conjunt, els ulls que havien patit complicacions durant la facoemulsificació van tenir una major incidència de complicacions durant la DMEK (P=0.005, figura 46). Si ens fixem únicament en els ulls que no havien patit complicacions en la facoemulsificació, no es van trobar diferències estadísticament significatives en la incidència de complicacions durant la DMEK entre el grup estàndard i el grup Muraine (P=0.13, figura 47). Al grup Muraine, els ulls que havien tingut complicacions durant la facoemulsificació van tenir una major incidència de complicacions durant la DMEK estadísticament significativa (P=0.03, figura 48).

En concret, dels tres ulls que havien patit complicacions durant la facoemulsificació, dos en van patir durant la DMEK. Així, l'ull amb el despreniment de Descemet durant la facoemulsificació va presentar una hemorràgia de l'angle. En un dels ulls amb ruptura de càpsula posterior i vitreorràgia a CA durant la facoemulsificació, va sortir l'empelt de la CA i va presentar hemorràgia a la CA.

Figura 45. Incidència de les diferents complicacions intraoperatòries, excloent-ne la dissecció de l'empelt.

Hi ha haver una diferència estadísticament significativa en la incidència d'hemorràgia a la cambra anterior.

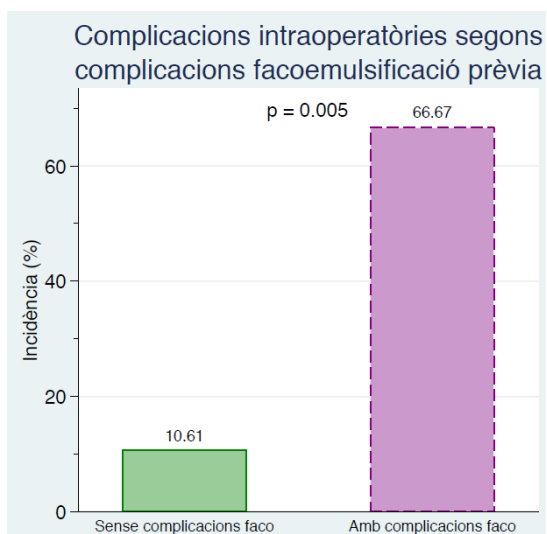
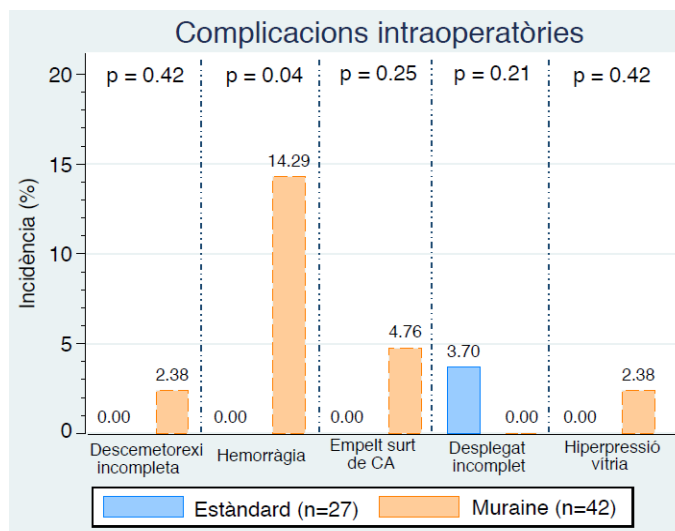
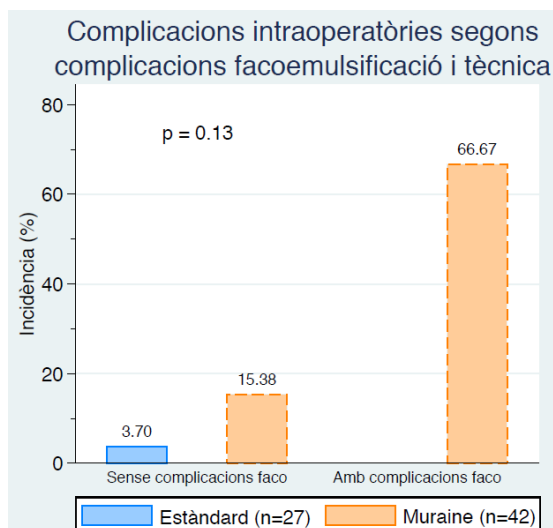


Figura 46. Incidència de complicacions intraoperatòries durant la DMEK en funció de si hi haver complicacions durant la facoemulsificació, independentment del grup al que pertanyien.

Hi va haver una major incidència de complicacions durant la DMEK estadísticament significativa en els ulls que havien tingut una facoemulsificació complicada

Figura 47. Comparació de la incidència de complicacions intraoperatòries segons el grup, en funció de si hi haver complicacions durant la facoemulsificació.

No hi va haver una diferència estadísticament significativa en la incidència de complicacions durant la DMEK entre ambdós grups en els ulls que havien tingut una facoemulsificació no complicada.



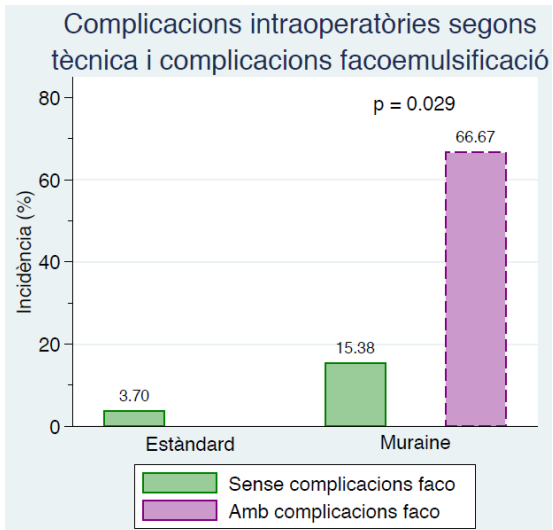


Figura 48. Incidència de complicacions intraoperatòries segons si hi haver complicacions durant la facoemulsificació, en funció del grup.

Hi va haver una diferència estadísticament significativa en la incidència de complicacions durant la DMEK entre els ulls del grup Muraine en funció de si havien tingut una facoemulsificació complicada.

5.3. Efectivitat

5.3.1. Agudeses visual

Com s'observa a la taula 21, l'AV preoperatòria es trobava al voltant de 0.4 en l'escala decimal en ambdós grups (P=0.87). Als sis mesos, l'AV va ser semblant als dos grups (0.89 Estàndard i 0.79 Muraine, en escala decimal, P=0.19). En la distribució d'ulls en segments d'AV, tampoc hi va haver diferències estadísticament significatives (P=0.36), tot i que hi va haver un percentatge d'ulls amb AV superior a 0.5 lleugerament més elevat al grup estàndard (figura 49). A tots dos grups, al voltant del 80% veien 0.5 o més; entre el 50% i el 70%, 0.8 o més i entre el 35% i el 26%, 1.0 o més.

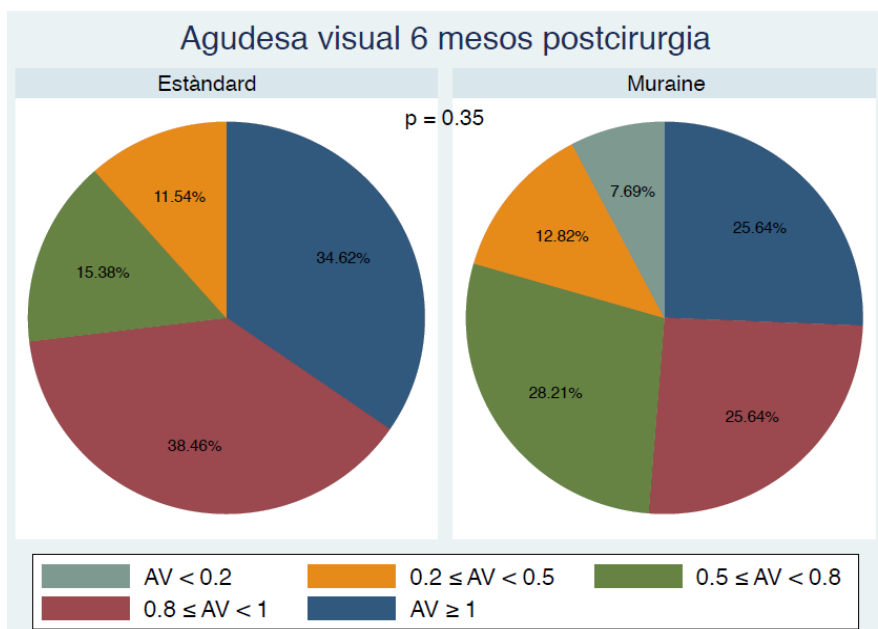


Figura 49. Percentatge d'ulls als diferents segments d'agudeses visual sis mesos després de la cirurgia.

A tots dos grups, al voltant del 80% veien 0.5 o més; entre el 50% i el 70%, 0.8 o més i entre el 26% i el 35%, 1.0 o més.

Moment	PreOP			Mes 1			Mes 3			Mes 6		
	Estàndard	Muraine	P	Estàndard	Muraine	P	Estàndard	Muraine	P	Estàndard	Muraine	P
AV (logMAR)	0.40(0.30-0.52)	0.46(0.2-6-0.70)	0.87	0.22(0.15-0.40)	0.28(0.1-3-0.45)	0.54	0.10(0.10-0.15)	0.19(0.1-0-0.35)	0.10	0.05(0-0.15)	0.10(0-0.30)	0.19
AV (decimal)	0.40	0.35		0.60	0.52		0.79	0.65		0.89	0.79	
Variació (logMAR)				0.17(0.37-0.80)	0.02(0.3-6-0.24)	0.58	0.36(0.45-0.20)	0.22(0.4-6-0.08)	0.28	0.33(0.52-0.26)	0.30(0.4-8-0.52)	0.49
Per segments			0.52			0.32			0.12			0.36
≥ 0.5, n(%)	11(40.7)	14(33.3)		18(72)	25(62.5)		22(91.7)	30(73.2)		23(88.5)	31(79.5)	
≥ 0.8, n(%)	0(0)	2(2.9)		5(20)	10(25)		15(62.5)	14(34.2)		19(73.1)	20(51.3)	
≥ 1.0, n(%)	0(0)	0(0)		1(4)	4(10)		3(12.5)	5(12.2)		9(34.6)	10(25.6)	

Taula 21. Evolució de l'agudesa visual durant el postoperatori.

AV, agudesa visual. *logMAR*, logaritme decimal de l'angle de mínima resolució. *Decimal*, equivalent del *logMAR* en escala decimal. *Variació*, reducció en valor absolut de l'AV en l'escala *logMAR*.

Influència de la patologia de retina sobre l'AV al mes 6

Amb la prova de la raó de versemblança es va observar que el fet de tenir antecedents de patologia de retina no era un factor pronòstic de l'AV (en logMAR) al sisè mes postoperatori (P=0.40).

5.3.2. Densitat de cèl·lules endotelials

Com mostren la taula 22 i la figura 50, no hi havia diferència en la DCE dels donants d'ambdós grups. La pèrdua al mes de la cirurgia va ser semblant als dos grups (39%). En el grup estàndard es va estabilitzar, però al grup Muraine va seguir descendant als tres i sis mesos, arribant al 57%. No es van trobar diferències estadísticament significatives en la mediana de la DCE als sis mesos (P=0.10), però sí en el percentatge de pèrdua respecte a la DCE del donant (P=0.02).

	Grup Estàndard (n=27)	Grup Muraine (n=42)	P
Donant	2500 (2400-2700)	2600 (2500-2700)	0.06
Mes 1	1523(1260-1752)	1560(1136-2023)	0.78
	-38.9%(29.4-44.2)	-39.3%(25.8-51.7)	0.76
Mes 3	1595(1253-1724)	1250(917-1680)	0.48
	-38.7%(28.2-56.4)	-51.9%(41-64.7)	0.16
Mes 6	1488(1337-1679)	1170(734-1614)	0.10
	-41.7%(31.6-45.4)	-57.4%(38.6-71.8)	0.02

Taula 22. Densitat central de cèl·lules endotelials (en cèl·lules/mm²) i percentatge de pèrdua.

Mediana i rang interquartílic de la densitat central de cèl·lules endotelials en els diferents moments del seguiment postoperatori. A sota, mediana i rang interquartílic del percentatge de la pèrdua de densitat de cèl·lules endotelials.

Influència dels factors externs en el percentatge de pèrdua de DCE als sis mesos

Per a predir el percentatge de pèrdua de DCE als sis mesos es van incloure a l'anàlisi multivariant les variables considerades clínicament rellevants: tècnica quirúrgica (P=0.19), temps de desplegament (P=0.04), complicacions durant la cirurgia (P=0.37), pèrdua de teixit durant la dissecció (P=0.19), bloqueig pupil·lar (P=0.81) i necessitat de reinsuflació (P=0.16). Mitjançant regressió lineal es va observar que les variables incloses en el model

no tenien un efecte estadísticament significatiu sobre el percentatge de pèrdua de DCE als sis mesos ($R^2=32.65\%$; $P=0.04$). Els factors que més va influir va ser la pèrdua de teixit de menys d'un mil·límetre de diàmetre durant la dissecció (Coef=9, $P=0.33$), inferior al 25% (Coef=16.7, $P=0.26$) i del 50% (Coef=38.2, $P=0.05$). Tot i que el temps de desplegament va assolir la significació estadística, el coeficient va ser clínicament irrellevant (Coef=-0.03, $P=0.04$).

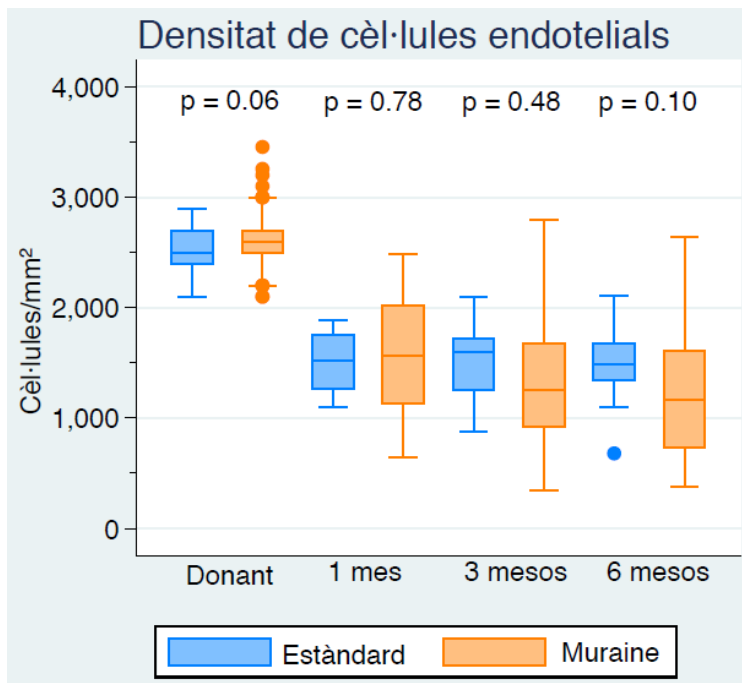


Figura 50. Densitat central de cèl·lules endotelials del donant i durant el postoperatori.

Mediana i rang interquartílic de la densitat central de cèl·lules endotelials del teixit donant i en els diferents moments del seguiment postoperatori.

5.4. Complicacions

La taula 23 resumeix les complicacions recollides durant el seguiment a ambdós grups. El grup Muraïne va tenir un major número de complicacions estadísticament significatiu ($P=0.03$). Tot i això, al comparar els grups per tipus de complicacions, no es van trobar diferències. La complicació postoperatoria més freqüent a ambdós grups va ser l'EMQ.

5.4.1. Complicacions per temps de seguiment

La majoria de les complicacions van aparèixer al principi del període postoperatori (taula 23). La primera setmana es van trobar complicacions relacionades amb el gas o el trauma quirúrgic directe (bloqueig pupil·lar, fibrina a CA, queratitis filamentosa, uveïtis). Durant la resta del període postoperatori, van destacar l'EMQ i el fracàs primari. En els sis mesos de seguiment, no hi va haver cap rebuig ni fracàs primari precoç.

Complicacions, n(%)	Grup Estàndard (n=27)	Grup Muraine (n=42)	P
Bloqueig pupil·lar precoç (<4h)	0(0)	0(0)	-
Dia 1			
Bloqueig pupil·lar (24h)	1(3.7)	4(9.5)	0.35
Fibrina a CA	0(0)	3(7.3)	0.15
Setmana 1			
Queratitis filamentosa	0(0)	2(4.8)	0.25
Fibrina a CA	0(0)	1(2.4)	0.42
Edema macular quístic	0(0)	1(2.4)	0.42
Mes 1			
Edema macular quístic	2(8)	4(10)	0.79
Mes 3			
Defecte epitelial central persistent	0(0)	1(2.4)	0.44
Edema macular quístic	1(4.2)	0(0)	0.19
Mes 6			
Membrana epimacular	0(0)	1(2.5)	0.42
Fracàs primari	0(0)	2(5)	0.25
Total	4(18.2)	18(46.2)	0.03

Taula 23. Número i incidència de complicacions als diferents moments del seguiment postoperatori.

n(%), número d'ulls amb la complicació i incidència. *Total*, número i percentatge d'ulls que han tingut alguna complicació.

5.4.2. Bloqueig pupil·lar: prevenció i incidència

Com mostra la taula 24, tots els ulls del grup estàndard van rebre una iridectomia inferior en el moment de la cirurgia. En el grup Muraine, 29 ulls es van dilatar (69%), 10 tenien una iridotomia prèvia (23.8%) i tres van rebre una iridectomia inferior en el moment de la DMEK (7.1%). Totes les iridotomies prèvies s'havien realitzat mitjançant làser Nd:YAG entre una setmana i gairebé tres anys abans de la cirurgia, sent la mediana de cinc mesos (rang interquartílic, 13-566 dies).

Tots els ulls del grup estàndard es van tamponar amb aire i SF₆ al 20%. En el grup Muraine, en van ser quinze (36%). La resta es va tamponar amb aire sol (taula 24).

Prevenió, tamponament i bloqueig pupil·lar, n(%)	Grup Estàndard (n=27)	Grup Muraine (n=42)	P
IP (la resta, midriasi)	27(100)	13(31)	<0.001
IP intraOP (la resta, prèvia)	27(100)	3(23)	<0.001
Tamponament aire + SF ₆ 20%	27(100)	15(36)	<0.001
Bloqueig pupil·lar	1(3.7)	4(9.5)	0.35

Taula 24. Mesures preventives del bloqueig pupil·lar, tamponament i incidència de bloqueig pupil·lar en ambdós grups.

IP, iridectomia o iridotomia perifèrica. IntraOP, intraoperatòria. SF₆, hexafluorur de sofre.

Durant les primeres hores de la cirurgia en què el pacient va restar en observació, no es va registrar cap bloqueig pupil·lar. Sí que n'hi ha haver als dos grups en les primeres 24 hores, sense trobar-se diferències estadísticament significatives (taula 23).

Grup Muraine	Aire	Aire+ SF₆ 20%	Total
Midriasi	17(40.5)	12(28.6)	29(69)
IP	10(23.8)	3(7.1)	13(31)
Total	27(64.3)	15(35.7)	42(100)

Taula 25. Número i freqüència de les combinacions de mesura preventiva del bloqueig pupil·lar i tamponament al grup Muraine.

Dades expressades en n(%).

La taula 25 mostra la freqüència de les combinacions de mesura preventiva del bloqueig pupil·lar i tamponament en el grup Muraine. La combinació més freqüent va ser la midriasi amb aire (40.5%) o amb aire i SF₆ al 20% (28.6%), seguida de la IP amb aire sol (23.8%). No hi va haver diferències en la freqüència d'aplicació d'una de les combinacions (P=0.25)

	Aire (n=27)	Aire+SF₆ 20% (n=15)	Total
Midriasi (n=29)	1(5.9)	3(25)	4(13.8)
IP (n=13)	0(0)	0(0)	0(0)
Total	1(3.7)	3(20)	4(9.5)

Taula 26. Número i incidència de bloquejos pupil·lars en funció de les combinacions de mesura preventiva del bloqueig pupil·lar i tamponament al grup Muraine.

La taula 26 mostra el número i incidència de bloquejos pupil·lars en funció de la maniobra de prevenció i el tamponament. Cap dels ulls amb IP va presentar un bloqueig. Dels ulls que es van dilatar, van patir més bloquejos pupil·lars els que s'havien tamponat mitjançant aire amb SF₆ al 20%, sense que la diferència fos estadísticament significativa (P=0.14). La taula 27 mostra el número i freqüència de les mesures preventives del bloqueig pupil·lar juntament amb la incidència de bloqueig pupil·lar en funció de prevenció i tamponament.

	Aire (n=27)			Aire+SF ₆ 20% (n=15)			Total
	Bloqueig	NO bloq.	Subtotal	Bloqueig	NO bloq.	Subtotal	
Midriasi	1 (5.9)	16 (94.1)	17	3 (25)	9 (75)	12	29(69)
IP	0 (0)	10 (100)	10	0 (0)	3 (100)	3	13(31)
Total	1	26	27	3	12	15	42(100)

Taula 27. Incidència de bloquejos pupil·lars en funció de les combinacions de mesura preventiva del bloqueig pupil·lar i tamponament, juntament amb el número i freqüència de les mesures preventives del bloqueig pupil·lar al grup Muraine.

5.4.3. Alteracions epitelials

Dos ulls del grup Muraine van presentar queratitis filamentosa la primera setmana postoperatòria (taula 23). En tots dos havia estat necessari desepitelitzar-los durant la cirurgia per millorar la visualització. La queratitis es va resoldre sense seqüeles. Un ull va presentar un defecte epitelial persistent al tercer mes que va trigar tres mesos en resoldre's.

5.4.4. Fibrina a cambra anterior

En el grup Muraine, tres ulls van presentar fibrina a la CA a l'endemà i un altre, a la setmana de la cirurgia(taula 23). La fibrina va desaparèixer amb el tractament tòpic estandarditzat i no van caldre altres intervencions. En la meitat s'havia utilitzat aire sol i en l'altra meitat aire amb SF₆ al 20%. Dels tres que van presentar fibrina l'endemà, un havia patit hemorràgia a la CA i un altre va presentar la sortida de l'empelt de CA per hiperpressió vítria i va requerir vitrectomia via pars plana. Un altre ull va presentar una membrana ciclíctica a la setmana i es va resoldre als 10 dies de la cirurgia amb el tractament habitual.

5.4.5. Hipertensió ocular

En els casos en què la PIO es va elevar per sobre dels 21mmHg, aquesta es va poder controlar amb medicació tòpica. No hi va haver diferències estadísticament significatives en la distribució de la PIO al llarg del seguiment (taula 28).

	Grup Estàndard (n=27)	Grup Muraine (n=42)	P
Preoperatòria	13.7±3.3	13.8±4.3	0.95
Setmana 1	11.5±3.5	12.5±4.1	0.44
Mes 1	12.5(10-17)	14(12-19)	0.27
Mes 3	15(11-21)	14.5(12-17)	0.89
Mes 6	13(11-16)	14(12-16)	0.55

Taula 28. Pressió intraocular durant el seguiment (en mmHg).

5.4.6. Edema macular quíctic

Es van donar tres casos al grup estàndard (11.1%) i cinc al grup Muraine (11.9%). La majoria de casos (sis) es van diagnosticar al mes de la cirurgia. També n'hi va haver un a la setmana i un altre als tres mesos. Dels tres ulls que havien tingut EMQ abans de la cirurgia (taula 16), només un en va tenir després de la DMEK (taula 29, cas 6)

Al grup Muraine, l'ull que va presentar EMQ a la setmana havia tingut una facoemulsificació complicada amb ruptura de la càpsula posterior i vitreorràgia a la CA. La resta es van diagnosticar al mes de la cirurgia. Un d'ells tenia retinopatia diabètica i ja havia presentat EMQ abans de la cirurgia, però resolt en el moment de la indicació. Un altre havia patit una OBVCR i estava en tractament de glaucoma amb una combinació de dorzolamida i timolol tòpics. La resta d'ulls no tenien antecedents oftalmològics destacables. Al grup estàndard, tots els EMQ es van diagnosticar al mes excepte un, que es va diagnosticar als tres mesos. Cap d'ells tenia antecedents oftalmològics.

Només un dels casos havia patit complicacions durant la DMEK i, en dos casos, el temps de desplegament de l'empelt havia estat per sobre de la mediana. En el grup Muraine, la majoria de casos es van donar en ulls tamponats amb aire.

En quant a altres complicacions postoperatòries d'aquests ulls, un va presentar simultàniament queratitis filamentosa i dos s'havien reinsuflat. L'ull amb RD prèvia i EMQ al mes va desenvolupar una membrana epimacular als sis mesos de la cirurgia.

La majoria d'EMQ van respondre al tractament amb corticoides i/o antiinflamatoris no esteroïdals tòpics i es van resoldre entre dos mesos i mig i quatre mesos després del diagnòstic. L'ull de l'OBVCR es va tractar amb corticoides subtenon i intravitris i es va resoldre als cinc mesos del diagnòstic. L'ull amb RD va rebre tres injeccions de bevacizumab i se li va administrar un implant de dexametasona intravitri. Al final del seguiment de l'estudi (sis mesos), l'EMQ no s'havia resolt.

Influència dels factors externs sobre la incidència d'EMQ

Es va dur a terme una anàlisi multivariant per analitzar la influència de diferents variables sobre la incidència d'EMQ. Es va observar que els antecedents de retina ($P=0.58$), el temps de desplegament ($P=0.76$), el tamponament ($P=0.99$), l'haver presentat bloqueig pupil·lar ($P=0.67$), el percentatge de pèrdua de DCE del primer mes ($P=0.15$), la longitud axial (0.30) i l'haver rebut reinsuflació ($P=0.99$) no influïen de manera estadísticament significativa sobre la incidència d'EMQ (pseudo- $R^2=47.41\%$; $P=0.19$). Tot i això, es va observar una tendència d'una major longitud axial a reduir el risc d'EMQ ($OR=0.35/\text{mil·límetre}$).

5.4.7. Fracàs de l'empelt

Es van registrar dos fracassos primaris al grup Muraine als sis mesos de la cirurgia (taula 23). No hi va haver cap rebuig. La figura 51 mostra la corba de supervivència de l'empelt a ambdós grups. Al grup Muraine s'hi observa la pèrdua de dos empelts per fracàs primari i un per èxitus del pacient. L'èxitus i un dels fracassos es van comptabilitzar als set mesos per ser el moment del darrer control de seguiment.

Cas	Grup	Antecedents	Complicacions DMEK	Temps desplegat	Tamponament	Altres complicacions	Diagnòstic EM	Tractament	Resolució EMQ**
1	Muraine	RCP + vitreorràgia	No	14'00"	Aire	Queratitis filamentosa	1	Dexametasona	10
2	Estàndard	No	No	20'0"	Aire+SF6 20%	No	4	Bromfenac Ketorolac	11
3	Estàndard	No	No	7'00"	Aire+SF6 20%	No	6	Acetazolamida vo	17
4	Muraine	No	No	5'16"	Aire	Reinsuflació a la setmana	4	Bromfenac	12
5	Muraine	No	No	2'05"	Aire	Reinsuflació x2	5	Bromfenac	13
6	Muraine	Retinopatia diabètica proliferativa	No	4'45"	Aire+SF6 20%	Membrana epimacular	3	Bromfenac Bevacizumab intravítiri (x3) IDI	-
7	Muraine	Glaucoma OBVCR	Pèrdua teixit <25% Descemetorrexí incompleta	5'03"	Aire	No	4	Triamcinolona subtenon IDI	20
8	Estàndard	No	No	5'00"	Aire+SF6 20%	No	10	Bromfenac	17

Taula 29. Detalls dels casos que van desenvolupar edema macular quístic.

Temps de diagnòstic i resolució en setmanes. *Tractament tòpic si no s'indica el contrari. **Setmanes des del diagnòstic. /DI, implant de dexametasona intravítiri. OBVCR, obstrucció de branca de la vena central de la retina. vo, via oral.

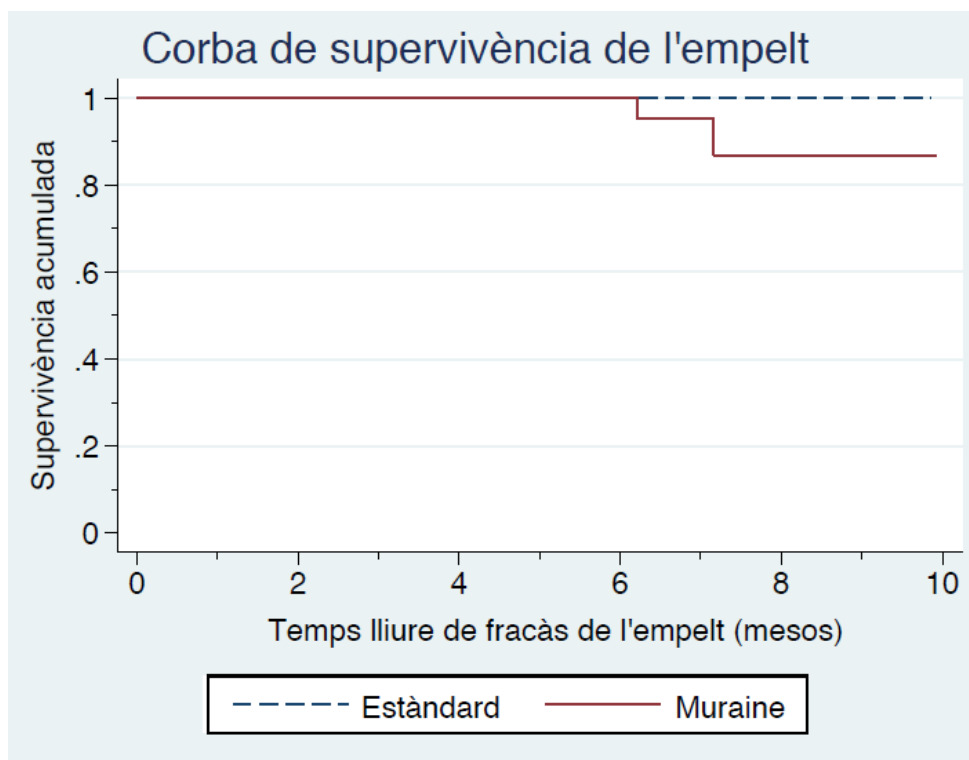


Figura 51. Corba de supervivència de l'empelt.

Al grup Muraine es van perdre tres empelts: dos per fracàs primari i un per èxitus del pacient.

5.5. Gas i reinsuflació

5.5.1. Persistència de gas

La taula 30 i la figura 52 mostren el percentatge de gas restant a la CA l'endemà de la cirurgia i a la setmana. En els ulls d'ambdós grups que van rebre aire amb SF₆ al 20%, no hi ha haver diferències en la concentració de gas a CA l'endemà de la cirurgia (P=0.50), però sí a la setmana (P=0.002).

	Grup Estàndard (n=27)	Grup Muraine (n=42)	P
Tamponament aire, n(%)	0(0)	27(64.3)	
Gas dia 1 (%)	-	44.8±16.4	
Gas setmana 1 (%)	-	0(0-0)*	
Tamponament aire + SF₆ 20%, n(%)	27(100)	15(35.7)	
Gas dia 1 (%)	62.5±8.6	59.1±23.7	0.50
Gas setmana 1 (%)	20(0-33)	0(0-10)*	0.002

Taula 30. Percentatge de gas restant a cambra anterior durant el seguiment.

-, no aplica. * Exclosos els ulls reinsuflats.

En el grup Muraine, es van trobar diferències estadísticament significatives en la concentració de gas 24 hores després de la cirurgia entre els ulls que havien rebut aire sol (44.8 ± 16.4) o amb SF₆ al 20% (59.1 ± 23.7 , $P=0.03$). A la setmana, no hi va haver diferències entre els ulls que havien rebut aire sol o amb SF₆ al 20% ($P=0.84$).

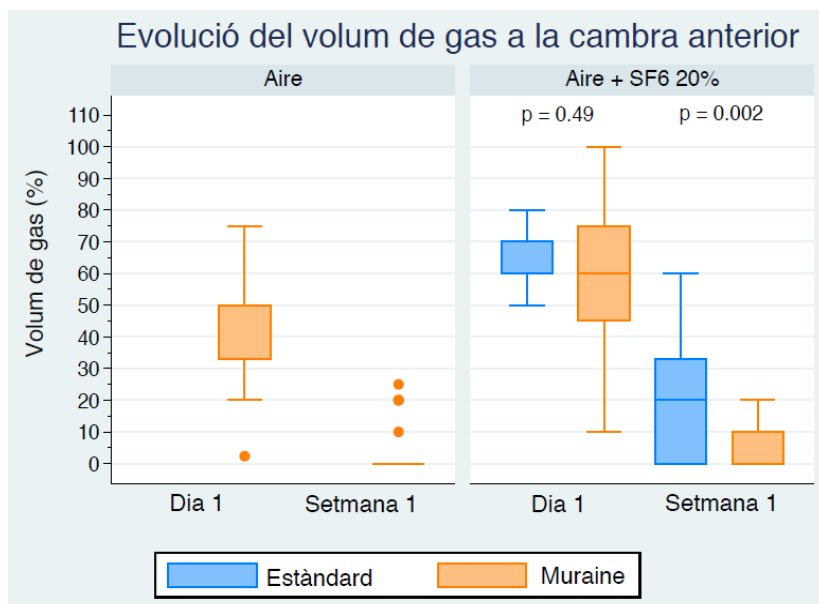


Figura 52. Percentatge de gas restant a cambra anterior l'endemà i a la setmana de la cirurgia en funció del tamponament i el grup.

5.5.2. Reinsuflació

La taula 31 mostra el número d'ulls que van requerir reinsuflació a ambdós grups i quantes reinsuflacions van ser necessàries per aconseguir l'adhesió de l'empelt. Cap dels ulls del grup estàndard no va requerir reinsuflació. Totes les reinsuflacions es van realitzar amb aire sol.

	Grup Estàndard (n=27)	Grup Muraine (n=42)	P
1 reinsuflació, n(%)	0(0)	15(35.7)	
2 reinsuflacions, n(%)	0(0)	3(7.1)	0.001
3 reinsuflacions, n(%)	0(0)	1(2.4)	
Total, n(%)	0(0)	19(45.2)	<0.001

Taula 31. Número d'ulls que van requerir una o més reinsuflacions per aconseguir l'adhesió de l'empelt en ambdós grups.

A la taula 32 i la figura 53 es desglossa el número de reinsuflacions necessàries al grup Muraine en funció del tamponament. No es van observar diferències estadísticament significatives entre els ulls tamponats amb aire sol o amb SF₆ al 20%.

Grup Muraine	Aire (n=27)	Aire+SF₆ 20% (n=15)	P
1 reinsuflació, n(%)	11(40.7)	4(26.7)	
2 reinsuflacions, n(%)	1(3.7)	2(13.3)	0.48
3 reinsuflacions, n(%)	1(3.7)	0(0)	
Total, n(%)	13(48.2)	6(40)	0.61

Taula 32. Número de reinsuflacions necessàries per aconseguir l'adhesió de l'empelt en funció del tamponament al grup Muraine.

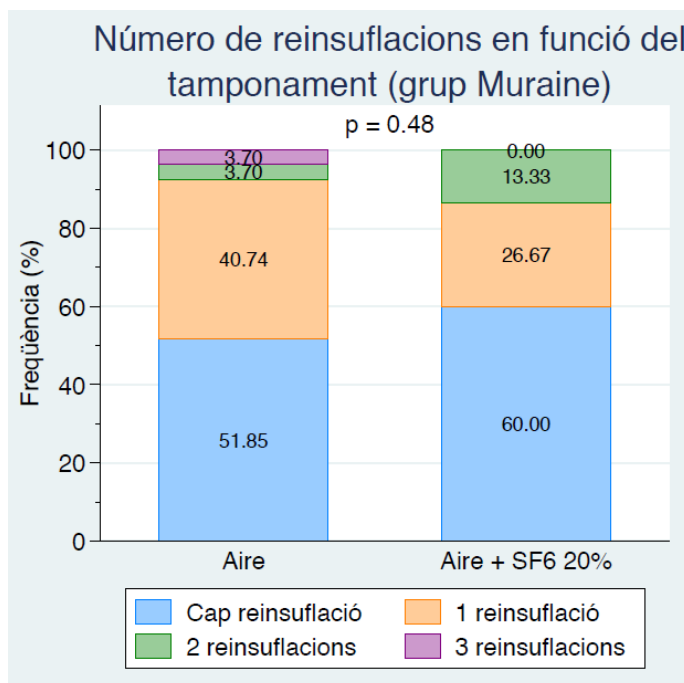


Figura 53. Freqüència del número de reinsuflacions necessàries per aconseguir l'adhesió de l'empelt en funció del tamponament al grup Muraine.

La taula 33 mostra el moment de cada reinsuflació en el grup Muraine. Els ulls tamponats amb aire es van reinsuflar a la setmana i als 10 dies de la cirurgia. Els ulls tamponats mitjançant aire amb SF₆ al 20% es van reinsuflar per primera vegada sis dies més tard (als catorze) i per segona vegada gairebé un mes i mig després de la cirurgia. La diferència de temps fins a la primera reinsuflació va ser gairebé significativa (P=0.05). El

diferència de temps entre la cirurgia i la segona reinsuflació va ser estadísticament significativa (P=0.01). La figura 54 mostra la corba de supervivència sense reinsuflació per a ambdós grups. En el grup Muraine va caure al 60% els primers quinze dies i es va estabilitzar en el 55% a partir del mes després de la cirurgia.

Grup Muraine	Tots els tamponaments	Aire sol	Aire + SF₆ 20%	P
1a reinsuflació (dies)	10±6.3	8.4±5.1	14.5±7	0.05
2a reinsuflació (dies)	26.3±18.3	10.5±3.5	42±1.4	0.01
3a reinsuflació (dies)	21	21		

Taula 33. Moment de cada reinsuflació en el grup Muraine.

Influència dels factors externs sobre la necessitat de reinsuflació

Per a valorar la incidència de reinsuflació en els ulls del grup Muraine, es va dur a terme una anàlisi multivariant o regressió logística. Es va observar que l'efecte de l'edat del donant (P=0.29), la longitud axial (P=0.09), el tamponament (P=0.07), el gas a CA l'endemà (P=0.89) i a la setmana (P=0.07) i la pèrdua de teixit inferior al 25% (P=0.41) no era estadísticament significatiu (PseudoR²=33.41%). Tot i això, el tamponament amb aire sol va mostrar una tendència a tenir un risc de requerir reinsuflació gairebé setze vegades superior al del grup d'aire i SF₆ (OR=16.03; P=0.07) i es va observar una tendència a requerir menys reinsuflació com més llargs els ulls (per cada mil·límetre de més, OR=0.25; P=0.09). A més, les pèrdues mínimes de teixit van tenir un risc superior de requerir reinsuflació respecte als ulls sense pèrdues (OR=99.05; P=0.03).

En conjunt, els empelts que havien perdut teixit durant la dissecció no van tenir una necessitat diferent de reinsuflació (P=0.41). A més, els ulls que van requerir rebubbling no havien presentat menys gas a CA l'endemà de la cirurgia (P=0.41) ni a la setmana (P=0.12).

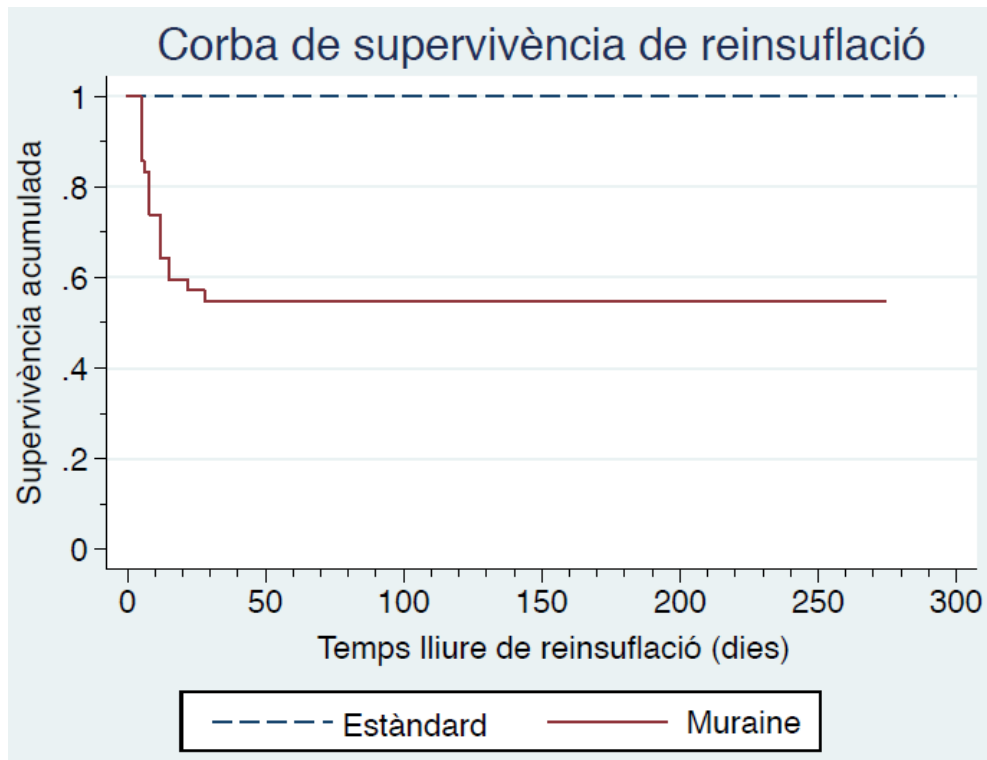


Figura 54. Corba de supervivència mostrant el temps lliure de reinsuflació a ambdós grups.

Totes les reinsuflacions del grup Muraine van tenir lloc en els primers 30 dies postoperatoris. La majoria, en els primers 15.

6. DISCUSSIÓ

Aquest estudi compara per primera vegada a la pràctica clínica la tècnica de Muraine amb la tècnica estàndard per a DMEK. També es compara per primera vegada a la pràctica clínica la inserció de l'empelt de DMEK enrotllat amb l'endoteli dins o fora. A més, és el segon estudi, després de la publicació original que la descriure(7), a presentar els resultats i les complicacions de la tècnica de Muraine en pacients.

D'una banda, la tècnica de Muraine va demostrar ser equivalent a la tècnica estàndard en termes de recuperació de l'AV, tant en l'increment -0.3 unitats logMAR o línies d'AV decimal de mediana- (taula 21) com en la distribució d'ulls per segment d'AV als sis mesos de la cirurgia (figura 49). De l'altra, la tècnica de Muraine va presentar una DCE i un percentatge de pèrdua de DCE al mes de la cirurgia (taula 22) equivalent al de la tècnica estàndard (1560 cèls/mm²; -39.3% i 1523cèls/mm²; -38.9%, respectivament, P=0.76). Al sisè mes postoperatori, la tècnica de Muraine va permetre assolir una DCE - 1170(734-1614) cèls/mm²- no significativament diferent (P=0.10) de la del grup estàndard 1488(1337-1679)cèls/mm²-. Tot i això, el percentatge de pèrdua de DCE als tres i sis mesos va seguir augmentant al grup Muraine (51.9% i 57.4%, respectivament), mentre que al grup estàndard es va mantenir estable al voltant del 40% (taula 22), esdevenint la diferència als sis mesos significativa.

6.1. Característiques demogràfiques basals: Comparabilitat dels grups

No hi va haver diferències estadísticament significatives en les principals característiques basals dels dos grups: AV preoperatoria, etiologia de l'edema corneal i comorbiditat dels ulls inclosos (taula 15). En quant al teixit donant, tampoc no hi va haver diferències entre els dos grups en quant a edat del donant, DCE i mètode de conservació (taula 19). Sí que es van trobar diferències en l'edat dels receptors i el temps d'evolució de l'edema corneal. Els pacients del grup estàndard van ser uns deu anys més joves i presentaven una evolució més llarga de l'edema corneal. Pensem que la diferència d'edat és un reflex de la diferència d'edat de les poblacions de referència dels dos centres. Aquesta diferència podria haver condicionat que al grup Muraine hi hagués un menor percentatge d'ulls amb DEF i el de QBP fos major, sense que aquestes diferències fossin estadísticament significatives. Les altres variables preoperatories no es van veure condicionades per aquesta diferència d'edat.

Pel que fa al temps d'evolució de l'edema corneal, la taula 34 compara el temps entre el diagnòstic de l'edema corneal i la DMEK (taula 15) amb el temps entre la

facoemulsificació i la DMEK (taula 17). S'hi observa que, en conjunt, l'edema corneal als ulls del grup estàndard es va diagnosticar més d'un any abans de la facoemulsificació. En canvi, als ulls del grup Muraine l'edema corneal es va diagnosticar tot just 4 mesos després de la facoemulsificació. Aquests dos esdeveniments, o moments, van ser previs a la inclusió dels pacients; per tant, les seves dates es van haver recollir de manera retrospectiva. El 89% (n=24) dels ulls intervinguts al grup estàndard s'havien intervingut de facoemulsificació al mateix centre. Això va facilitar la recollida de la data del diagnòstic de l'edema corneal amb més exactitud. Per contra, el 55% (n=22) dels ulls del grup Muraine procedien d'altres centres, a on s'havien diagnosticat d'edema corneal i intervingut de facoemulsificació. Aquest fet va dificultar la recollida d'aquesta data amb precisió i, en la majoria de casos, la data de diagnòstic de l'edema corneal que constava als informes de derivació era la d'irreversibilitat de l'edema corneal després de la facoemulsificació i no la dels primers signes de descompensació endotelial.

	Grup Estàndard (n=27)	Grup Muraine (n=42)	P
Evolució edema corneal (mesos)	18.4(6.5-43.5)	3.5(1.6-7.9)	<0.001
Temps entre la faco i la DMEK (mesos)	3(1-8)	8(3-48)	0.32

Taula 34. Antelació del diagnòstic de l'edema corneal i la facoemulsificació (faco) a la DMEK.

El fet que l'AV basal fos equivalent als dos grups (taula 15, figura 36) ens fa pensar que probablement l'edema corneal dels ulls del grup estàndard no estava més evolucionat en el moment de la indicació de la DMEK, sinó que el moment del seu diagnòstic es va poder recollir amb més exactitud i/o s'havia diagnosticat més precoçment. Resumint, degut a la dificultat i el caràcter retrospectiu de la recollida d'aquestes dues dates, no creiem que la comparació del temps d'evolució de l'edema corneal tingui valor.

Ambdós grups van incloure ulls amb patologia de retina lleu o moderada, sense que hi hagués diferències estadísticament significatives en la prevalença d'aquestes patologies entre ambdós grups. Això no va condicionar la comparació de l'AV postoperatòria i va permetre assolir la resta d'objectius de l'estudi, especialment l'anàlisi de la DCE postoperatòria.

Al grup Muraine hi va haver més ulls que havien patit complicacions durant la facoemulsificació, sense que la diferència fos estadísticament significativa. Aquest fet no

va alterar la comparació entre grups, però sí que va mostrar que en aquests ulls el desplegament era més lent i les complicacions postoperatòries, més freqüents.

L'elecció de la maniobra de prevenció del bloqueig pupil·lar i el tamponament es va deixar a criteri del cirurgià. Un cop analitzades les dades, es va observar que hi va haver diferències entre els dos grups en aquest aspecte (taula 24). Aquesta diferència no condiciona la comparació de l'efectivitat de la tècnica (AV i DCE, objectiu principal de l'estudi), però sí l'anàlisi de les complicacions postoperatòries (objectiu secundari de l'estudi). En concret l'anàlisi de la incidència de bloqueig pupil·lar i la necessitat de reinsuflació. Més endavant, s'analitzen aquests aspectes amb més detall.

6.2. Temps quirúrgics

El temps de dissecció va ser uns 12 minuts més curt amb la tècnica estàndard (taula 20, figura 41) respecte a la de Muraine i també més curt que el descrit per Kruse(63) en la seva publicació original (menys de 30 minuts). Si ens fixem en la dispersió de la variable, el rang interquartílic va ser menor en el grup estàndard (3 minuts) que en el grup Muraine (6.75 minuts). Aquesta dada suggereix que la dissecció amb la tècnica estàndard podria ser menys variable pel que fa a temps necessari. En el grup estàndard, a més, es va observar una associació lineal negativa amb l'edat del donant: a més edat, més ràpida la dissecció. Tot i que no aporten dades, Heinzelmann et al.(56) també refereixen una major facilitat per a disseccar còrnies de donants de més edat amb la tècnica estàndard (variant de Kruse). La DCE del donant i el mètode de conservació no van mostrar associació amb el temps de dissecció en cap dels dos grups.

No es van trobar diferències estadísticament significatives en el temps de desplegament, que es va trobar dins l'interval de temps publicats fins al moment. Aquest oscil·la dels 4.10 als 30 minuts(56,63,97,98) per als empelts amb l'endoteli a fora i dels 0.82 als 17.1 minuts(98,125) per als empelts amb l'endoteli a dins. La menor amplitud de l'interval de temps de desplegament publicat i per als empelts amb l'endoteli a dins es podria deure a la tendència natural de l'empelt a enrotllar-se a l'inrevés, fent el desplegament més previsible.

L'única variable que va influir el temps de desplegament va ser el fet d'haver complicacions durant la facoemulsificació. Excloent els ulls que no havien patit complicacions durant la facoemulsificació, el temps de desplegament va ser 1.5 minuts

més ràpid al grup Muraine. Aquesta diferència va ser estadísticament significativa, però no és clínicament rellevant. Si ens fixem en el rang interquartílic, observem que el desplegament en el grup estàndard (RIQ=7 minuts) va ser més variable que en el grup Muraine (RIQ=4.9 minuts). Aquesta dada reforçaria la idea que el desplegament dels empelts amb l'endoteli a dins és més previsible. De fet, a l'únic estudi que ha comparat el temps de desplegament en funció de si l'endoteli és dins o fora del rotllet(98), es va trobar que el temps era significativament més curt per als empelts amb l'endoteli a dins. Aquest estudi, però, no es va realitzar a la pràctica clínica habitual com el nostre, sinó que es van dissecar i desplegar 18 empelts en còrnies muntades en una cambra anterior artificial.

Tot i que no es va trobar una associació de la tècnica quirúrgica, el mètode de conservació, l'edat del donant, la DCE del donant, la longitud axial del receptor o la pèrdua de teixit amb el temps de desplegament, hi ha autors que sí que n'han descrit. S'ha descrit una associació negativa de l'edat del donant amb el temps de desplegament en empelts preparats amb la tècnica estàndard -variant de Kruse(56)- i una associació positiva entre l'edat i la DCE del donant i l'amplada del rotllet de l'empelt(56). Segons aquests autors, una major amplada del rotllet facilitaria el seu desplegament.

6.3. Seguretat

Les dues tècniques van demostrar ser segures, ja que en cap cas es va produir una pèrdua de teixit total o parcial que impedisís la implantació de l'empelt (figura 43). La incidència de pèrdua de teixit per a la implantació publicada pels diferents autors varia del 0% al 16.7%(7,59,62,63,67,76). S'ha de tenir en compte, però, que algunes d'aquestes publicacions inclouen la corba d'aprenentatge i aquest estudi no la va incloure. Si analitzem tots els empelts dissecats amb la tècnica de Muraine a l'HUMT, des de la primera cirurgia fins a la finalització d'aquest estudi (66), només trobem una pèrdua total de teixit (1.5%) que va tenir lloc durant la corba d'aprenentatge (10 primers casos). La incidència publicada a l'article original de Muraine és del 3.8%(7) i la de Brissette(67), en un estudi de laboratori, del 0%. Això demostra que la dissecció amb la tècnica de Muraine és segura, fins i tot incloent la corba d'aprenentatge.

En el grup Muraine, sí que es van produir pèrdues parcials de teixit. Aquests pèrdues no desitjades no van condicionar el resultat final (AV, DCE), el temps quirúrgic ni la incidència de complicacions durant o després de la cirurgia. En un cas, es va implantar només la meitat de l'empelt, aconseguint una bona AV (0.8 als sis mesos) com han

publicat altres autors(126) però una DCE baixa (397 cèls/mm² als sis mesos). Hi ha pocs estudis que hagin analitzat les pèrdues parcials de teixit. Brissette(67) va descriure un 25% de pèrdues inferiors a 2mm amb la tècnica de Muraine, superior al 14.3% de pèrdues inferiors a 1mm d'aquest estudi, però proper al 23.8% de pèrdues inferiors al 25% de l'empelt que vam trobar en conjunt al grup Muraine. Amb la tècnica estàndard, Kruse(63) va descriure un 32.5% de pèrdues inferiors a 2mm i Szurman(76) un 4.7% amb hidrodistensió. Així doncs, les pèrdues parcials de teixit del grup Muraine estarien dins el rang esperable.

Així com amb la tècnica estàndard els donants de més edat permetrien una dissecció més ràpida, amb la tècnica de Muraine els donants més joves permetrien una dissecció més segura. En aquest estudi es va observar una tendència del risc relatiu de patir pèrdues parcials de teixit superior al mil·límetre de diàmetre a augmentar a mesura que ho feia l'edat del donant. A més, les pèrdues més grans van tenir lloc en empelts de donants de més edat. Fins al moment, cap publicació ha fet referència a aquest aspecte.

Com mostra la figura 44, la incidència de complicacions intraoperatòries, excloent la dissecció, va ser del 3.7% (Estàndard) i el 19.1% (Muraine). En el grup Muraine es trobaria lleugerament per sobre la descrita per altres autors, que varia del 0% al 16.2%(90,97,109,117). Els ulls que havien patit complicacions durant la facoemulsificació van tenir una major incidència de complicacions durant la DMEK (figura 46). En el grup Muraine hi havia més ulls que havien tingut una facoemulsificació complicada, explicant part de la incidència de complicacions intraoperatòries. De fet, excloent els ulls que havien patit complicacions durant la facoemulsificació, la incidència de complicacions durant la DMEK baixava al 15.4%. La complicació més freqüent va ser l'hemorràgia a la CA (14.3%, taula 20), amb una incidència superior a la publicada fins al moment(90,109,117): 0.5-0.7%. Per contra, la hiperpressió vítria va ser menys freqüent (2.4%) de l'esperat, 6.2-7.4% (109,117). Aquesta major incidència d'hemorràgia a la CA es podria deure a una preferència del cirurgians del grup Muraine a treballar amb una CA més hipotònica, però no és possible determinar si aquesta hipotètica hipotonia seria necessària per afavorir el desplegament de l'empelt dissecat amb la tècnica de Muraine.

En tots els casos es va poder desplegar l'empelt i només en un cas del grup estàndard no es va poder desplegar completament (3.7%). La resta de les complicacions intraoperatòries descrites en aquest estudi no guarden relació directa amb la tècnica de dissecció i desplegament de l'empelt, sinó amb passos de la cirurgia sense empelt

(descemetorrexí incompleta) o amb les característiques de l'ull, les incisions o la tècnica anestèsica (hiperpressió vítria, sortida de l'empelt de la CA). La majoria de casos d'hemorràgia es van originar a l'angle o l'iris per hipotonia ocular. Així doncs, no podem atribuir aquesta major incidència no estadísticament significativa de complicacions intraoperatòries a la tècnica de Muraine.

6.4. Efectivitat

Com mostren la taula 21 i la figura 49, no es van trobar diferències en la mediana de l'AV ni en la distribució d'ulls per segment d'AV als sis mesos de la cirurgia. Si ens fixem en l'AV postoperatòria publicada a les sèries amb 97 ulls o més inclosos (90,104,106,109,110), trobem resultats semblants als de les dues cohorts d'aquest estudi: un 50-100% per sobre de 0.5 i un 22-66% per sobre de 0.8. Pocs autors han publicat el percentatge d'ulls amb AV de 1.0 o superior (90,97,109), trobant-se aquest entre el 18.8% i el 40%, com el 34.6% (Estàndard) i 25.6% (Muraine) d'aquest estudi.

A l'article original de Muraine(7) es descriu un 91.5% amb AV igual o superior a 0.67 als sis mesos. Aquest percentatge és superior a l'assolit en aquest estudi (79.5%, 0.5 o més i 51.3%, 0.8 o més). Cal tenir en compte, però, que el 91.5% de l'estudi de Muraine és el percentatge més elevat de la bibliografia, sent el de la majoria de publicacions més proper al trobat en aquest estudi, com es menciona al paràgraf anterior. Aquesta diferència es podria deure al fet que l'estudi de Muraine va incloure 50 ulls amb DEF i sense cap altra patologia oftalmològica. En aquest estudi, en canvi, s'hi van incloure ulls amb comorbiditats oftalmològiques que podien condicionar parcialment l'AV postoperatòria (figura 39), si bé no es va observar que el fet de tenir antecedents patològics de retina fos un factor pronòstic de l'AV als sis mesos.

Com mostra la taula 22, la DCE i el percentatge de pèrdua de DCE al mes de la cirurgia va ser equivalent en ambdós grups, trobant-se per sobre les 1500 cèls/mm² i al voltant del 39% de pèrdua. Hi ha poques sèries amb 97 ulls o més que aportin dades de la DCE al mes de la cirurgia. Schlögl et al.(106) van referir una DCE de 1502±260 cèls/mm², mentre que a l'estudi Feng et al.(105) era de 2170 cèls/mm² (1896, 2415) i una pèrdua del 27%. Cal tenir en compte que aquesta darrera és la publicació amb la DCE postoperatòria més elevada de la bibliografia disponible. A l'article en què descrivia les seves modificacions a la tècnica estàndard en 80 ulls, Kruse et al.(63) van trobar una DCE de 1526±341

cèls/mm² al mes de la cirurgia. Així doncs, no hi hauria diferències entre ambdós grups ni respecte a la bibliografia en quant a la pèrdua de cèl·lules endotelials al mes de la cirurgia.

Als tres i sis mesos, la DCE i el percentatge de pèrdua de DCE es va mantenir estables al grup estàndard. Al grup Muraine, per contra, va seguir disminuint la DCE. Si bé no hi va haver diferències estadísticament significatives en la mediana de la DCE als sis mesos entre ambdós grups, el grup Muraine va presentar una mediana del percentatge de pèrdua de DCE estadísticament major. D'aquestes dues variables, el percentatge de pèrdua de DCE té més rellevància, ja que el valor absolut de la DCE als sis mesos es veu influït pel valor preoperatori (aquest té una major dispersió al grup Muraine, com mostra la figura 50). La variable percentatge, en canvi, elimina la influència del valor preoperatori. Així doncs, considerem que la pèrdua de DCE als sis mesos va ser major al grup Muraine. A més, si ens fixem en el RIQ de la DCE als sis mesos (taula 19, figura 50) al grup Muraine (734-1614, 880 cèls/mm²), s'aprecia que la dispersió en aquest grup va ser superior a la del grup estàndard (1337-1679, 342 cèls/mm²). Aquesta dada podria ser un indicador d'una major variabilitat de la supervivència endotelial al grup Muraine. Tot i això, la DCE als sis mesos d'ambdós grups seria clínicament comparable.

Si ens fixem en la DCE als sis mesos a les sèries publicades de 97 ulls o més, aquesta va de les 1399±533 cèls/mm² a les 2147(1842-2400), i el percentatge de pèrdua de DCE als sis mesos, del 24.7% al 47% (90,105,106,108–110,127,128). Així doncs, la supervivència endotelial als sis mesos del grup estàndard (1488 cèls/mm², -41.7%, taula 22) es trobaria en consonància amb la literatura i la del grup Muraine (1170 cèls/mm², -57.4%, taula 22) seria inferior a la dels altres autors i a la publicada a l'article original de Muraine (1658 cèls/mm², taula 8), amb 50 ulls inclosos, tots amb DEF (7). A la majoria aquestes sèries, el percentatge d'ulls amb DEF va del 85 al 100% (79,97,108–110,127,128) i justament la que presenta menor percentatge de DEF (68.2%) és la que presenta un major percentatge de pèrdua de DCE: 47%(90).

D'acord amb els autors que han publicat sèries de seguiment amb almenys tres controls el primer any(105,106), la major part de la pèrdua de DCE després de DMEK acostuma a tenir lloc el primer mes i s'estabilitza a continuació (figura 55). A diferència d'aquestes publicacions i del grup estàndard, al grup Muraine la DCE va seguir minvant més enllà del primer mes (figura 50). La pèrdua de DCE atribuïble directament a la tècnica i la cirurgia seria la del primer mes, però no la dels tres i sis mesos. La major pèrdua del grup Muraine més enllà del primer mes l'hem de buscar, per tant, en factors aliens a la cirurgia.

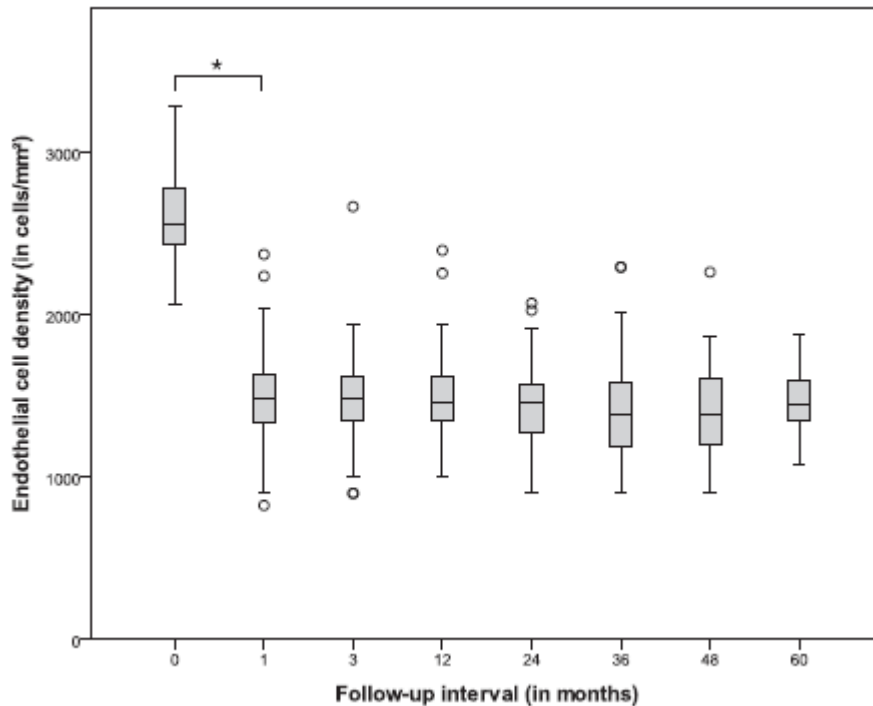


Figura 55. Diagrama de caixes mostrant la variació de la densitat de cèl·lules endotelials els primers 60 mesos (cinc anys) després de cirurgia de DMEK.

S'observa com els descens més important té lloc el primer i és manté estable als tres i dotze mesos. *Font: Schlögl et al.(106).*

Els estudis disponible amb almenys tres controls el primer any(105,106,129) van incloure molt pocs ulls amb queratopatia bul·losa pseudofàquica (QBP): 1%(106), 4.5%(105) i 8.8%(129); a diferència del grup Muraine d'aquest estudi, amb un 16.7% (taula 15). De fet, la majoria d'ulls d'aquestes dues sèries tenien DEF: 88.4%(105), 86.9%(129) i 91%(106). Si bé no hi ha diferències estadísticament significatives en la composició etiològica dels grups estàndard i Muraine (taula 15, figura 38), la major prevalença de DEF al grup estàndard el fa més comparable a les sèries de la bibliografia (taula 8) que el grup Muraine. Pensem que aquesta diferent composició etiològica podria haver contribuït a l'increment en el grup Muraine respecte a la bibliografia del percentatge de pèrdua de DCE central més enllà del primer mes.

Mentre als ulls amb DEF el dany endotelial és predominantment central amb una DCE perifèrica conservada(17,18,27), a la QBP la DCE està disminuïda en tota la còrnia(130). Així doncs, sospitem que la DCE s'estabilitzaria abans als ulls amb DEF gràcies a la viabilitat de les cèl·lules endotelials perifèriques del receptor(131), mentre que als ulls amb QBP dependria exclusivament de les cèl·lules aportades per l'empelt que migrarien

cap a la perifèria(94,95,132), requerint més temps i cèl·lules donants per a establir la DCE de tota la còrnia. Malauradament, el número d'ulls amb QBP en aquest estudi no ha permès demostrar una tendència significativament diferent de la pèrdua de DCE central postoperatòria en els ulls amb QBP.

Si ens fixem en els factors externs postquirúrgics, el bloqueig pupil·lar i la necessitat de reinsuflació no van tenir un efecte estadísticament significatiu a l'anàlisi multivariant sobre el percentatge de pèrdua de DCE als sis mesos. De la resta de variables, la més influent va ser la pèrdua de teixit durant la dissecció, tot i que no va arribar a ser estadísticament significativa. Això s'explicaria perquè els empelts amb menys teixit aportarien menys cèl·lules al receptor. Tot i que al present estudi no es va trobar un efecte estadísticament significatiu d'aquests factors sobre la supervivència endotelial, hi ha autors que sí que n'han descrit.

Heinzelmann et al.(56) van trobar una correlació directa entre el temps de desplegament i un major percentatge de pèrdua de DCE als 100 dies en 31 ulls. Sáles et al.(133), per contra, no van trobar associació entre el temps de desplegament i el percentatge de pèrdua de DCE als sis mesos en una cohort de 69 ulls. Tampoc no van trobar correlació entre l'edat del donant, la tensió del rotlle o l'absència de marcat i un temps de desplegament més elevat.

En quant a l'efecte de la reinsuflació, Feng et al. (105) van observar que el percentatge de pèrdua de DCE al mes de la cirurgia era superior als ulls que havien rebut dues o més reinsuflacions, respecte als que n'havien rebut una o cap. A més, mentre els ulls amb una o cap reinsuflació mantenien un percentatge de pèrdua de DCE al voltant del 27% entre el primer i el sisè mes; en els ulls que havien rebut dues o més reinsuflacions seguia augmentant fins el 40% als sis mesos (figura 56). La major incidència de reinsuflació del grup Muraine respecte al grup estàndard podria haver contribuït a l'increment del percentatge de pèrdua de DCE el primer i el sisè mes, tot i que la majoria dels ulls reinsuflats en el nostre estudi (taula 31) en van rebre només una (15/19; 79%) i l'anàlisi multivariant no en va mostrar un efecte estadísticament significatiu. Segons l'estudi de Feng et al. (105), una sola reinsuflació influiria poc en el percentatge de pèrdua de DCE (figura 56). Malauradament, l'article de Feng et al. no especifica en quin moment del seguiment es van realitzar les reinsuflacions.

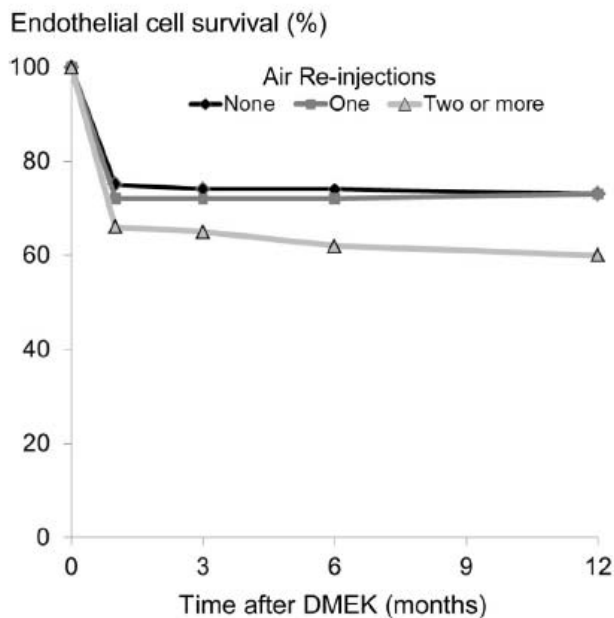


Figura 56. Percentatge de supervivència de cèl·lules endotelials (DCE) els primers 12 mesos en funció del nombre de reinsuflacions.

S'observa com els ulls amb dues o més reinsuflacions van patir una major pèrdua de DCE que va continuar més enllà del primer mes postoperatori.

Font: Feng et al.(105).

Maier et al.(56) en un estudi prospectiu amb 169 DMEK consecutives, van observar que un desplegament més complex (determinat pel cirurgià a l'acabar la cirurgia) determinava una major pèrdua de DCE. En quant al tamponament, Güell et al.(103) i Schaub et al.(129) no van trobar diferències estadísticament significatives en el percentatge de pèrdua de DCE a l'any de la cirurgia entre ulls que havien rebut aire sol o combinat amb SF₆ al 20%.

6.5. Complicacions postoperatòries

El grup Muraine va presentar més complicacions postoperatòries (taula 23), però aquestes van ser poc freqüents i, analitzades individualment, no van mostrar diferències entre ambdós grups. La més freqüent va ser l'EMQ (11.6%), que es va donar a tots dos grups en diferents moments del seguiment, especialment el primer mes. El període amb més complicacions va ser la primera setmana.

6.5.1. Bloqueig pupil·lar

Els bloquejos pupil·lars es van donar les primeres 24 hores, un cop el pacient ja havia abandonat el centre. La incidència a la bibliografia va del 0% al 15.4% (62,90,102,106,110,111,118,134) a les sèries en què s'utilitza aire sol. L'ús d' SF₆ per a DMEK encara està poc estès i n'hi ha molt poques sèries disponibles. D'aquestes, la majoria d'autors no han descrit casos de bloqueig pupil·lar (79,97,103). Schaub et

al.(129) comparen els resultats i complicacions amb aire sol o combinat amb SF₆ al 20% en un estudi retrospectiu amb 854 cirurgies. Tot i que no parlen de *bloqueig pupil·lar*, descriuen una *descompensació aguda de la PIO requerint desinflat en les primeres 24 hores* amb una incidència del 7.6% als ulls amb SF₆ al 20% i del 4.9% als ulls amb aire sol.

Fins al moment, només dos estudis clínics havien comparat de forma retrospectiva els resultats i complicacions amb aire sol o combinat amb SF₆ al 20%(103,129). L'estudi de Schaub et al. aporta més de 100 ulls tamponats amb SF₆ al 20% i és la primera sèrie que descriu hipertensions oculars precoces amb aquest gas. De fet, descriu una major incidència d'hipertensió aguda precoç amb SF₆ al 20% que amb aire sol, coincidint amb el nostre estudi, en què la incidència de bloqueig pupil·lar va ser superior als ulls amb SF₆ al 20%. En el nostre estudi, n'hi va haver quatre utilitzant aire amb SF₆ al 20% (un al grup estàndard i tres al grup Muraine). És possible que fins ara no s'haguessin descrit bloquejos pupil·lars amb SF₆ al 20% degut a que el seu ús en DMEK encara està poc estès.

Al grup Muraine es va alternar l'aire sol o amb SF₆ al 20% i l'IP inferior amb la midriasi com a tècniques preventives del bloqueig pupil·lar. La combinació amb una major incidència de bloqueig pupil·lar va ser l'aire amb SF₆ al 20% i midriasi (taules 26 i 27). Els autors que han descrit l'ús d' SF₆ utilitzaven tots una IP inferior com a mesura preventiva(79,97,103). L'IP és un mecanisme irreversible que es manté estable en el temps i, si es realitza inferior, és molt difícil que es bloquegi(134). La midriasi com a mecanisme preventiu, per contra, és reversible i la seva magnitud pot ser variable en funció de diferents variables com complicacions quirúrgiques, comorbiditats oftalmològiques o medicació sistèmica del pacient. La durada limitada i la variabilitat de la midriasi combinades amb la reducció més lenta del volum de la mescla d'aire i SF₆ al 20% a la CA (taula 30) haurien propiciat la major incidència de bloqueig pupil·lar.

6.5.2. Complicacions del segment anterior

Les alteracions epitelials i queratitis filamentosa han estan descrites també per altres autors(90,104) i estan en relació amb la desepitelització necessària en alguns casos per aconseguir una bona visualització. La presència de fibrina és un signe de la inflamació postquirúrgica i no va mostrar associació amb el tamponament o una cirurgia més complicada i es va resoldre sense seqüeles amb tractament tòpic. En quant a la HTO, no

hi va haver diferències entre ambdós grups i ens els casos en què es va elevar es va poder controlar amb medicació tòpica. Això coincideix amb el descrit per altres autors, que han establert que la causa més freqüent és la resposta a corticoides(111).

6.5.3. Edema macular quíctic

L'EMQ va ser la complicació més freqüent a ambdós grups (taula 23), amb una incidència lleugerament per sobre de l'11% a cadascun dels grups. Aquesta incidència és semblant a la publicada per altres autors (7.5-13%) en estudis dissenyats específicament per a la seva detecció i amb OCT preoperatori per excloure els casos d'EMQ previ(116,119,120). Tot i ser la complicació més freqüent, l'EMQ després de DMEK ha estat infradiagnosticada durant molts anys i no es va analitzar específicament per primera vegada fins al 2014(116). El 2013, en un estudi retrospectiu realitzat a l'HUMT, vam establir la incidència d'EMQ després de DSAEK no complicada en ulls sense comorbiditat en un 11%(135).

No ens consta que s'hagi descrit abans la incidència d'EMQ després de DMEK amb aire i SF₆ al 20% com a tamponament. A més, aquest és el primer estudi a comparar la incidència d'EMQ després de DMEK amb aire sol o amb SF₆ al 20%, sense que s'hi hagi trobat un efecte estadísticament significatiu.

La majoria dels casos del present estudi no tenien antecedents, van aparèixer al mes de la cirurgia i van respondre al tractament corticoides i/o antiinflamatoris no esteroïdals tòpics en un temps d'entre sis setmanes i quatre mesos. No es va observar una influència estadísticament significativa dels antecedents de retina, temps de desplegament, tamponament, bloqueig pupil·lar, percentatge de pèrdua de DCE del primer mes, longitud axial o reinsuflació sobre la incidència d'EMQ. Tot i això, es va observar una tendència de la longitud axial a ser un factor protector, tal i com van apuntar Heinzelmann et al.(116).

Alguns autors han observat que l'antelació de la cirurgia de cataracta(119) i la facoemulsificació concomitant(116) no afecten la incidència d'EMQ. D'altres no van detectar cap cas d'EMQ administrant acetat de prednisolona 1% cada hora durant la primera setmana postoperatòria enlloc de cada 5 hores(120). Aquest darrer article es va publicar online el Desembre de 2015, quan pràcticament s'havien completat les intervencions del present estudi.

6.5.4. Supervivència de l'empelt

No es va registrar cap rebuig ni fracàs primari precoç i hi va haver dos fracassos primaris (5%) als sis mesos al grup Muraine. La incidència de rebuig a les sèries de més de 50 ulls varia del 0% al 3.7%; la de fracàs primari, del 0.2% al 7.5% (7,79,90,106,109,110,117). Aquestes dades confirmen la baixa incidència de rebuig de la DMEK, independentment de la tècnica. La major incidència de fracàs primari al grup Muraine respecte a l'estàndard no va ser estadísticament significativa i cap dels empelts es va desplegar a l'inrevés. Un dels empelts havia patit una pèrdua inferior al 25% de la superfície, es va tamponar amb aire i SF₆ al 20%, va patir un bloqueig pupil·lar l'endemà de la cirurgia i es va reinsuflar a la setmana i al mes. L'altre va requerir un temps de desplegament per sobre la mediana (9 minuts en total), es va tamponar amb aire i va seguir un postoperatori sense incidències.

6.5.5. Persistència de gas i reinsuflació

Els ulls que es van tamponar amb aire amb SF₆ al 20% van tenir una major concentració de gas a CA l'endemà de la cirurgia, però no necessàriament a la setmana (taula 30, figura 52).

Només els ulls del grup Muraine van requerir reinsuflació, sent la diferència estadísticament significativa. En la majoria dels casos (15/19; 78.9%), n'hi va haver prou amb una. Aquesta diferència entre ambdós grups no la podem atribuir exclusivament al tamponament, ja que també hi va haver ulls tamponats amb aire i SF₆ al 20% al grup Muraine que van requerir reinsuflació. Tot i que no es van trobar diferències en el nombre d'ulls reinsuflats ni en el nombre de reinsuflacions necessàries en funció del tamponament al grup Muraine (taula 32, figura 53), la regressió logística dels dos grups en conjunt va mostrar un risc gairebé setze vegades superior de requerir reinsuflació dels ulls tamponats amb aire sol (OR=16.03).

La diferència en la necessitat de reinsuflació entre els ulls del grup estàndard (0%; tots amb aire i SF₆ al 20%) i els ulls amb aire i SF₆ al 20% del grup Muraine (40%) es pot deure, en part, a una diferència de criteri dels cirurgians a l'hora de recórrer a aquest recurs. També hi podria haver jugat algun paper la diferència en el mètode de prevenció del bloqueig pupil·lar, ja que la majoria d'ulls tamponats amb aire i SF₆ al 20% al grup Muraine es van combinar amb midriasi (28.6% del grup, 80% dels tamponats amb aire i

SF₆ al 20%, taula 25); a diferència del grup estàndard, on es van combinar tots amb IP inferior.

La combinació amb midriasi va ser la que va registrar una major incidència de bloqueig pupil·lar l'endemà de la cirurgia (25%, taula 26). Aquesta dada va en contra d'una menor persistència del gas a CA les primeres 24 hores ens els ulls tamponats amb aire i SF₆ al 20% i sotmesos a midriasi respecte als ulls amb el mateix tamponament i IP inferior, que obligués a reinsuflar-los més endavant. De fet, els ulls que van requerir rebubbling no havien presentat menys gas a CA l'endemà de la cirurgia ni a la setmana.

Sí que hi va haver diferències en el moment de la reinsuflació. Els ulls tamponats amb aire i SF₆ al 20% es van reinsuflar per primera vegada sis dies més tard (als catorze) i per segona vegada gairebé un mes més tard (als 42 dies de la cirurgia). Si bé no es va observar una diferència en el volum de gas a CA a la setmana en funció del tamponament al grup Muraine, sí que n'hi va haver el primer dia, i és probable que -com és d'esperar per les seves propietats físiques(136)- l'aire amb SF₆ al 20% persistís uns dies més que l'aire sol, sense arribar a la setmana. Encara que el volum de gas a CA a la setmana (quan es van reinsuflar els tamponats amb aire) fos baix en ambdós grups (taula 30), és possible que els ulls tamponats amb aire i SF₆ al 20% es reinsuflessin més tard per presentar despreniments de l'empelt més petits o més perifèrics, que d'entrada poden ser observats sense reinsuflar. No podem confirmar aquest extrem perquè l'anàlisi de la mida i la situació dels despreniments de l'empelt no es va incloure entre els objectius de l'estudi. Per contra, vam preferir analitzar la necessitat de reinsuflació (basada en última instància en el criteri clínic del cirurgià) per ser una variable amb més incidència en la recuperació visual i en la qualitat de vida del pacient durant el postoperatori.

La incidència de reinsuflació a les sèries d'altres autors que van utilitzar aire sol va del 3% al 67%(7,90,109-111,113) i del 2.38% al 23.8% utilitzant aire amb SF₆ al 20%(79,97,103,113,129). Malauradament, només quatre grups han publicat les seves sèries amb aire i SF₆ al 20%, i només una d'elles té més de 50 ulls(79). Així doncs, la incidència de reinsuflació global (45.2%) i amb aire sol (48.2%) del grup Muraine (taules 31 i 32) es trobaria a l'extrem superior de l'ampli rang de la bibliografia. La incidència dels ulls tamponats amb aire i SF₆ al 20% (40%, taula 32), es trobaria per sobre les sèries publicades.

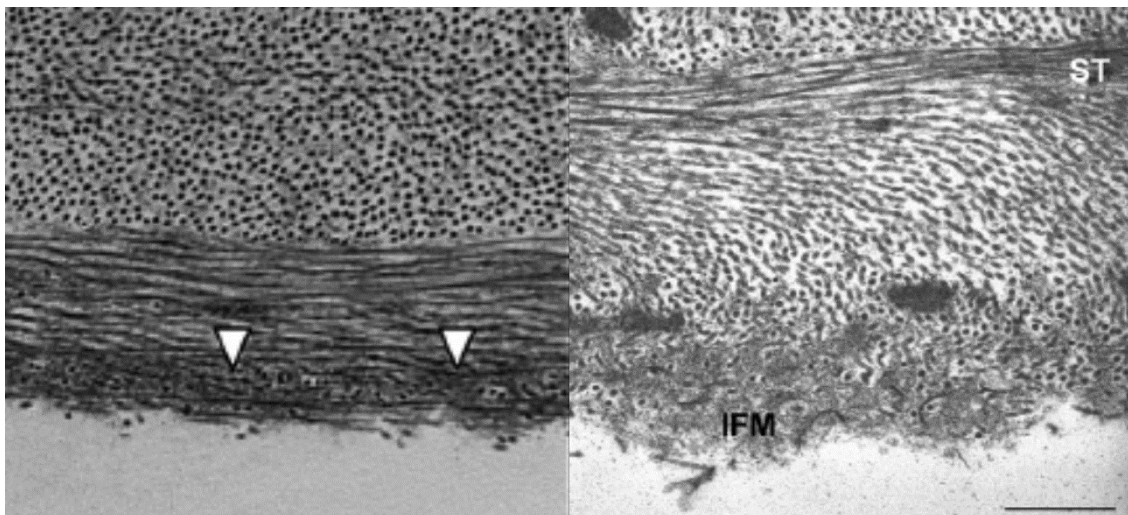


Figura 57. Microscòpia electrònica del llit estromal residual del botó corneo-escleral donant amb la tècnica de Muraine (esquerra) i la tècnica estàndard (dreta).

Esquerra, figura de l'article original de Muraine. Les fletxes senyalen el límit entre l'estroma posterior i les restes de membrana de Descemet de 500nm d'espessor. *Adaptat de Muraine et al.(7).*

Dreta, restes de matriu de l'interfase (IFM), que es podrien correspondre amb les restes de membrana de Descemet descrites per Muraine et al. *Adaptat de Schlötzer-Schrehardt et al.(137).*

Aquesta major incidència es pot deure a un criteri més proactiu dels cirurgians del grup Muraine, que preferissin reinsuflar enlloc d'observar, o a una menor adherència de la cara estromal dels empelts dissecats amb la tècnica de Muraine, tot i que al seu article original(7) Muraine va referir una incidència de reinsuflació del 28% amb aire sol, per sota de la registrada en aquest estudi i la incidència de reinsuflació dels ulls tamponats amb aire es troba dins el rang descrit a la bibliografia. Aquesta hipotètica menor adherència de la cara estromal de l'empelt es podria deure al trauma de la hidrodissecció o bé a la càrrega electrostàtica del cartutx de plàstic de l'injector sobre la cara externa (estromal) del rotllet, com van suggerir Monnereau et al.(90). Galloway et al.(66) van descriure un menor dany endotelial sobre els empelts preparats amb la tècnica de Muraine respecte a l'estàndard (SCUBA), però no van estudiar la cara estromal de l'empelt ni l'estroma residual del botó corneo-escleral. D'altra banda, a l'article original de Muraine es descriu la troballa per microscòpia electrònica d'unes restes de MD de menys de 500nm d'espessor a la superfície estromal de botó corneo-escleral. Aquest espessor descarta que es tracti de la porció estriada anterior de la MD (2-4 μ m) o la capa de Dua (10.15 \pm 3.6 μ m) i confirma que la dissecció de la MD era completa. Probablement es tracti de restes de la matriu de la interfase, també descrites després de dissecció amb la tècnica estàndard(137). No se sap fins a quin punt la seva absència parcial a l'empelt en dificulta l'adhesió a l'estroma receptor. En tot cas, el pla de dissecció seria el mateix amb les dues tècniques (figura 57).

En quant la influència dels altres factors externs sobre la necessitat de reïnsuflació, l'edat del donant, la longitud axial, el gas a CA l'endemà i a la setmana i la pèrdua de teixit inferior al 25% no van mostrar un efecte estadísticament significatiu. Per contra, les pèrdues mínimes de teixit (diàmetre inferior a 1mm) sí van mostrar una tendència a augmentar el risc de reïnsuflació.

6.6. Limitacions

La principal limitació d'aquest estudi és que analitza una tècnica poc freqüent i que encara es troba en fase d'expansió en el nostre entorn. Per aquest motiu, no hi ha cirurgians que dominin tant la tècnica de Muraine com l'estàndard, ni centres amb un volum de cirurgies de DMEK semblant al de les sèries publicades per altres autors estrangers. Aquest estudi només ha estat possible amb la participació de diversos centres i diferents cirurgians experimentats. Per tant, tot i que es va dissenyar un protocol que unificava criteris, hi ha diferències entre ambdós grups degudes al diferent criteri dels cirurgians; com el tamponament, la prevenció del bloqueig pupil·lar o la necessitat i moment de reïnsuflació. Tanmateix, aquestes diferències afecten variables secundàries, no alteren la validesa dels resultats principals i han permès realitzar anàlisis secundàries per analitzar tendències.

La vocació d'aquest estudi és eminentment clínica. Per aquesta raó, es van establir uns criteris d'exclusió poc selectius que permetessin obtenir mostres el més semblants possible a la població de pràctica clínica diària. Això no va afectar la comparabilitat entre ambdós grups (taula 15), però sí amb les sèries publicades per altres autors. Moltes d'aquestes inclouen únicament ulls amb DEF i exclouen els ulls amb altres comorbilitats oftalmològiques (com per exemple, alteracions maculars, parcialment incloses en aquest estudi). Amb tot, els resultats i complicacions obtinguts es troben lleugerament per sota l'esperat d'acord amb la bibliografia, però constitueixen una monitorització fidel de la pràctica diària en el nostre entorn.

Tots dos grups van incloure ulls amb patologia de retina lleu o moderada, sense que hi hagués diferències estadísticament significatives en la prevalença d'aquestes patologies entre ambdós grups. Aquestes inclusions podrien haver condicionat la recuperació visual, però al no haver diferències entre ambdós grups, no s'alterava l'objectiu de l'estudi: comparar l'AV postoperatòria, que és diferent d'establir el grau de recuperació de l'AV. De fet, la prova de la raó de versemblança va mostrar que els antecedents de patologia de

retina no van ser un factor pronòstic de l'AV als sis mesos postoperatoris. A més, la inclusió d'aquests ulls va contribuir a assolir la resta d'objectius de l'estudi, especialment l'anàlisi de la DCE postoperatòria.

També es van incloure ulls que havien patit complicacions durant la facoemulsificació. A l'anàlisi de dades es va observar que aquests ulls van requerir un temps desplegament més llarg i van tenir una incidència complicacions més elevada. Tot i això, no vam observar que la baixa prevalença de complicacions a la facoemulsificació (4.3%) alterés els resultats de l'estudi.

La mida de la mostra és de 69 ulls (27 al grup estàndard i 42 al grup Muraine). Pensem que el número d'ulls al grup Muraine és suficient per assolir els objectius principals, considerant que es tracta d'una cirurgia poc freqüent i una tècnica no estudiada clínicament. La recollida de dades continua i esperem analitzar una mostra més gran en el futur.

El temps de seguiment va ser de sis mesos. La bibliografia ha demostrat que a partir dels sis mesos es produeixen pocs canvis en la DCE o l'AV i la majoria de complicacions tenen lloc durant aquests sis primers mesos. Vam observar que el percentatge de pèrdua de DCE del grup Muraine va seguir augmentant fins al sis mesos. Aquest estudi ha permès una primera aproximació als resultats de la tècnica, però la recollida de dades continua i en el futur disposarem de dades de seguiment a més llarg termini que permetran confirmar o descartar aquesta tendència.

Hi va haver una diferència de 10 anys en la mediana de l'edat dels pacients d'ambdós grups (65.8 anys el grup estàndard i 76.2 el grup Muraine). No creiem que la diferència d'edat del receptor influís en els resultats o les complicacions, però sí en la major comorbiditat en el grup Muraine (taula 15), que no va afectar els resultats. Pensem que la diferència d'edat va incidir en l'etiologia de l'edema corneal irreversible, sent el percentatge d'ulls amb DEF més elevat al grup estàndard (85.2% respecte a 79%, sense ser estadísticament significatiu). Això podria haver condicionat l'estabilització de la DCE central durant el postoperatori, com s'ha explicat anteriorment.

7. CONCLUSIONS

1. La densitat de cèl·lules endotelials (DCE) i el percentatge de pèrdua de DCE al mes de la cirurgia són equivalents als de la tècnica estàndard. El percentatge de pèrdua de DCE als sis mesos de la cirurgia és superior, si bé la DCE és clínicament comparable a la de la tècnica estàndard.
2. L'agudesesa visual assolida al llarg dels sis primers mesos postoperatoris amb la tècnica de Muraine és equivalent a l'assolida amb la tècnica estàndard.
3. La tècnica de Muraine és tan segura com la tècnica estàndard per a l'obtenció de l'empelt per a DMEK, ja que no es va perdre cap teixit donant. Tot i això, va tenir una major incidència de pèrdues parcials de teixit sense implicacions clíniques.
4. La incidència de complicacions intraoperatories de la cirurgia de DMEK amb l'empelt preparat amb la tècnica de Muraine en ulls amb facoemulsificació no complicada no és estadísticament superior a la registrada quan l'empelt es prepara amb la tècnica estàndard. La majoria de complicacions registrades no tenien relació amb l'empelt i se'n va registrar una major incidència en els ulls que havien patit complicacions durant la facoemulsificació.
5. La dissecció de l'empelt amb la tècnica de Muraine és més lenta que amb la tècnica estàndard. El desplegament, per contra, és lleugerament més ràpid.
6. Tant la tècnica estàndard com la de Muraine tenen una elevada taxa de supervivència de l'empelt. La complicació postoperatoria més freqüent d'ambdues tècniques és l'edema macular quístic. Els empelts dissecats amb la tècnica de Muraine tenen una major incidència de necessitat de reinsuflació.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Güell JL, El Husseiny M a., Manero F, Gris O, Elies D. Historical review and update of surgical treatment for corneal endothelial diseases. *Ophthalmol Ther.* 2014;3(1):1-15.
2. Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, et al. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea.* 1998;17(6):618-26.
3. Melles GRJ, Wijdh RHJ, Nieuwendaal CP. A technique to excise the Descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea.* 2004;23(3):286-8.
4. Gorovoy MS. Descemet-Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2006;25(8):886-9.
5. Neff KD, Biber JM, Holland EJ. Comparison of central corneal graft thickness to visual acuity outcomes in endothelial keratoplasty. *Cornea.* 2011;30(4):388-91.
6. Melles GRJ, Ong TS, Ververs B, Van Der Wees J. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK). *Cornea.* 2006;25(8):987-90.
7. Muraine M, Gueudry J, He Z, Piselli S, Lefevre S, Toubeau D. Novel technique for the preparation of corneal grafts for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* Elsevier Inc.; novembre 2013;156(5):851-9.
8. Yanoff M, Sassami JW. *Cornea and Sclera. A: Ocular pathology.* 7a ed. Elsevier; 2014. p. 228-97.
9. Nishida T, Saika S. *Cornea and sclera: anatomy and physiology. A: Cornea.* 3a ed. Elsevier; 2011. p. 3-24.
10. Dawson DG, Geroski DH, Edelhauser HF. Corneal endothelium: structure and function in health and disease. A: Brightbill FS, editor. *Corneal Surgery: Theory, Technique and Tissue.* 4a ed. Elsevier; 2009. p. 57-70.
11. Dawson DG, Ubels JL, Edelhauser HF. Cornea and sclera. A: Levin LA, editor. *Adler's Physiology of the Eye.* 11a ed. Elsevier; 2011. p. 71-130.
12. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: A novel pre-Descemet's layer (Dua's Layer). *Ophthalmology.* 2013;120(9):1778-85.
13. AlTaan S, Termote K, Elalfy M, Hogan E, Werkmeister R, Schmetterer L, et al. Optical coherence tomography characteristics of different types of big bubbles seen in deep anterior lamellar keratoplasty by the big bubble technique. *Eye (Lond).* 2016;30(11):1509-16.
14. Dua HS, Faraj L a, Branch MJ, Yeung AM, Elalfy MS, Said DG, et al. The collagen matrix of the human trabecular meshwork is an extension of the novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Br J Ophthalmol.* 2014;98(5):691-7.
15. Joyce NC, Harris DL, Mello DM. Mechanisms of mitotic inhibition in corneal endothelium: Contact inhibition and TGF-beta2. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*

- 2002;43(7):2152-9.
16. Joyce NC. Cell cycle status in human corneal endothelium. *Exp Eye Res.* 2005;81(6):629-38.
 17. Whikehart DR, Parikh CH, Vaughn A V, Mishler K, Edelhauser HF. Evidence suggesting the existence of stem cells for the human corneal endothelium. *Mol Vis.* 2005;11:816-24.
 18. McGowan SL, Edelhauser HF, Pfister RR, Whikehart DR. Stem cell markers in the human posterior limbus and corneal endothelium of unwounded and wounded corneas. *Mol Vis.* 2007;13:1984-2000.
 19. Amann J, Holley GP, Lee SB, Edelhauser HF. Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):584-90.
 20. Armitage WJ, Dick AD, Bourne WM. Predicting endothelial cell loss and long-term corneal graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(8):3326-31.
 21. Bourne WM. Biology of the corneal endothelium in health and disease. *Eye (Lond).* 2003;17(8):912-8.
 22. Yee RW, Geroski DH, Matsuda M, Champeau EJ, Meyer LA, Edelhauser HF. Correlation of corneal endothelial pump site density, barrier function, and morphology in wound repair. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985;26(9):1191-201.
 23. Kangas TA, Edelhauser HF, Twining SS, O'Brien WJ. Loss of stromal glycosaminoglycans during corneal edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31(10):1994-2002.
 24. Cristol SM, Edelhauser HF, Lynn MJ. A comparison of corneal stromal edema induced from the anterior or the posterior surface. *Refract Corneal Surg.* 1992;8(3):224-9.
 25. Cherif HY, Gueudry J, Afriat M, Delcampe A, Attal P, Gross H, et al. Efficacy and safety of pre-Descemet's membrane sutures for the management of acute corneal hydrops in keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(6):773-7.
 26. Hatton MP, Perez VL, Dohlman CH. Corneal oedema in ocular hypotony. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):549-52.
 27. Weisenthal RW, Streeten BW. Descemet's membrane and endothelial dystrophies. A: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea.* 3a ed. Elsevier; 2011. p. 845-64.
 28. Polse KA, Brand RJ, Cohen SR, Guillon M. Hypoxic effects on corneal morphology and function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31(8):1542-54.
 29. Woodward MA, Edelhauser HF. Corneal endothelium after refractive surgery. *J*

- Cataract Refract Surg. 2011;37(4):767-77.
30. Bourne RRA, Minassian DC, Dart JKG, Rosen P, Kaushal S, Wingate N. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: Modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology*. 2004;111(4):679-85.
 31. Lovisolo CF, Reinstein DZ. Phakic intraocular lenses. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(6):549-87.
 32. Bourne WM. Cellular changes in transplanted human corneas. *Cornea*. 2001;20(6):560-9.
 33. Cheng YYY, Visser N, Schouten JS, Wijdh RJ, Pels E, Van Cleynenbreugel H, et al. Endothelial cell loss and visual outcome of deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty: A randomized multicenter clinical trial. *Ophthalmology*. 2011;118(2):302-9.
 34. Lange C, Böhringer D, Reinhard T. Corneal endothelial loss after crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(11):1689-91.
 35. Gokhale NS. Corneal endothelial damage after collagen cross-linking treatment. *Cornea*. 2011;30(12):1495-8.
 36. Sharma A, Nottage JM, Mirchia K, Sharma R, Mohan K, Nirankari VS. Persistent corneal edema after collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(6):922-6.
 37. Bagga B, Pahuja S, Murthy S, Sangwan VS. Endothelial failure after collagen cross-linking with riboflavin and UV-A: Case report with literature review. *Cornea*. 2012;31(10):1197-200.
 38. Goldich Y, Barkana Y, Lior OW, Marcovich AL, Hirsh A, Avni I, et al. Corneal collagen cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: 3-year prospective outcome. *Can J Ophthalmol*. 2014;49(1):54-9.
 39. Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG, Chew J, LeBoyer RM, Werner L. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(2):324-33.
 40. Kopsachilis N, Tsaousis KT, Tsinopoulos IT, Welge-Luessen U. Air toxicity for primary human-cultured corneal endothelial cells: An in vitro model. *Cornea*. 2013;32(4):e31-5.
 41. Landry H, Aminian A, Hoffart L, Nada O, Bensaoula T, Proulx S, et al. Corneal endothelial toxicity of air and SF6. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(5):2279-86.
 42. Schaub F, Simons HG, Roters S, Heindl LM, Kugler W, Bachmann BO, et al. Einfluss von 20% Schwefelhexafluorid (SF6) auf humane korneale Endothelzellen. Eine In-vitro-Studie. *Ophthalmologe*. 2016;113(1):52-7.

43. Feiz V. Corneal edema. A: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea*. 3a ed. Elsevier; 2011. p. 283-7.
44. Faulkner WJ, Varley GA. Corneal diagnostic techniques. A: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea*. 3a ed. Elsevier; 2011. p. 131-7.
45. Laing RA. Specular microscopy. A: *Corneal Surgery: Theory, Technique and Tissue*. 4a ed. Elsevier; 2009. p. 105-16.
46. Benetz BA, Yee R, Bidros M, Lass J. Specular microscopy. A: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea*. 3a ed. Elsevier; 2011. p. 177-203.
47. Giegengack M, Mathers WD. Confocal microscopy of the cornea. A: *Corneal Surgery: Theory, Technique and Tissue*. 4a ed. Elsevier; 2009. p. 95-103.
48. Petroll WM, Cavanagh HD, Jester J V. Confocal microscopy. A: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea*. 3a ed. Elsevier; 2011. p. 205-19.
49. Heur M, Li Y, Huang D. Anterior segment optical coherence tomography. A: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea*. 3a ed. Elsevier; 2011. p. 231-6.
50. Wheeldon CE, McGhee CNJ. Corneal tomography and anterior chamber imaging. A: *Corneal Surgery: Theory, Technique and Tissue*. 4a ed. Elsevier; 2009. p. 83-93.
51. Melles GRJ, Lander F, Rietveld FJR. Transplantation of Descemet's membrane carrying viable endothelium through a small scleral incision. *Cornea*. 2002;21(4):415-8.
52. Terry MA, Ousley PJ. Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty in the first United States patients: early clinical results. *Cornea*. 2001;20(3):239-43.
53. Terry MA, Ousley PJ, Verdier DD. Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty: Visual acuity, astigmatism, and endothelial survival in a large prospective series. *Ophthalmology*. 2005;112(9):1541-9.
54. Price Jr. FW, Price MO, Price FWJ, Price MO, Price Jr. FW, Price MO. Descemet's Stripping with Endothelial Keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. *J Refract Surg*. 2005;21(4):339-45.
55. Busin M, Patel AK, Scorcia V, Ponzin D. Microkeratome-assisted preparation of ultrathin grafts for Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(1):521-4.
56. Heinzlmann S, Huther S, Bohringer D, Eberwein P, Reinhard T, Maier P. Influence of donor characteristics on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2014;33(6):644-8.
57. Cirkovic A, Schlötzer-Schrehardt U, Weller JM, Kruse FE, Tourtas T. Clinical and ultrastructural characteristics of graft failure in DMEK: 1-year results after repeat

- DMEK. *Cornea*. 2015;34(1):11-7.
58. Lie JT, Birbal R, Ham L, van der Wees J, Melles GRJ. Donor tissue preparation for Descemet Membrane Endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(9):1578-83.
 59. Groeneveld-Van Beek EA, Lie JT, Van Der Wees J, Bruinsma M, Melles GRJ. Standardized «no-touch» donor tissue preparation for DALK and DMEK: Harvesting undamaged anterior and posterior transplants from the same donor cornea. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(2):145-50.
 60. Giebel AW. Update on Posterior Lamellar Keratoplasty / Descemet Membrane Transplantation (DSEK/DSAEK/FS-DSEK and DMEK): Preparing the donor. A: Annual meeting of the American Academy of Ophthalmology. Nova Orleans; 2007.
 61. Giebel AW, Price FW. Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK): the bare minimum. A: Price FW, Price MO, editors. *DSEK: All You Need to Know about Endothelial Keratoplasty*. 1a ed. Thorofare: SLACK; 2009. p. 119-48.
 62. Price MO, Giebel AW, Fairchild KM, Price FW. Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2361-8.
 63. Kruse FE, Laaser K, Cursiefen C, Heindl LM, Schlötzer-Schrehardt U, Riss S, et al. A stepwise approach to donor preparation and insertion increases safety and outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2011;30(5):580-7.
 64. Rieck PW, Engels T. Eine neue Technik zur Optimierung der Spenderpräparation bei der DMEK. *Ophthalmologie*. 2016;publicació en línia.
 65. Muraine M. My technique. # 17209D800 Muraine Punch Brochure. 2013.
 66. Galloway J, Stoeger C, Holiman J, Wilkins D. A comparison of endothelial cell loss in two methods of preparing tissue for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. A: Cornea Society/EBAA Fall Educational Symposium. Nova Orleans; 2013.
 67. Brissette A, Conlon R, Teichman JC, Yeung S, Ziai S, Baig K. Evaluation of a new technique for preparation of endothelial grafts for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2015;34(5):557-9.
 68. Zarei-Ghanavati S, Khakshoor H, Zarei-Ghanavati M. Reverse big bubble: a new technique for preparing donor tissue of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(8):1110-1.
 69. Busin M, Scorgia V, Patel AK, Salvalaio G, Ponzin D. Pneumatic dissection and storage of donor endothelial tissue for Descemet's Membrane Endothelial

- Keratoplasty: A novel technique. *Ophthalmology*. 2010;117(8):1517-20.
70. Venzano D, Pagani P, Randazzo N, Cabiddu F, Traverso CE. Descemet membrane air-bubble separation in donor corneas. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(12):2022-7.
 71. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in Anterior Lamellar Keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(3):398-403.
 72. Chaurasia S, Price MO, McKee Y, Price FW. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty combined with epithelial debridement and mitomycin-C application for Fuchs dystrophy with preoperative subepithelial fibrosis or anterior basement membrane dystrophy. *Cornea*. 2014;33(4):335-9.
 73. Salvalaio G, Parekh M, Ruzza A, Ferrari S, Camposampiero D, Ponzin D. DMEK lenticule preparation from donor corneas using a novel «SubHyS» technique followed by anterior corneal dissection. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(8):1120-5.
 74. Parekh M, Ruzza A, Salvalaio G, Ferrari S, Camposampiero D, Busin M, et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty tissue preparation from donor corneas using a standardized submerged hydro-separation method. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(2):277-85.
 75. Ruzza A, Parekh M, Salvalaio G, Ferrari S, Camposampiero D, Amoureux MC, et al. Bubble technique for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty tissue preparation in an eye bank: Air or liquid? *Acta Ophthalmol*. 2015;93(2):129-34.
 76. Szurman P, Januschowski K, Rickmann A, Damm L, Boden KT, Opitz N. Novel liquid bubble dissection technique for DMEK lenticule preparation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(9):1819-23.
 77. Tran KD, Dye PK, Odell K, Galloway J, Stoeger CG, Straiko MD, et al. Evaluation and quality assessment of prestripped , preloaded Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty grafts. *Cornea*. 2017;Publicació en línia.
 78. Park CY, Lee JK, Gore PK, Lim C-Y, Chuck RS. Keratoplasty in the United States: A 10-year review from 2005 through 2014. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2432-42.
 79. Terry MA, Straiko MD, Veldman PB, Talajic JC, Vanzyl C, Sales CS, et al. Standardized DMEK technique: reducing complications using prestripped tissue, novel glass injector, and sulfur hexafluoride (SF6) gas. *Cornea*. 2015;34(8):845-52.
 80. Marty A-S, Burillon C, Desanlis A, Damour O, Kocaba V, Auxenfans C. Validation of an endothelial roll preparation for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty by a cornea bank using «no touch» dissection technique. *Cell Tissue Bank*. 2016;17(2):225-32.
 81. Feng MT, Burkhart ZN, Price FW, Price MO. Effect of donor preparation-to-use

- times on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty outcomes. *Cornea*. 2013;32(8):1080-2.
82. Heinzlmann S, Böhringer D, Eberwein P, Reinhard T, Maier P. Graft dislocation and graft failure following Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) using pre-cut tissue: a retrospective cohort study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(1):127-33.
 83. Bachmann BO, Laaser K, Cursiefen C, Kruse FE. A method to confirm correct orientation of Descemet membrane during Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(6):922-5.
 84. Veldman PB, Dye PK, Holiman JD, Mayko ZM, Sáles CS, Straiko MD, et al. Stamping an S on DMEK donor tissue to prevent upside-down grafts: laboratory validation and detailed preparation technique description. *Cornea*. 2015;34(9):1175-8.
 85. Altafini R, Cian R, Viola P, Soldati S, ARVO. Technique to «F» mark DMEK Graft. A: ARVO Annual Meeting. Denver; 2015. p. Poster D0045.
 86. Dapena I, Moutsouris K, Droutsas K, Ham L, van Dijk K, Melles GRJ. Standardized «no-touch» technique for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(1):88-94.
 87. Dapena I. «No-touch» DMEK surgical technique. A: Melles G, Dapena I, editors. *How To Get Started With Standardized «No-Touch» Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)*. Rotterdam: Netherlands Institute for Innovative Ocular Surgery; 2014. p. 57-72.
 88. Gunther Weiss Scientific Glassblowing Co. Straiko modified Jones tube for DMEK — Weiss Scientific [Internet]. [citat 10 setembre 2016]. Recuperat de: <http://guntherweiss.com/dmek/>
 89. Geuder AG. Instrument catalogue. DMEK Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. [Internet]. [citat 10 setembre 2016]. Recuperat de: <http://www.geuder.com/dmekinstrumentset>
 90. Monnereau C, Quilendrino R, Dapena I, Liarakos VS, Alfonso JF, Arnalich-Montiel F, et al. Multicenter study of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: first case series of 18 surgeons. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(10):1192-8.
 91. Kruse FE, Schlötzer Schrehardt U, Tourtas T. Optimizing outcomes with Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(4):325-34.
 92. Tourtas T, Schlomberg J, Wessel JM, Bachmann BO, Schlotzer-Schrehardt U, Kruse FE. Graft adhesion in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

- dependent on size of removal of host's Descemet membrane. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(2):155-61.
93. Tourtas T, Weller JM, Bachman BO, Kruse FE. Larger descemetorhexis to improve graft adhesion in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty does not cause postoperative peripheral corneal edema. *Eye Contact Lens.* 2015;41(6):344-8.
 94. Jacobi C, Zhivov A, Korbmacher J, Falke K, Guthoff R, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Evidence of endothelial cell migration after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(4):537-42.
 95. Hos D, Heindl LM, Bucher F, Cursiefen C. Evidence of donor corneal endothelial cell migration from immune reactions occurring after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2014;33(4):331-4.
 96. Brockmann T, Brockmann C, Maier AK, Schroeter J, Pleyer U, Bertelmann E, et al. Clinicopathology of graft detachment after Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(7):e556-61.
 97. Güell JL, Morral M, Gris O, Elies D, Manero F. Bimanual technique for insertion and positioning of endothelium-Descemet membrane graft in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2013;32(12):1521-6.
 98. Parekh M, Ruzza A, Ferrari S, Ahmad S, Kaye S, Ponzin D, et al. Endothelium-in versus endothelium-out for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty graft preparation and implantation. *Acta Ophthalmol.* 2016;1-5.
 99. Burkhart ZN, Feng MT, Price MO, Price FW. Handheld slit beam techniques to facilitate DMEK and DALK. *Cornea.* 2013;32:722-4.
 100. Jacob S, Agarwal A, Agarwal A, Narasimhan S, Kumar DA, Sivagnanam S. Endoilluminator-assisted transcorneal illumination for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Enhanced intraoperative visualization of the graft in corneal decompensation secondary to pseudophakic bullous keratopathy. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(8):1332-6.
 101. Steven P, Le Blanc C, Velten K, Lankenau E, Krug M, Oelckers S, et al. Optimizing Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty using intraoperative optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(9):1135-42.
 102. Cirkovic A, Beck C, Weller JM, Kruse FE, Tourtas T. Anterior chamber air bubble to achieve graft attachment after DMEK: Is bigger always better? *Cornea.* 2016;35(4):482-5.
 103. Güell JL, Morral M, Gris O, Elies D, Manero F. Comparison of sulfur hexafluoride 20% versus air tamponade in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology.* 2015;122(9):1757-64.

104. Heinzelmann S, Böhringer D, Eberwein P, Reinhard T, Maier P. Outcomes of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty , Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty from a single centre study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(3):515-22.
105. Feng MT, Price MO, Miller JM, Price FW. Air reinjection and endothelial cell density in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(7):1116-21.
106. Schlögl A, Tourtas T, Kruse FE, Weller JM. Long-term clinical outcome after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2016;169:218-26.
107. Baydoun L, Tong CM, Tse WW, Chi H, Parker J, Ham L, et al. Endothelial cell density after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: 1 to 5-year follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(4):762-3.
108. Baydoun L, Ham L, Borderie V, Dapena I, Hou J, Frank LE, et al. Endothelial survival after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. Effect of surgical indication and graft adherence status. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(11):1277-85.
109. Rodríguez-Calvo-De-Mora M, Quilendrino R, Ham L, Liarakos VS, Van Dijk K, Baydoun L, et al. Clinical outcome of 500 consecutive cases undergoing Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology.* 2015;122(3):464-70.
110. Chaurasia S, Price FW, Gunderson L, Price MO. Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: Clinical results of single versus triple procedures (combined with cataract surgery). *Ophthalmology.* 2014;121(2):454-8.
111. Maier A-KB, Gundlach E, Gonnermann J, Klamann MKJ, Eulufi C, Jousen AM, et al. Intraocular pressure elevation and post-DMEK glaucoma following Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(12):1947-54.
112. Stanzel TP, Ersoy L, Sansanayudh W, Felsch M, Dietlein T, Bachmann B, et al. Immediate postoperative intraocular pressure changes after anterior chamber air fill in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2016;35(1):14-9.
113. Botsford B, Vedana G, Cope L, Yiu SC, Jun AS. Comparison of 20% sulfur hexafluoride with air for intraocular tamponade in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK). *Arq Bras Oftalmol.* 2016;79(5):299-302.
114. Werner L, Wilbanks G, Nieuwendaal CP, Dhital A, Waite A, Schmidinger G, et al. Localized opacification of hydrophilic acrylic intraocular lenses after procedures using intracameral injection of air or gas. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(1):199-207.

115. MacLean KD, Apel A, Wilson J, Werner L. Calcification of hydrophilic acrylic intraocular lenses associated with intracameral air injection following DMEK. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(6):1310-4.
116. Heinzlmann S, Maier P, Bohringer D, Huther S, Eberwein P, Reinhard T. Cystoid macular oedema following Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(1):98-102.
117. Dapena I, Ham L, Droustas K, Van Dijk K, Moutsouris K, Melles GRJ. Learning curve in Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: First series of 135 consecutive cases. *Ophthalmology.* 2011;118(11):2147-54.
118. van Dijk K, Ham L, Tse WHW, Liarakos VS, Quilendrino R, Yeh R-Y, et al. Near complete visual recovery and refractive stability in modern corneal transplantation: Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK). *Cont Lens Anterior eye.* 2013;36(1):13-21.
119. Flanary WE, Vislisis JM, Wagoner MD, Raecker ME, Aldrich BT, Zimmerman MB, et al. Incidence of cystoid macular edema after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty as a staged and solitary procedure. *Cornea.* 2016;35(8):1040-4.
120. Hoerster R, Stanzel TP, Bachmann BO, Siebelmann S, Felsch M, Cursiefen C. Intensified topical steroids as prophylaxis for macular edema after Posterior Lamellar Keratoplasty combined with cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 2016;163:174-179.e2.
121. Yoeruek E, Hofmann J, Bartz-Schmidt KU. Histological and ultrastructural findings of corneal tissue after failed Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(3):213-6.
122. Anshu A, Price MO, Price FW. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology.* 2012;119(3):536-40.
123. Monnereau C, Bruinsma M, Ham L, Baydoun L, Oellerich S, Melles GRJ. Endothelial cell changes as an indicator for upcoming allograft rejection following Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(3):485-95.
124. Hui S, Yi L. Comparison of two optical biometers in intraocular lens power calculation. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(9):931-4.
125. Busin M, Leon P, Scorcio V, Ponzin D. Contact lens-assisted pull-through technique for delivery of tri-folded (endothelium in) DMEK grafts minimizes surgical time and cell loss. *Ophthalmology.* 2016;123(3):476-83.
126. Gerber-Hollbach N, Parker J, Baydoun L, Liarakos VS, Ham L, Dapena I, et al.

- Preliminary outcome of hemi-Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(11):1564-8.
127. Schaub F, Enders P, Zachewicz J, Heindl LM, Stanzel TP, Cursiefen C, et al. Impact of donor age on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) outcome: Evaluation of donors aged 17 – 55 years. *Am J Ophthalmol.* 2016;170:119-27.
 128. Maier AKB, Gundlach E, Schroeter J, Klamann MKJ, Gonnermann J, Riechardt AI, et al. Influence of the difficulty of graft unfolding and attachment on the outcome in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(6):895-900.
 129. Schaub F, Enders P, Snijders K, Schrittenlocher S, Siebelmann S, Heindl LM, et al. One-year outcome after Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) comparing sulfur hexafluoride (SF6) 20% versus 100% air for anterior chamber tamponade. *Br J Ophthalmol.* 2016;Publicació en línia.
 130. Trese MGJ, Sugar A, Mian SI. Corneal complications of intraocular surgery. A: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea.* 4a ed. Elsevier; 2017. p. 1120-34.
 131. Lavy I, Verdijk RM, Bruinsma M, Sleddens HF, Oellerich S, Binder PS, et al. Sex chromosome analysis of postmortem corneal endothelium after sex-mismatch Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2017;36(1):11-6.
 132. Regis-Pacheco LF, Binder PS. What happens to the corneal transplant endothelium after Penetrating Keratoplasty? *Cornea.* 2014;33(6):587-96.
 133. Sáles CS, Terry MA, Veldman PB, Mayko ZM, Straiko MD. Relationship between tissue unscrolling time and endothelial cell loss. *Cornea.* 2016;35(4):471-6.
 134. Röck D, Bartz-schmidt KU, Röck T, Yoeruek E. Air bubble-induced high intraocular pressure after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2016;35(8):1035-9.
 135. Pedemonte-Sarrias E, Sassot Cladera I, Ribas Martínez J, Barbany Rodríguez M, Salvador Playà T. Incidencia de edema macular quístico en DSAEK combinada con cirugía de catarata, comparada con DSAEK aislada. A: 28 Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Ocular Implanto-Refractiva. Barcelona; 2013.
 136. Noohi P, Abdekhodaie M, Cheng Y. Computational modeling of intraocular gas dynamics. *Phys Biol.* 2015;12(6):1-9.
 137. Schlötzer-Schrehardt U, Bachmann BO, Laaser K, Cursiefen C, Kruse FE. Characterization of the cleavage plane in Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology.* 2011;118(10):1950-7.

9. ANNEX 1: Full d'Informació i Consentiment Informat

FULL D'INFORMACIÓ AL PACIENT

Estudi: Tècnica i resultats en Queratoplàstia Endotelial. Comparació de dues tècniques per a la dissecció i implantació de l'empelt en Queratoplàstia Endotelial de la Membrana de Descemet (DMEK)

El mal funcionament de les cèl·lules de l'endoteli corneal provoca que la còrnia perdi la seva transparència natural i es perdi visió. Aquestes cèl·lules malaltes es poden reemplaçar per la membrana de Descemet i l'endoteli d'un donant sa mitjançant un trasplantament quirúrgic, la tècnica de DMEK. Aquesta tècnica es va usar per primera vegada en l'any 2006, i des de llavors ha demostrat la seva eficàcia i seguretat.

Des d'aleshores han sorgit algunes variacions de la tècnica que han demostrat ser eficaces. Ens proposem comparar directament els resultats i les complicacions de les dues tècniques usades habitualment en dos centres de referència en trasplantament endotelial.

Per aquest motiu se'l convida a participi en l'estudi. Les dues variants tècniques han demostrat prèviament la seva eficàcia per separat i els cirurgians que l'operaran les dominen. Al llarg de l'estudi es recolliran dades de la funció visual que formen part del seguiment habitual d'aquesta cirurgia i en cap cas suposen un perill per a la seva persona, l'ull o la visió. Les proves principals són les següents: Tonometria d'Aplanament, Tomografia de Coherència Òptica, Microscopia especular i Ecobiometria Òptica. Després de les proves, podrà tornar a casa sense necessitat d'ajuda especial. Tot i això, en alguns casos pot caldre dilatar la pupil·la.

La informació obtinguda es guardarà en el seu centre de referència durant 10 anys.

PARTICIPACIÓ:

La seva participació en l'estudi és completament voluntària, pot rebutjar-la o suspendre-la en qualsevol moment. Si decideix participar en l'estudi, el/la Dr/a. _____ l'ajudarà a aclarir els seus dubtes i li donarà el suport i la informació que necessiti.

INTERRUPCIÓ DE L'ESTUDI:

Pot retirar la seva participació de l'estudi en qualsevol moment sense que es vegi interferit el seu tractament.

La seva signatura en el document adjunt indica que està d'acord a participar. Rebrà una còpia d'aquesta informació i una fulla del consentiment signat.

CONFIDENCIALITAT:

Tota la informació obtinguda en aquest estudi serà confidencial. Si els resultats s'utilitzen per a publicacions en revistes, congressos o per al seu ús educatiu, la seva identitat no serà revelada. Les autoritats sanitàries poden inspeccionar els arxius com part de la vigilància de l'estudi. La informació també pot ser mantinguda i processada en un ordinador.

SIGNATURES

Per a participar en l'estudi, vostè o el seu representant han de signar i datar la pàgina de signatures.

COMPLIMENT DE LA LEGISLACIÓ VIGENT:

Per tot això, la persona signant, en qualitat d'investigador/a responsable d'aquest projecte, declara:

- Que es compleixen els requisits mínims enumerats en l'Article 58.
- Que tot l'exposat està en concordança amb LLEI 14/2007, de 3 de Julio, d'Investigació biomèdica i en general amb tota la legislació aplicable.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Estudio: Técnica y resultados en Queratoplastia Endotelial. Comparación de dos técnicas para la disección e implante del injerto en Queratoplastia Endotelial de la Membrana de Descemet (DMEK)

El mal funcionamiento de las células del endotelio corneal provoca que la córnea pierda su transparencia natural y se pierda visión. Estas células enfermas se pueden reemplazar por la membrana de Descemet y el endotelio de un donante sano mediante un trasplante quirúrgico, la técnica de DMEK. Esta técnica se usó por primera vez en el año 2008, y desde entonces ha demostrado su eficacia y seguridad.

Desde entonces han surgido algunas variaciones de la técnica, pero ha habido pocos estudios que las hayan comparado directamente entre ellas. Nos proponemos comparar los resultados y las complicaciones de las dos técnicas usadas habitualmente en dos centros de referencia en trasplantes endoteliales: el Hospital Universitari MútuaTerrassa (HUMT) de Terrassa y el Instituto de Microcirugía Ocular (IMO) de Barcelona.

Por este motivo se le invita a participe en el estudio que se realizará bajo la supervisión del investigador principal Eduard Pedemonte en el HUMT y del Dr. Óscar Gris en el IMO. Las dos variantes técnicas han demostrado previamente su eficacia por separado y los cirujanos que le operarán las dominan.

La información obtenida se guardará en la Fundació de Docència i Recerca MútuaTerrassa durante 10 años.

PARTICIPACIÓN:

Su participación en el estudio es completamente voluntaria, puede rechazarla o suspenderla en cualquier momento. Si decide participar en el estudio, el/la Dr/a. _____ le ayudará a aclarar sus dudas y le dará el soporte y la información que necesite.

INTERRUPCIÓN DEL ESTUDIO:

Usted puede retirar su participación del estudio en cualquier momento sin que se vea interferido su cuidado.

Su firma en el documento adjunto indica que está de acuerdo en participar. Usted recibirá una copia de esta información y una hoja del consentimiento firmado.

CONFIDENCIALIDAD:

Toda información obtenida en este estudio será confidencial. Si los resultados se utilizan para publicaciones en revistas, congresos o para su uso educacional, su identidad no será revelada. Las autoridades sanitarias pueden inspeccionar los archivos como parte de la vigilancia del estudio. La información también puede ser mantenida y procesada en un ordenador.

FIRMAS

Para participar en el estudio, usted o su representante deben firmar y fechar la página de firmas.

CUMPLIMIENTO DE LA LEGISLACIÓN VIGENTE:

Por todo ello, la persona firmante, en calidad de investigador/a responsable de este proyecto, declara:

- Que se cumplen los requisitos mínimos enumerados en el Artículo 58.
- Que todo lo expuesto está en concordancia con LEY 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación biomédica y en general con toda la legislación aplicable.

CONSENTIMENT INFORMAT DEL PACIENT PER ESCRIT:

Estudi: Tècnica i resultats en Queratoplàstia Endotelial. Comparació de dues tècniques per a la dissecció i implantació de l'empelt en Queratoplàstia Endotelial de la Membrana de Descemet (DMEK)

Jo, (nom i cognoms): _____

He llegit el full d'informació que se m'ha lliurat.

He pogut fer preguntes sobre l'estudi.

He rebut suficient informació sobre l'estudi.

He parlat amb (nom de l'investigador) _____

Comprendc que la meva participació és voluntària.

Comprendc que puc retirar-me de l'estudi:

- quan vulgui
- sense haver de donar explicacions
- sense que això repercuteixi en les meves cures mèdiques i d'infermeria.

Presto lliurement la meva conformitat per a participar en l'estudi.

DATA I SIGNATURA DEL PARTICIPANT

-- NOTA: la data ha de ser escrita pel propi pacient --

DATA I SIGNATURA DE L'INVESTIGADOR

Inicials del pacient _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO:

Estudio: Técnica y resultados en Queratoplastia Endotelial. Comparación de dos técnicas para la disección e implante del injerto en Queratoplastia Endotelial de la Membrana de Descemet (DMEK).

Yo, (nombre y apellidos): _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador) _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- cuando quiera

- sin tener que dar explicaciones

- sin que esto repercuta en mis cuidados médicos y de enfermería.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FECHA Y FIRMA DEL PARTICIPANTE

-- NOTA: la fecha debe ser escrita por el propio paciente --

FECHA Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

Iniciales del paciente _____

**10. ANNEX 2: Aprovació del Comitè Ètic d'Investigacions
Clíniques**

INVESTIGATIONAL RESEARCH BOARD NOTIFICATION

Dr Ramón Pla
Investigational Research Board President
HOSPITAL UNIVERSITARI MÚTUA TERRASSA

CERTIFIES THAT:

This committee has evaluated the study named "Técnica y resultados en Queratoplastia Endotelial. Comparación de dos técnicas para la disección e implante del injerto en Queratoplastia Endotelial de la Membrana de Descemet (DMEK)"

The necessary requirements regarding protocol idoneity with the study objectives are fully achieved. Risks and inconveniences for the subject have been found fully justified.

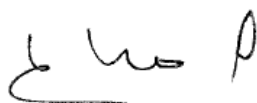
Investigator capabilities and available resources are appropriated to perform the study.

Procedure in order to obtain informed consent and economic compensation for the subjects in case of injuries derived from study participation are suitable.

Economic compensations do not show interference with ethic postulates.

This board accepts this study to be performed at HOSPITAL UNIVERSITARI MÚTUA TERRASSA by **Dr. Eduard Pedemonte Sarrias** as principal investigator.

Terrassa, 27th May 2015.



Dr. Ramón Pla
IRB President

11. ANNEX 3: Acrònims, sigles i abreviatures

12(R)HETE	Àcid 12(R)-hydroxy-5, 8, 10, 14 eicosatetraenoic
ANOVA	Anàlisi de la variància
ARD	Arxiu de recollida de dades
ATPasa	Enzim catalitzador de l'adenosina trifosfat
AV	Agudeses Visual
BSS	Sèrum salí balancejat
CA	Cambra anterior
DALK	Queratoplàstia Lamel·lar Anterior Profunda
DCE	Densitat de cèl·lules endotelials
DE	Desviació estàndard
DEF	Distròfia endotelial de Fuchs.
DLEK	Queratoplàstia Endotelial Lamel·lar Profunda
DMAE	Degeneració Macular Associada a l'Edat
DMEK	Queratoplàstia Endotelial de la Membrana de Descemet
DSEK	Queratoplàstia Endotelial amb Arrencament de la Descemet
DSAEK	Queratoplàstia Endotelial Automatitzada amb Arrencament de la Descemet
EMQ	Edema macular quístic
et al.	i d'altres
Excímer	<i>excited dimer</i>
Faco	Facoemulsificació
HTO	Hipertensió ocular
HUMT	Hospital Universitari MútuaTerrassa
IC	Interval de confiança
IMO	Institut de Microcirurgia Ocular
IntraOP	Intraoperatori
IP	Iridotomia/iridectomia perifèrica
LASIK	Queratomileusi In-Situ Assistida per Làser
LIO	Lent intraocular
logMAR	Logaritme decimal de l'angle de mínima resolució
MD	Membrana de Descemet. A l'apartat 2.6, emprat per referir-se a la membrana de Descemet juntament amb l'endoteli durant la dissecció de l'empelt.
min	minuts
Nd:YAG	Granat d'itri i alumini dopat amb neodimi
OBVCR	Obstrucció de Branca de la Vena central de la Retina

OCT	Tomografia de Coherència Òptica
OR	<i>Odds Ratio</i>
PEX	Síndrome pseudoexfoliativa
pH	Potencial d'hidrogen
PIO	Pressió intraocular
PLK	Queratoplàstia Lamel·lar Posterior
QP	Queratoplàstia Penetrant
RIQ	Rang interquartílic
SCUBA	<i>Submerged Cornea Using Backgrounds Away</i> . Tècnica descrita a l'apartat 2.6.2.
SF ₆	Hexafluorur de sofre
TASS	Síndrome tòxica del segment anterior
Triple-DMEK	DMEK concomitant amb facoemulsificació
UBM	Biomicroscòpia ultrasònica
Ultra-thinDSAEK	Queratoplàstia Endotelial Automatitzada amb Arrencament de la Descemet ultra fina

