

# TRATAMIENTO ACTUALIZADO DE LA DISFUNCIÓN DE CÉLULAS DE MUCINA

Sección de Cornea:

Dra. Blanca García Sandoval

Dra. Mayte Ariño

Dr. Nicolás Alejandro

Dr. Javier San Román

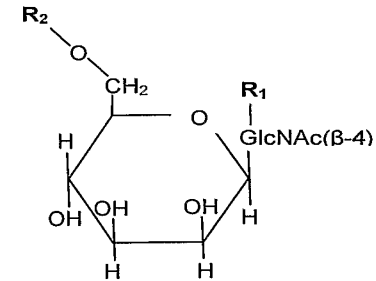
Dra. Alicia Garde

Dr. Iñigo Jiménez-Alfaro



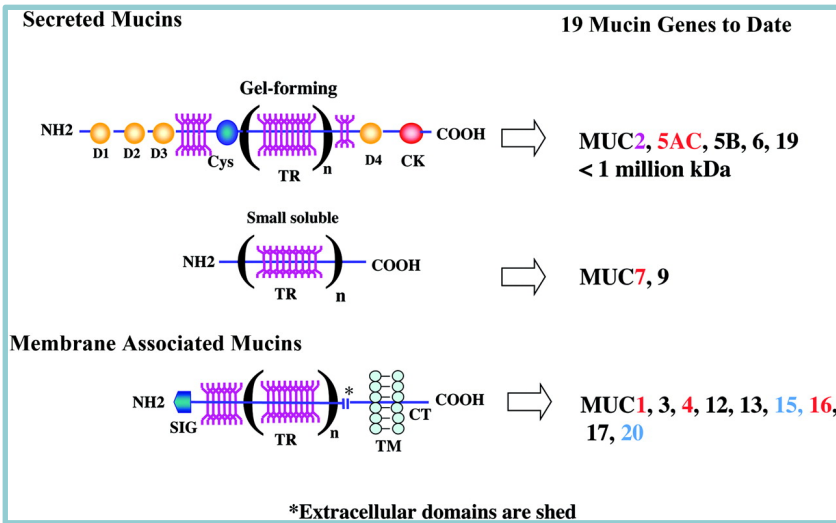
15-Dic-2017 Reunión anual  
Sociedad Oftalmológica  
de Madrid

# MUCINAS

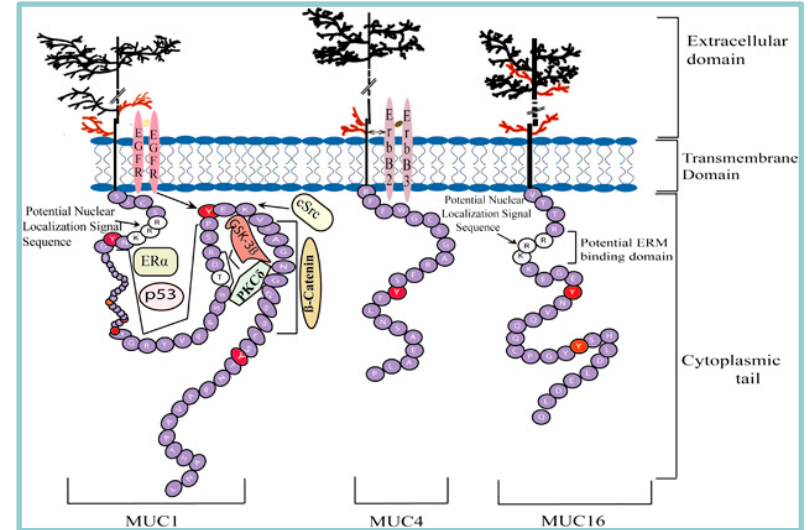


- Glucoproteínas de alto peso molecular producidas por células de epitelios.
- Existen al menos **20 genes** humanos responsables de la codificación de mucinas
  - MUC1, MUC2, MUC3A, MUC3B, MUC4, **MUC5AC**, MUC5B, MUC6, MUC7, MUC8, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17, MUC19, MUC20.....
- Tipos de mucinas:
- **Secretadas** (en la superficie de las mucosas formando parte de fluidos biológicos)
  - **Mucinas secretadas grandes, formadoras de geles:**
    - MUC2, **MUC5AC**, MUC5B, MUC6 and MUC19
  - **Mucinas secretadas pequeñas, solubles** o no formadoras de geles
    - MUC7, MUC8 and MUC9,
- **Mucinas Transmembrana o mucinas asociadas a membranas** Unidas a la *membrana plasmática* *Glicocalix*
  - MUC1, MUC4, MUC16 .... (10)

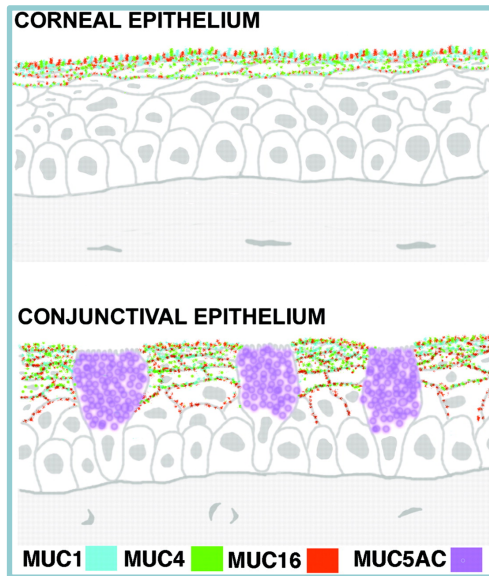
# TIPOS DE MUCINAS



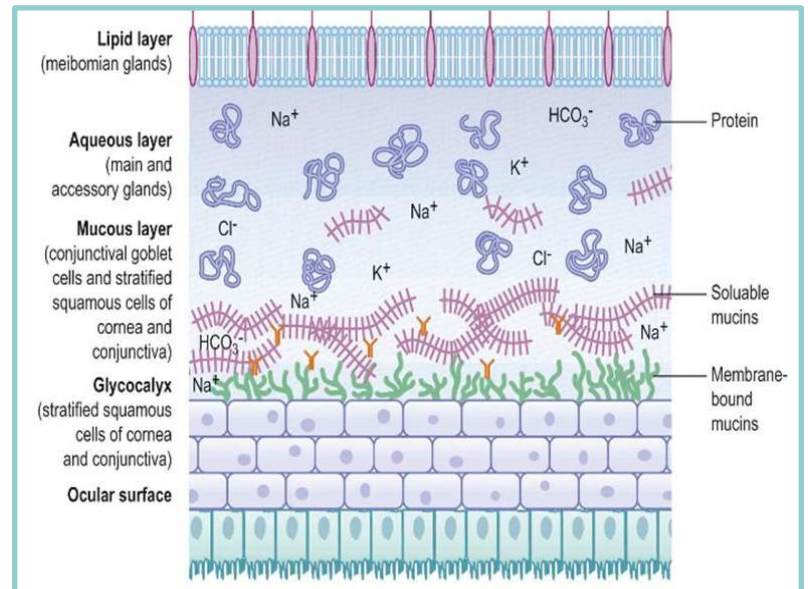
# MUCINAS ASOCIADAS A MEMBRANAS



# EPITELIOS SUPERFICIE OCULAR

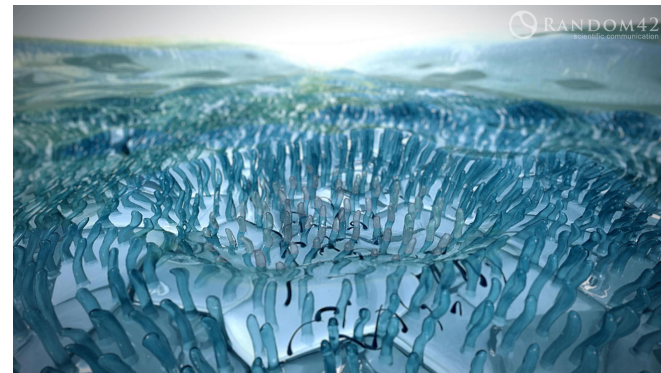
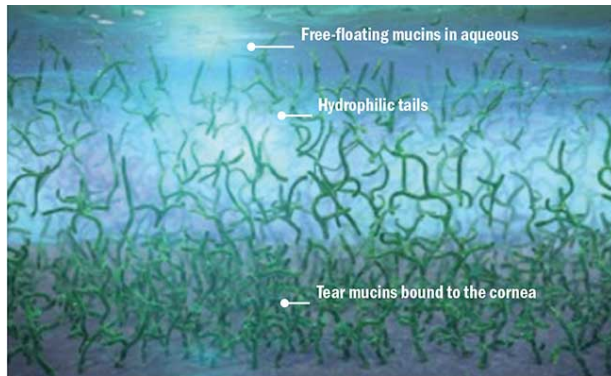


# CAPAS PELICULA LAGRIMAL



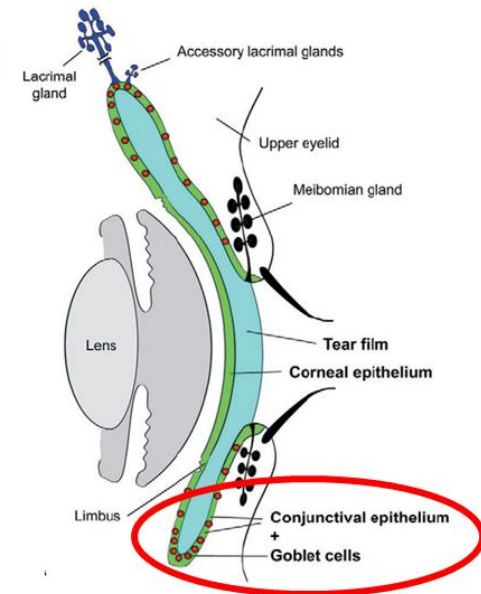
# Funciones de las mucinas en la superficie ocular

- Funciones de las mucinas formadoras de geles:
  - **Barreras físicas** (facilita cobertura de la superficie ocular)
  - **Estabilización** de la película lagrimal
  - **Lubricación e hidratación** (capacidad de retener agua)
  - **Protección**, atrapando organismos patógenos, alérgenos y residuos para que no se unan a las células dañándolas y facilitando el lavado de la mucosa.

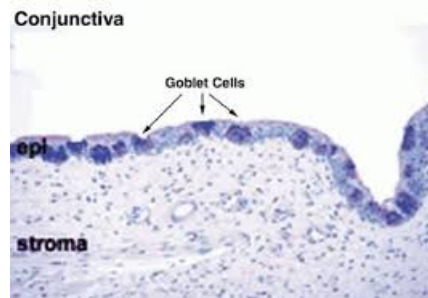


# CELULAS CALICIFORMES

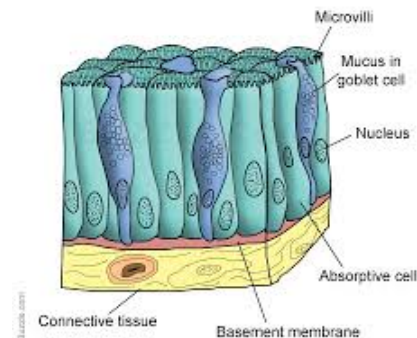
- La fuente de mucinas formadoras de geles son las **células caliciformes** de la conjuntiva
- Células glandulares ó glándulas exocrinas unicelulares
- La abundancia de MUC5AC presente en la superficie ocular está determinada por el *número* de células caliciformes y la *estimulación de la secreción* de estas células.



**Goblet Cell Density in Ocular Surface Disease. A Better Indicator Than Tear Mucin** Shigeru Kinoshita, MD; Timothy C. Kiorpes, PhD; Judith Friend, MA; et al Richard A. Thoft, MD Arch Ophthalmol. 1983;101(8):1284-1287

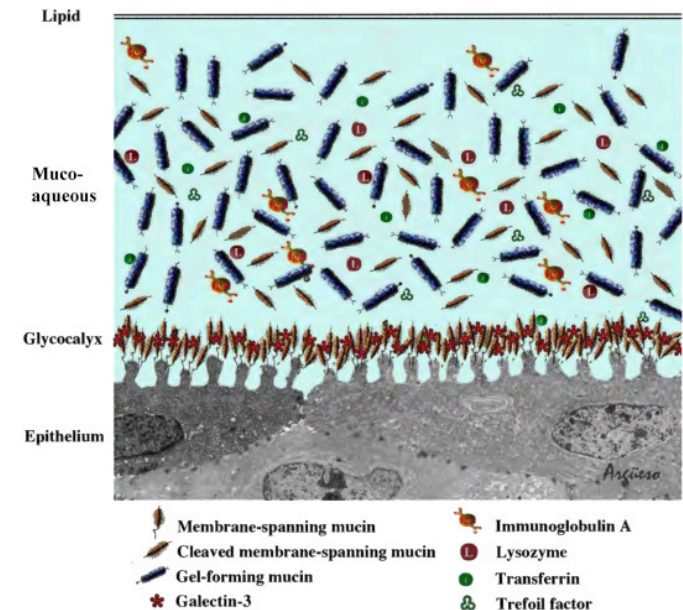
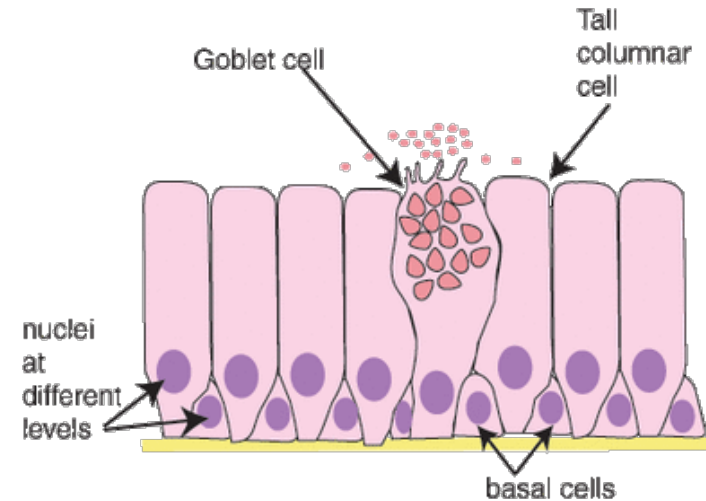


Non-ciliated Simple Columnar Epithelium



# Secreción de mucina y Capa de mucina

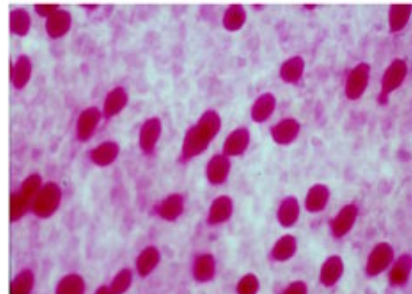
- Bajo estímulo, la proteína MARCKS (*myristylated alanine-rich C kinasa substrate*) coordina la secreción de mucina a partir de las vesículas.
- Resultado: Moco, viscoelástico de moléculas de mucina combinadas con otras secreciones
- *Capa de mucina*; gel rico en hidratos de carbono, en contacto con el epitelio y con **disolución progresiva** en la parte acuosa.



# Ojo seco por déficit de mucina

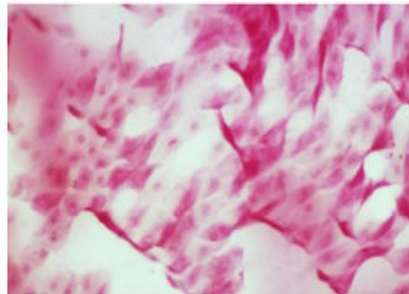
- Ojo seco **Hiposecretor**: Deficiencia acuosa o mucinosa
- Hiposecreción de mucina por **déficit de células caliciformes**; **Enfermedades** que conllevan **deficiencia de la capa acuosa de la lágrima** y/o enfermedades **inflamatorias** de la superficie ocular
- Niveles de **MUC5AC disminuidos**
- Disminución del número total de células Caliciformes así como c. Caliciformes vacías en la **citología de impresión**

Pacientes sin alteraciones



Citología clase 0: Normal  
Células caliciformes presentes  
Células epiteliales normales

Paciente con OJO SECO



Citología clase 3:  
Ausencia de Células caliciformes  
Células epiteliales con metaplasia

# Enfermedades oculares asociadas a déficit de c. Caliciformes

**Table 2.1.** Ocular surface disease associated with goblet cell deficiency.

*Malnutrition*

Vitamin A deficiency

*Oculocutaneous disease*

Cicatricial pemphigoid

Bullous pemphigoid

Linear IgA disease

Dermatitis herpetiformis (Duhring)

Epidermolysis bullosa acquisita

Stevens–Johnson syndrome (Erythema multiforme majus)

Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome)

Porphyria cutanea tarda

Erythroderma ichthyosiform congenita

Hydroa vacciniforme

Atopic keratoconjunctivitis

Acne rosacea

*Drugs (pseudopemphigoid)*

*Miscellaneous conjunctival inflammations*

Sjögren's syndrome

Systemic sclerosis (Scleroderma)

Graft-versus-host disease

Inflammatory bowel disease

Reiter's syndrome

*Infectious conjunctivitis*

Viral conjunctivitis (any cause of viral membranous conjunctivitis)

Adenovirus

Herpes simplex

Varicella zoster

Bacterial conjunctivitis (any cause of bacterial membranous conjunctivitis)

*Borrelia burgdorferi*

*Corynebacterium diphtheriae*

Beta-hemolytic streptococcus

Staphylococcus

*Treponema pallidum* (acquired and congenital syphilis)

Chlamydial conjunctivitis

*Chlamydia trachomatis* (trachoma)

*Chemical-physical factors*

Acid burn

Alkali burn

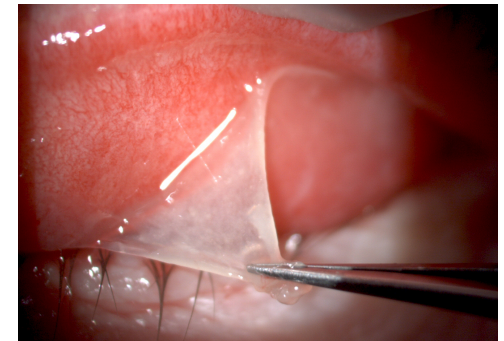
Thermal burn

Ionizing irradiation

Trauma



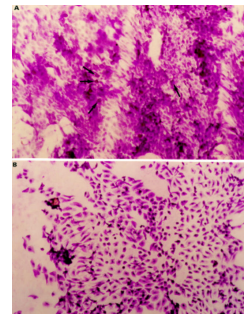
Penfigoide



Conj. Adenovirica



Quemadura química



S. Down



El diagnóstico condiciona de manera importante el manejo y el tratamiento.

Entre el 30-70% de los pacientes con DED combinan ojo seco evaporativo y ojo seco hiposecretor según criterios clínicos.

## **TRATAMIENTO**

### **DISFUNCIÓN DE CÉLULAS DE MUCINA**

# DEWS II Manejo y tratamiento Nov 2017

## 2. TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA LAGRIMAL

### 2.1 Sustitutos Lagrimales

- 2.1.1 **Lágrimas artificiales**

- 2.1.1.1 **Agua**

- » 2.1.1.1.1 **Agentes Viscosantes**

- Carboximetil celulosa (CMC)
- Hydroxypropil metilcelulosa (HPMC)
- Acido Hialurónico (HA)
- Combinacion de CMC+HA
- Hydroxypropyl-guar (HP-guar)
- Combinación de HA+HP-guar
- Hydroxypropyl celulosa

- » 2.1.1.1.2 **Agentes Osmóticos**

- » 2.1.1.1.3 **Osmoprotectores**

- L-carnitina
- Betaina
- Erythritol
- Trehalosa

- » 2.1.1.1.4 **Antioxidantes**

- Acetylcisteina
- Vitamina A
- Quercetin
- Epigallocatechin..
- Visomitin
- Selenoprotein P

- » 2.1.1.1.5 **Conservantes**

- Cloruro de Benzalconio
- Conservantes oxidativos:
  - Clorito sodico (Purite)
  - Perborto se sodio (Gen Agua)
  - Polyquarternium (Polyquad)

- » 2.1.1.1.6 **Agentes inactivos**

- Buffers
  - Citrato
  - Fostato
  - Borato
- Excipientes
  - Ionico y no ionicos
  - Macrogolglycerol ...

- **Electrolitos**

- Na, k, Cl , Mg y Ca
- Sales . Pe Bicarbonato sódico

- 2.1.1.2 **Lípidoss**

- Fosfolipidos
- Acidos grasos saturaso e insaturados
- Trigliceridos y otro

- 2.1.2 **Sustitutos Biológicos**

- Suero Autólogo
- Suero Alogénico adulto
- Suero de Cordón umbilical

- 2.1.3 **Otros agentes**

- Mucolíticos
  - » Ambroxol
  - » Bromexina
  - » Acetylcisteina
- Antagonistas de receptores TRPV1. SYL 1001\_

### 2.2. Procedimientos para conservar lágrimas

- 2.2.1 Oclusión Puntos lagrimales
- 2.2.2 Cámaras húmedas y humidificadores

### 2.3 Estimulación de lágrimas

- 2.3.1. **Secretagogos tópicos**

- **Secretagogos de Agua**

- » Diquafosol tetrasodium
- » Lacritin

- **Secretagogos de Mucina**

- » Diquafosol
- » Rebamipide
- » Galectin-3çMycofenolato mofetil (MMF)
- » Eupatilin
- » Factores Trefoil
- » NGF

- 2.3.2. Estimulacionn de Lipidos

- » IGF-1 , androgenos, testosterona

- 2.3.3. Secretagos orales

- Pilocarpina
- Cavimelina

- 2.3.4. **Estimuladores nasales**

# DEWS II Manejo y tratamiento Nov 2017

## 3. TRATAMIENTO DE LAS ANOMALIAS PALPEBRALES

### 3.1 Blefaritis anterior

#### 3.1.1 Higiene palpebral

Sobrecolonización de Bacterias

Infección por Demodex

Aceite del árbol de Te

Ivermectina

### 3.2. Disfunción de Glandulas de Meibomio

#### 3.2.1. Lubricantes oculares

#### 3.2.2 Compresas calientes

Blephasteam

MGDRx Eye Bag

EyeGiene mask

Dispositivo de compresión infrarroja

#### 3.2.3 Tratamientos físicos

Expresión forzada

Lipiflow

Luz Intensa Pulsada (IPL)

Sondaje intraductal

Desbridamiento

### 3.3 Anomalías del párpado y exposición ocular

#### 3.3.1. Tto exposición corneal

#### 3.3.2 Entropion y ectropion

#### 3.3.3. Lentes de contacto

LC Terapéuticas

LC rígidas gas-permeables esclerales

## 4. TERAPIA ANTIINFLAMATORIA

### 4.1. **Corticoides tópicos**

Esteroides pretratamiento

Loteprednol

Esteroides sin conservantes

Esteroides sexuales (andrógenos, estrógenos..)

### 4.2 **Inmunomoduladores no Glucocorticoideos**

#### 4.2.1 Ciclosporina A

#### 4.2.2. Tacrolimus

#### 4.2.3. AINES

#### 4.2.4. Biológicos

Lubricin (Proteoglicano-4)

RH-NGF y Tavilermida (MIM-D3)

TSG-6

IL-Ra

TNF-alfa

IL-17

#### 4.2.5 Neuropeptidos

### 4.3. **Antagonista LFA-1**

Lifitegrast

### 4.4 Modulación inflamatoria con antibióticos sistémicos y tópicos

Tetraciclina

### 4.5 Terapia con Macrólidos

Azytromicina

## 5. ABORDAJE QUIRURGICO

# LAGRIMAS ARTIFICIALES

(AGUA)

## AGENTES VISCOSANTES

- Aumento de la densidad de las c. Caliciformes
- Las lagrimas que contienen **Carboximetil celulosa + Acido Hialurónico (CMC + HA)** aumentan mas la densidad de células caliciformes que las lágrimas de CMC o HA por separado (43)

## AGENTES OSMÓTICOS

- Las lagrimas hiposomolares pueden revertir la pérdida de c. caliciformes (58-60)

## OSMOPROTECTORES

- Carnitina, Eritritol, Threalosa
- Aumentan el nº de c. Caliciformes

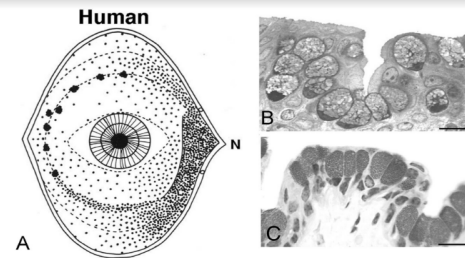


Fig. 1. Goblet cell distribution on the human ocular surface (A, after [Kessing, 1968](#)) and histologic appearance of goblet cells in (B) human and (C) mouse conjunctival epithelium. Note that the goblet cells in humans can appear singly in regions of sparse density and that they can also occur in clusters in the forniceal region as shown in A. Such a cluster is present in the section of human conjunctiva in B. In mice (C), clusters are present throughout the conjunctiva. Bars, B = 10  $\mu$ m, C = 20  $\mu$ m.

# LAGRIMAS ARTIFICIALES

## CONSERVANTES

- El sistema BAK (**Cloruro de benzalconio**) causa pérdida de células caliciformes

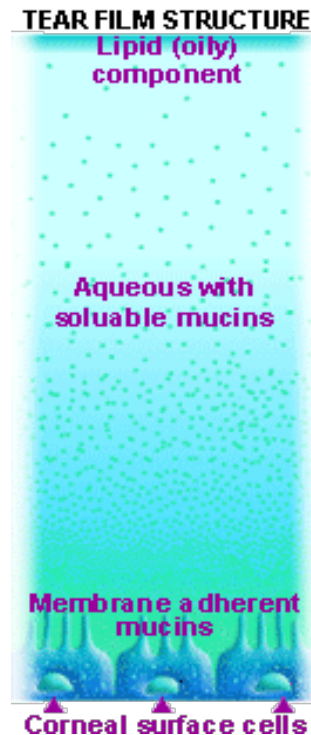
## ELECTROLITOS

- Una lágrima formulada en base a los electrolitos (**Na, K, Cl, Mg, Ca**) ha demostrado aumentar la densidad de c. Caliciformes en conejos (58,59)
- La adición de **bicarbonato** produce recuperación de la función de barrera del epitelio y mantiene la capa de mucina después de la exposición BAK (137)

# LAGRIMAS ARTIFICIALES

(LIPIDOS)

- Cuando se instila una gota de lagrimas de una nanoemulsión catiónica, interaccionan la nanopartícula positiva y la carga negativa de la superficie de mucina, y esto se traduce en un mayor tiempo de retención. 145
- Esta interacción puede verse alterada por proteínas catiónicas de la lagrima con Lysocyma



# SUSTITUTOS BIOLÓGICOS

## SUERO AUTÓLOGO

Funciones:

- Cicatrización Epitelial: Fibronectina, Albumina, EGF, NGF
- Inflamación: Inhibición liberación de citoquinas
- Neurotrófica
- *Aumento C. Caliciformes y mucina*

Mejoría: 60% en 10 d 79% en 2 m

- BUT
- Tinción con fluoresceína
- *Citología.*
- NO mejora Schirmer

Recurrencias al interrumpir el tto:

- Mas frecuentes ej ojo seco crónico



# SUSTITUTOS BIOLÓGICOS

- **SUERO ALOGÉNICO**

- Alternativa en niños, enf sistémicas inflamatorias, anemia crónica, enf injerto vs huésped

- **SUERO DE CORDÓN UMBILICAL**

- Mayor concentración en factores: EGF, NGF, TGF-B (transforming factor)
- *Mejor que el suero autólogo en aumentar la densidad de cels caliciformes*

- **PREPARADOS PLAQUETAS**

- Mayor contenido en *factores de crecimiento* y por tanto **mayor proliferación**, pero el **suero proporciona mejor migración y diferenciación** por tener mas fibronectina y vitaminas





# SECRETAGOGOS TÓPICOS

## SECRETAGOGOS DE AGUA

### – DIQUAFOSOL TETRASODIUM 3% (Diquas<sup>®</sup>)

- Solución agonista del receptor purinérgico P2Y2 que estimula la secreción de agua y mucina de las células epiteliales conjuntivales y de las c. Caliciformes, produciendo **mejoría en la estabilidad de la película lagrimal** (14, 318, 319). Mejora fluo, BUT y Schirmer
- Al 2% en USA no resultados concluyentes. No aprobado por FDA, si en Japón



Diquafosol (Japón)

# SECRETAGOGOS TOPICOS

## SECRETAGOGOS DE MUCINA



Rebamipide (Japón)

- **DIQUAFOSOL**
- **REBAMIPIDE.**
  - Promueve la producción de glicoproteínas parecidas a la mucina en las células epiteliales corneales aumentando MUC1, MUC4 y MUC16 a través de señales involucradas en la activación del receptor de EGF (Epidermal Growth Factor). Aprobado en Japón, no por la FDA.
- **GALECTIN-3**
  - Familia de las Lecitinas
  - Los pacientes con DED tienen aumento de galectin-3-protein y se asocia con daño epitelial
  - El dipéptido JBP485 estimula la producción de Galectina 3 y esto promueve la expresión y secreción de la mucina formadora de gel MUC5AC en el epitelio conjuntival del conejo
  - JBP485 (dipéptido también ha demostrado elevación de la expresión de mucina de unión de membrana MUC1/4/16 en conejos
  - Aumenta la secreción igual de mucina y lagrime acuosa en modelos animales
- **MYCOFENOLATO MOFETIL (MMF)**
  - Inhibidor de Linfocitos
  - A baja concentración promueve la proliferación de c. Caliciforme y aumenta la producción de MUC5AC in vitro. Faltan estudios.
- **EUPATILIN**
  - Efecto potente en inducir secreción de mucina por las c. Caliciformes in vivo e in vitro
- **FACTORES TREFOIL**
  - Son productos de secreción de las cels secretoras de mucina
- **NGF**
  - Regula el crecimiento, proliferación y mantenimiento de algunas neuronas. Se ha demostrado que estimula la diferenciación del epitelial conjuntival y la producción de mucina

# NEUROESTIMULACION NASAL

- True Tear<sup>®</sup> Intranasal Tear Neurostimulator.
- Aprobado FDA . Allergan
- Parece que también afecta positivamente a las c. caliciformes



## Tratamiento de las anomalías palpebrales

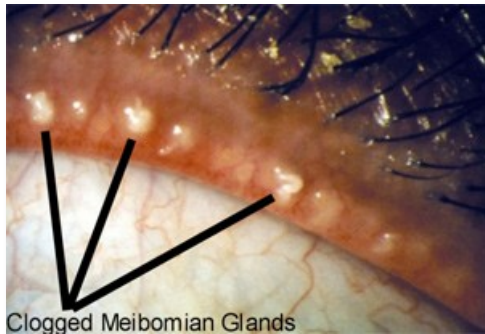
# Higiene párpados

## LAVADO PÁRPADOS

- El **champú de bebé** se ha asociado a una reducción de los niveles de MUC5AC de la superficie ocular sugiriendo que tenga un efecto adverso sobre c. caliciformes (388)

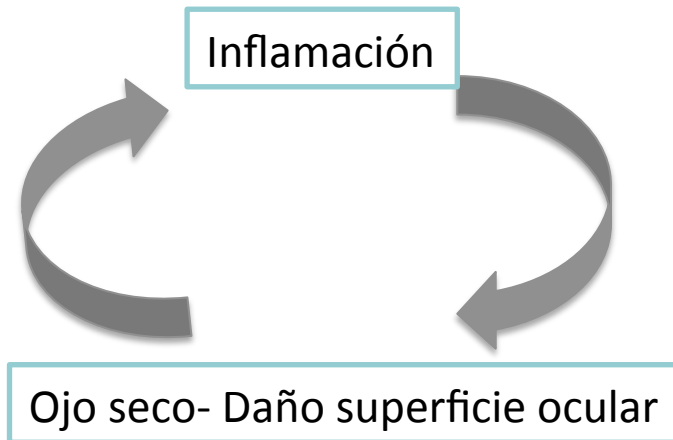
## COLIRIO AZYTROMICINA en higiene palpebral

- Parece que es beneficioso mas por su efecto antiinflamatorio que antibiótico



# TERAPIA ANTIINFLAMATORIA

- La inflamación no solo produce DED sino que tiene un efecto en cascada y propagador



- La inflamación produce una alteración neurobiológica produciendo dolor y molestias.
- Los corticoides son neuromoduladores del dolor pero este efecto no se ha estudiado en el ojo

# CORTICOIDES

- Los corticoides interrumpen el círculo vicioso
- Metilprednisolona
  - Suprime MMP-9
  - Suprime la expresión de citoquinas y la activación de la quina por mitogénesis en epitelio corneal
- **ESTEROIDES PRETRATAMIENTO**
- 2 semanas de corticoides p.e Loteprednol o 3 semanas de metilprednisolona antes del tto con Ciclosporina A produjeron un más rápido alivio de los síntomas y signos de ojo seco
- **ESTEROIDES SIN CONSERVANTES**
- Mejores resultados

# CARACTERÍSTICAS DE LOS CORTICOIDES TÓPICOS OCULARES

Compuesto	Nombre comercial	* Potencia antiinflamatoria	**Penetrancia con epitelio integro	Efecto sobre PIO
Fluorometolona 0.1%	FML, Isopto-Flucon	21	1	Poco
Dexametasona fosfato 0.1%	Maxidex Dexafree	30	6	Mucho
Prednisolona acetato 1%	Pred Forte	40	130	Mucho
Rimexolona	Vexol	40	130	Poco
Loteprednol etabonato 0.5% (no comercializado en España)	Lotemax Alrex	30-40	1,5	Poco
Fluocinolona (no comercializado en España)	?			

\* Comparada con Hidrocortisoa

\*\* Comparada con Fluometolona

# CORTICOIDES TÓPICOS (España)

## DEXAMETASONA

- **Colirios:**
- COLIRCUSI DE ICOL Colirio en solución 1 mg/ml + 7,3 mg/ml
- COLIRCUSI DEXAMETASONA Colirio en solución 1 mg/ml
- DEXAFREE Colirio en solución 1 mg/ml
- MAXIDEX Colirio en suspensión 1 mg/ml
- MAXITROL Colirio en suspensión 1 mg/ml+3500 UI/ml +6000UI/ml
- VASODEXA LLORENS Colirio 1/1 mg/1 ml
- **Pomadas:**
- OFTALMOLOSA CUSI DE ICOL Pom. oft. 0,5/10 mg/g
- OFTALMOLOSA CUSI DEXAMETASONA Pom.oft. 0,5 mg/g
- **Combinaciones:**
- NEODEXA LLORENS Colirio 1/5 mg/ml
- COLIRCUSI GENTADEXA Colirio en solución 1/3/0,5 mg
- TOBRADEX Colirio en suspensión 1 mg/ml + 3 mg/ml
- TOBRAMICINA/DEXAMETASONA BAUSCH & LOMB Colirio en suspensión 3 mg/ml + 1 mg/ml

## FLUOMETOLONA

- FML Susp. oftálmica 0,1%
- FML-FORTE Sol. oftálmica 0,25%
- ISOPTO FLUCON Colirio en suspensión 1 mg/ml

## PREDNISOLONA

- POLY-PRED Susp. oftálmica 5 mg/5 mg/10000 U
- PRED FORTE Colirio 10 mg/ml

## RIMELOXONA

- VEXOL 10 mg/ml Colirio en suspensión





# INMUNOMODULADORES NO ESTEROIDEOS

- CICLOSPORINA A
- TACROLIMUS
- AINEs
- BIOLÓGICOS:
  - LUBRICIN (PROTEOGLICANO 4)
  - TIVIVERMIDE (MIN-D3)
  - RH-NGF
  - TSG-6
  - IL-1Ra
  - TNF-alfa
  - Th17



# CICLOSPORINA A

- Inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias
- Fue el primer fármaco aprobado por la FDA para esta indicación
- Antimetabolito que inhibe la activación de IL-2 de linfocitos
- Acciones:
  - Aumenta la densidad de c. Caliciformes
  - Mejora la producción de lagrimas (mejora T Schirmer)
  - Disminuye los marcadores de inflamación
  - Disminuye la osmolaridad
  - Efecto antiapoptótico relevante para revertir la relación c. Epitelial-leucocito
- **No es útil** en DED secundario a:
  - **Cirugía**
  - **Lentes de contacto**
  - **Orbitopatía tiroidea**
- Efecto aditivo al usarlo con **tapon**es de punto lagrimal
- Se debe usar por **periodos largos**
- **Mala solubilidad al agua**
- **No es eficaz** en **todos** los pacientes



- **TACROLIMUS**

- Bloquea la actividad de los Linfocitos T
- Potencial inmunosupresor mayor que la Ciclosporina
- Indicación; Tacrolimus 0.03% /24 h 3 m en intolerancia a Ciclosporina

- **AINES** No muy útiles

- **Pranoprofeno**
- **Diclofenaco** Suprime la apoptosis debida a hiperosmolaridad y la detención del crecimiento celular. Disminuye la sensibilidad corneal (ojo en S. Sjögren!)
- **Ketorolaco**
- **Indometacina**
- Mejoran las molestias pero pueden producir MELTING corneal en DED. No se deben usar mas de un mes

# Biológicos

- **LUBRICIN (Proteoglicano 4)**
- Es un lubricante parecido a la glicoproteína de la mucina.
- No está comercializada (626)
- Mejora síntomas y signos mejor que el ácido Hialurónico 0.18%, mejora el TBUT, la tinción con fluoresceína y el enrojecimiento conjuntival y palpebral
  
- **TAVIVERMIDE (MIN-D3)**
- Molécula pequeña N66 peptidomimética. En ratas aumenta la lagrime y es similar a la mucina y disminuye la tinción con fluoresceína
  
- **TSG-6 (Tumor Necrosis Factor alfa-stimulated Gene/Protein 6)**
- Aumenta la densidad de c. Caliciformes
  
- **IL-1Ra (Interleukin-1 receptor antagonist)**
- Reduce la acidificación patológica de las c. Caliciformes y la queratinización
  
- **Anti tumor necrosis factor-alfa (TNF-alfa)**
- El TNF- alfa es una citoquina con efecto proinflamatorio y co-estimulante sobre muchas células. Se bloquea con Infliximab y Etanercept.
- Infliximab mejora la densidad de c. Caliciformes

## ANTAGONISTA LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen 1 antagonist)

- Lifitegrast
- Pequeña molécula fabricada para imitar el dominio puente de ICAM-1.
- Parece que actúa bloqueando la unión entre LFA-1 e ICAM-1 resultando en la inhibición de la migración de las células T a los tejidos diana, reducción de suelta de citoquinas y disminución del reclutamiento de células T
- Aprobado por la FDA



# ABORDAJE QUIRÚRGICO

- **Exéresis del tejido inflamado y fibroblastos activados y Reconstrucción conjuntival.** en **alteraciones conjuntivales** (pterigion), **inflamación y/o cicatrización** conjuntival (Steven-Johnson, penfigoides...
  - Demorar cualquier actitud quirúrgica en pacientes con penfigoide hasta que haya un adecuado control sistémico de la enfermedad, a fin de evitar una exacerbación
- **Injertos de membrana amniótica:** contienen gran cantidad de neuropéptidos y neurotransmisores como acetilcolina y catecolaminas.
  - PROKERA® y PROKERA SLIM®, anillo termoplástico que permite insertar el injerto de MA como una lente
- **Trasplante de glandula lagrimal submandibular**
  - Total o parcial, con anastomosis vascular
  - Conjuntivitis cicatriciales (penfigoide mucoso, quemaduras), daños postquirúrgicos o radioablaciones
  - Mejoría del Schirmer, TBUT, necesidad de suplementos de lágrimas y síntomas, pero no de la inflamación conjuntival o metaplasia escamosa

**GRACIAS**