

**EFECTO DE
LA CIRUGÍA
REFRACTIVA
CORNEAL
SOBRE LA
OSMOLARIDAD
LAGRIMAL
Y OTROS
PARÁMETROS
DEL FLUJO
LAGRIMAL**

PAOLA SAUVAGEOT BENERIA



Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorat de Cirurgia

Departament de Cirurgia

Facultat de Medicina

**Efecto de la cirugía refractiva corneal sobre la osmolaridad lagrimal
y otros parámetros del flujo lagrimal**

Paola Sauvageot Beneria

Dr. Rafael I. Barraquer

Director

Prof. Jose García Arumi

Tutor

Barcelona, 2015

À mes parents

Qui m'ont appris à associer effort à satisfaction
et m'ont ainsi tellement simplifié la vie

À ma soeur et mon frère

Je vous adore

A Dan. Siempre Dan

Para que dejes de dar por saco

A todos los amigos, compañeros y personal del Centro de Oftalmología Barraquer que se han interesado por esta tesis doctoral. Quiero expresar mi especial gratitud a los que han colaborado directamente en su elaboración y cuya labor ha sido determinante para llevar a cabo este proyecto:

Profesor Joaquín Barraquer

Dr. Rafael I. Barraquer

Dr. García Arumi

Dr. Juan Álvarez de Toledo

Eva Chávez

Dr. Víctor Charoenrook

Dr. Andrés Picó

Dr. Ralph Michael

Olga Riera

Olga Peralta

Sara Santacana

Joaquim Fernández

Nuria Barceló

Montserrat Solera

Alex Fuentes

Oscar Gutiérrez

Alex Barrios

Jordi Navarro

**EFEECTO DE
LA CIRUGÍA
REFRACTIVA
CORNEAL
SOBRE LA
OSMOLARIDAD
LAGRIMAL
Y OTROS
PARÁMETROS
DEL FLUJO
LAGRIMAL**

PAOLA SAUVAGEOT BENERIA

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS	15
2. OBJETIVOS	19
2.1. Objetivo principal.....	19
2.2. Objetivos secundarios.....	19
3. FUNDAMENTOS	21
3.1. Bases anatómicas y fisiológicas	21
3.1.1. La córnea.....	21
3.1.2. La película lagrimal.....	24
3.1.2.1. Capa mucosa.....	24
3.1.2.2. Capa acuosa.....	25
3.1.2.3. Capa lipídica.....	26
3.1.3. Los párpados.....	28
3.1.4. La inervación corneal.....	28
3.1.4.1. Anatomía de la inervación corneal.....	28
3.1.4.2. Visualización de la inervación corneal.....	33
3.1.4.3. Arco reflejo neural.....	35
3.1.4.4. Regulación entre el sistema nervioso y el sistema inmune....	37
3.2. Cirugía refractiva corneal con láser.....	39
3.2.1. Recuerdo histórico.....	39
3.2.2. La miopía.....	42
3.2.3. Técnicas de cirugía refractiva corneal.....	43
3.2.3.1. Queratectomía fotorrefractiva (PRK).....	43
3.2.3.2. Queratomileusis asistida por laser de femtosegundos (LASIK)...	45
3.3. Síndrome de ojo seco post cirugía refractiva corneal.....	48
3.3.1. Definición.....	48
3.3.2. Prevalencia y epidemiología.....	49
3.3.3. Impacto del síndrome de ojo seco tras la cirugía refractiva corneal.....	50
3.3.4. Etiopatogenia del síndrome de ojo seco tras la cirugía refractiva corneal.....	53
3.3.5. Variaciones en la técnica quirúrgica.....	56
3.3.6. Técnicas diagnósticas.....	57
3.3.7. Diagnóstico del síndrome de ojo seco.....	78
3.3.8. Tratamiento del síndrome de ojo seco.....	81

4. PACIENTES Y MÉTODOS	87
4.1. Pacientes.....	87
4.1.1. Selección de pacientes.....	87
4.1.1.1. Criterios de inclusión.....	87
4.1.1.2. Criterios de exclusión.....	87
4.1.1.3. Tiempo de seguimiento.....	87
4.1.2. Muestra del estudio.....	87
4.2. Protocolo del estudio.....	88
4.2.1. Exploración preoperatoria.....	88
4.2.2. Metodología del estudio.....	88
4.2.3. Información para el paciente.....	91
4.2.4. Consentimiento informado.....	93
4.3. Variables del estudio.....	94
4.3.1. Cuestionario OSDI.....	94
4.3.2. Osmolaridad lagrimal.....	97
4.3.3. Test de Schirmer sin anestesia.....	97
4.3.4. Estesiometría corneal.....	97
4.3.5. Tiempo de rotura lagrimal.....	98
4.3.6. Tinción corneal.....	98
4.3.7. Test de Schirmer con anestesia.....	100
4.3.8. Dry Eye Severity Score.....	100
4.4. Técnica quirúrgica.....	101
4.4.1. LASIK.....	101
4.4.2. PRK.....	108
4.5. Métodos de análisis estadístico.....	110
4.5.1. Estudio de correlación entre ojo derecho y ojo izquierdo.....	110
4.5.2. Selección aleatoria de los pacientes.....	110
4.5.3. Exámen del supuesto de normalidad de las variables.....	110
4.5.4. Análisis estadístico.....	112
4.5.4.1. Contraste de hipótesis bivariado intragrupo.....	112
4.5.4.2. Contraste de hipótesis bivariado intergrupo.....	112
4.5.4.3. Correlación entre las variables.....	112
4.5.4.4. Modelo lineal general.....	112
5. RESULTADOS	115
5.1. Estadística descriptiva.....	115
5.1.1. Datos demográficos y refractivos.....	115
5.1.2. Variables del estudio.....	123
5.2. Contraste de hipótesis bivariado.....	133

5.2.1. Contraste intragrupo.....	133
5.2.1.1. Grupo intervenido de LASIK.....	133
5.2.1.2. Grupo intervenido de PRK.....	135
5.2.1.3. Conclusiones.....	136
5.2.2. Contraste intergrupo.....	137
5.2.2.1. Contraste de las medias.....	137
5.2.2.2. Gráficos.....	138
5.2.2.3. Contraste de las diferencias	146
5.2.2.4. Conclusiones.....	147
5.3. Modelo lineal general para variables repetidas.....	148
5.3.1. Comparación intragrupo.....	148
5.3.2. Comparación intergrupo.....	150
5.3.3. Conclusiones.....	150
5.4. Estudio de correlación entre las variables.....	151
6. DISCUSIÓN.....	155
7. CONCLUSIONES.....	165
8. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS.....	167
9. BIBLIOGRAFÍA.....	173

LISTA DE ABREVIATURAS

- **AAO:** acrónimo del inglés American Academy of Ophtalmology: Academia Americana de Oftalmología
- **ATP:** acrónimo del inglés Adenosine TriPhosphate: trifosfato de adenosina
- **AVCC:** Agudeza Visual Con Corrección
- **AVSC:** Agudeza Visual Sin Corrección
- **BUT:** acrónimo del inglés Break Up Time: tiempo de rotura lagrimal
- **D:** dioptrías
- **DES:** acrónimo del inglés Dry Eye Syndrom: síndrome de ojo seco
- **DESS:** acrónimo del inglés Dry Eye Severity Score: escala de severidad del ojo seco
- **DEWS:** acrónimo del inglés Dry Eye Workshop: taller de ojo seco
- **EE:** Equivalente Esférico
- **ELISA:** acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
- **FDA:** acrónimo del inglés Food and Drugs Administration: Administración de alimentos y medicamentos
- **Flap:** término inglés para colgajo corneal en la técnica LASIK
- **FS:** Femtosegundos
- **IFL:** Índice de Función Lagrimal
- **IgA:** Inmunoglobulina A
- **IL:** Interleukinas
- **K+:** Ion Potasio
- **LASIK:** acrónimo del inglés Lasik ASsisted In situ Keratomileusis: Fotoqueratomileusis in situ asistida por láser de femtosegundos
- **LINE:** acrónimo del inglés Lasik-Induced Neurotrophic Epiteliopathy: epiteliopatía neurotrófica inducida por LASIK
- **LT:** Linfocitos T
- **MC:** Microscopía Confocal
- **MK:** Microqueratomo
- **MLG:** Modelo Lineal General
- **MMC:** Mitomicina C
- **MMP:** acrónimo del inglés matrix metalloproteinase: metaloproteinasa de la matriz
- **Na+:** Ion Sodio
- **OBL:** Opac Bubble Layer
- **OSDI:** acrónimo del inglés Ocular Surface Disease Index: Índice de alteración de la superficie ocular
- **pH:** potencial de Hidrógeno
- **PRK:** acrónimo del inglés PhotoRefractiva Keratectomy: Queratectomía fotorrefractiva
- **SOS:** Síndrome de Ojo Seco
- **TNF:** acrónimo del inglés Tumoral Necrosis Factor: factor de necrosis tumoral

1

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

El láser in situ keratomileusis (LASIK) y la queratectomía fotorrefractiva (PRK) son las técnicas de cirugía refractiva corneal más empleadas en la actualidad para corregir los defectos refractivos bajos a moderados.

La elección de una u otra técnica quirúrgica viene determinada principalmente por el grado de ametropía y las características morfológicas de la córnea de los candidatos. Sus indicaciones se solapan parcialmente, por lo que también influyen en la toma de decisión las exigencias profesionales de los pacientes o las diferencias en la recuperación postoperatoria.

Ambas son técnicas seguras y eficaces cuya complicación postoperatoria más notable es el síndrome de ojo seco (SOS), ya que más del 90% de los pacientes intervenidos presenta síntomas en el postoperatorio. Aunque los signos y síntomas son más frecuentes en el postoperatorio inmediato y suelen ser de carácter temporal, esta patología afecta notablemente la calidad de vida de los pacientes y puede llegar a condicionar su nivel de satisfacción.

El manejo del SOS es complejo. Por un lado, la pobre correlación entre los síntomas referidos por los pacientes y los signos clínicos, así como la baja reproducibilidad de los tests diagnósticos, dificultan la elaboración de criterios diagnósticos para definir esta patología. El international Dry Eye WorkShop (DEWS) modificó en 2007 la anterior definición del síndrome de ojo seco para incluir el concepto de osmolaridad lagrimal (3) considerada un elemento clave en la etiopatogenia del SOS. Desde la comercialización del aparato Tear Lab en 2008 es posible obtener de manera sencilla y no invasiva los valores de la osmolaridad lagrimal en las consultas oftalmológicas (4), facilitando la incorporación de este parámetro en la valoración diagnóstica.

Por otro lado, la etiopatogenia del SOS no está todavía bien establecida, aunque la cirugía refractiva corneal ha permitido evidenciar el papel clave de la inervación corneal en la regulación del flujo lagrimal. En los últimos años, la obtención del colgajo corneal (flap en su terminología inglesa) en la técnica LASIK con un láser de femtosegundos ha supuesto un cambio notable de la técnica quirúrgica. El láser de femtosegundos crea el colgajo mediante fotodisrupción del tejido estromal a nivel molecular de manera reproducible y a la profundidad programada, lo que permite obtener flaps más finos. De esta ma-

nera la alteración iatrogénica de los nervios corneales se produce en un plano más superficial, por lo que cabe esperar una modificación del efecto del corte sobre el flujo lagrimal.

Estos avances diagnósticos y quirúrgicos reclaman nuevos estudios que reevalúen el efecto de las técnicas LASIK y PRK sobre la superficie ocular para valorar la severidad del impacto de cada una de ellas. Además, su comparación podría mejorar la comprensión de los mecanismos implicados en la etiopatología del ojo seco post cirugía refractiva corneal.

2

OBJETIVOS**2.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

El objetivo principal de este estudio es comparar el efecto de dos técnicas refractivas corneales (LASIK y PRK) sobre la osmolaridad lagrimal y varios parámetros del flujo lagrimal. La comparación entre ambas técnicas quirúrgicas podría evidenciar posibles nuevas hipótesis sobre la etiopatogenia del ojo seco tras la cirugía refractiva corneal y aportar nuevos elementos de decisión en la elección de la técnica quirúrgica más adecuada para cada paciente.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- ▶ Estudiar el efecto de la técnica LASIK sobre los siguientes parámetros del flujo lagrimal: OSDI (Ocular Surface Disease Index), Test de Schirmer, Estesimetría, BUT (Break Up Time), Tinción corneal y Dry Eye Severity Score
- ▶ Estudiar el efecto de la técnica PRK sobre los siguientes parámetros del flujo lagrimal: OSDI, Test de Schirmer, Estesimetría, BUT, Tinción corneal y Dry Eye Severity Score
- ▶ Estudiar el efecto de la técnica LASIK sobre la osmolaridad lagrimal medida con el aparato TearLab
- ▶ Estudiar el efecto de la técnica PRK sobre la osmolaridad lagrimal medida con el aparato TearLab
- ▶ Estudiar la correlación entre las variables a lo largo del seguimiento
- ▶ Mejorar el entendimiento de la compleja etiopatogenia del síndrome de síndrome de ojo seco tras la cirugía refractiva

3 FUNDAMENTOS

3.1. BASES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS

La superficie ocular es un concepto fisiológico dinámico cuya regulación depende de unas estructuras (la córnea, la conjuntiva, las glándulas lagrimales y las glándulas de meibomio) interconectadas neurológicamente por medio de un arco reflejo neural sensorial y autonómico, y de unos factores hidrodinámicos regulados por el parpadeo.

Las glándulas de la superficie ocular segregan una película lagrimal que los factores hidrodinámicos se encargan de extender y depurar para crear una superficie lisa indispensable para asegurar la función óptica y protectora de la lágrima frente a cuerpos extraños e infecciones.

3.1.1. LA CÓRNEA

La córnea es una estructura avascular y transparente que contacta en su cara anterior con la película lagrimal y en su cara posterior con el humor acuoso; ambos le proporcionan oxígeno y nutrientes (5). Los mecanismos de regulación de la córnea se encargan de asegurar una máxima transparencia y una buena función refractiva.

La córnea es el elemento refractivo principal del ojo. La anatomía de la córnea es la que determina su poder dióptrico. La forma de la córnea es ovalada con un diámetro horizontal medio de 12'6 mm y un diámetro vertical de 11'7 mm. La periferia corneal es más plana y más gruesa que la zona central: esta característica anatómica define la asfericidad corneal. La córnea central es la que más interviene en la formación de la imagen foveal mientras que la dilatación pupilar determina el grado de participación de la córnea periférica.

El poder dióptrico total de la córnea se sitúa entre 42 y 42'5 dioptrías y representa aproximadamente el 70% del poder óptico total del ojo. La cara anterior de la córnea tiene una forma esférica o ligeramente tórica con un radio de curvatura central de 7'7-7'8 mm que equivalen a 48'2 dioptrías debido a la gran diferencia entre los índices de refracción del aire (1'0) y de la córnea (1'376). La superficie posterior presenta un radio de 6'8mm que genera un poder negativo de 5'9 dioptrías ya que el índice de refracción del humor acuoso es muy similar al de la córnea (1'336).

En la córnea se diferencian 5 capas que desde su superficie anterior a su superficie posterior son:

- ✓ El epitelio
- ✓ La membrana de Bowman
- ✓ El estroma
- ✓ La capa de Dua
- ✓ La membrana de Descemet
- ✓ El endotelio

► El **epitelio corneal** contiene entre 5 y 7 capas celulares de epitelio escamoso estratificado de un grosor total de 50-56 micras. Se diferencian 3 tipos de células escamosas en el epitelio: las células escamosas superficiales, intermedias y basales. Estas células están unidas mediante unas uniones intercelulares muy desarrolladas con membranas celulares interdigitadas que confieren al epitelio una gran estabilidad. La microscopía electrónica de barrido permite diferenciar dos tipos de células escamosas en función de su grado de maduración: las células claras que son células jóvenes, y las células oscuras hiper-maduras, próximas a la descamación.

► La **Membrana de Bowman** es una membrana avascular de 8-12 micras de grosor situada debajo del epitelio corneal y compuesta por fibrillas de colágeno (tipos I, III, V y VI). Se ha otorgado gran importancia a la membrana de Bowman en el mantenimiento de la transparencia corneal, la claridad corneal y la adherencia epitelial pero tras su ablación con láser Excimer estas características se mantienen intactas.

► El **estroma** representa el 90% del grosor corneal total. La transparencia estromal es indispensable para asegurar una buena función visual. El estroma corneal posee una estructura formada por fibras de colágeno fundamentalmente de tipo I y V. Las fibras de colágeno se organizan en unas 200-250 láminas que se disponen paralelas a la superficie, teniendo todas las fibras la misma dirección dentro de cada lámina. La orientación de las láminas varía: se disponen principalmente en sentido horizontal o vertical pero también pueden adoptar una orientación oblicua.

El espacio interfibrilar contiene proteoglicanos de tipo keratán sulfato y dermatán sulfato siendo mayor la proporción de keratán sulfato en el estroma central y anterior. La disposición de las fibras y de las láminas del estroma aseguran la transparencia y la resistencia de toda la estructura corneal.

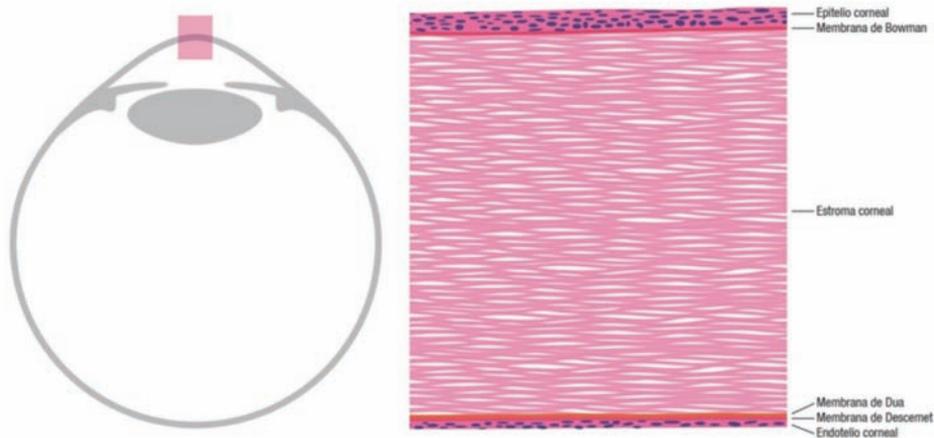
Los queratocitos, componentes celulares del estroma, se acomodan entre las láminas y se encargan de mantener su estructura al sintetizar proteoglicanos y colágeno. Las características enzimáticas de estas células permiten el ensamblaje ordenado del material sintetizado. Ante las agresiones se activan y emigran hacia el lugar de la lesión para restaurar las estructuras dañadas. Así, tras la queratotomía radial o la aplicación del láser Excimer en el LASIK o en la PRK se aprecia un incremento de su actividad en las zonas próximas a la intervención que puede durar varios meses.

- ▶ La **capa de Dua** fue descrita en 2013 por Harminder Dua (6). Mide sólo 15 micras de espesor y está situada entre el estroma posterior y la membrana de Descemet. A pesar de su delgadez es una capa es muy resistente e impermeable al aire.
- ▶ La **membrana de Descemet** es una capa homogénea y fina de 8-12 micras que se mantiene unida al estroma. Es rica en glicoproteínas, laminina y colágeno tipo IV que le confieren una gran elasticidad y resistencia, incluso mayor que el estroma ante agresiones traumáticas o inflamatorias.
- ▶ El **endotelio corneal** es una monocapa de células cuboideas que forman un mosaico hexagonal de unas 10 micras de espesor. El endotelio corneal se comporta como una membrana parcialmente permeable al paso de líquido desde la cámara anterior hacia el estroma. Existe un paso constante de humor acuoso a través de los espacios intercelulares transportando glucosa, aminoácidos y otros nutrientes esenciales hacia el estroma. Se forma un gradiente de presión creado por los glucosaminoglicanos estromales que tiende a favorecer el paso de agua del humor acuoso al estroma corneal explicando así la tendencia natural de la cornea a edematizarse (7).

El endotelio corneal tiene dos funciones principales: la de barrera biológica y la de bomba metabólica. Las uniones celulares constituyen una primera barrera responsable de limitar el flujo de líquido y solutos entre la cámara anterior y el estroma corneal. Estos complejos de unión necesitan el calcio para preservar su integridad funcional. Para contrarrestar la tendencia de la córnea a edematizarse (8) existe una bomba metabólicamente activa en el endotelio corneal que extrae agua del estroma con consumo energético, manteniendo la cornea en un estado relativamente deshidratado con un contenido de agua estromal del 78% y un grosor promedio de 520 micras. Bajo condiciones fisiológicas, el humor acuoso es continuamente filtrado a través del endotelio hacia el estroma corneal aportando nutrientes como glucosa. Simultáneamente la misma cantidad es extraída del estroma por un mecanismo activo de bomba endotelial

Na^+/K^+ ATPasa. Cualquier alteración de este equilibrio, ya sea por disminución de la función de bomba o por aumento de la permeabilidad endotelial conduce a una edematización y opacificación corneal.

La función de barrera y la actividad de bombeo del endotelio no sufren alteraciones a pesar de los cambios producidos con la edad.



◀ **Figura 1_** Estructura histológica de la córnea (dibujo original de Alex Barrios).

3.1.2. LA PELÍCULA LAGRIMAL

La película lagrimal es una estructura trilaminar dinámica de capas interdependientes que tiene un espesor medio de 40 micras y un volumen medio de 15 μL . Esta película está formada mayoritariamente por una fase mucinoacuosa en la que asienta una fase lipídica muy fina. Se regenera y redistribuye periódicamente gracias al movimiento de barrido ascendente del párpado superior: la película lagrimal se fluidifica durante el parpadeo y se reestructura o recompone entre dos movimientos palpebrales.

3.1.2.1. Capa Mucosa

La capa mucosa constituye el 0,2% de la lágrima. Está en íntimo contacto con el epitelio córneo-conjuntival y posee una estructura bilaminar: la capa más interna es muy delgada y la capa más externa es más gruesa. Las glándulas mucínicas se encuentran esparcidas por toda la conjuntiva y están formadas aproximadamente por 1.500.000 células caliciformes aisladas o concentradas en las criptas de Henle y las glándulas de Manz.

Sus propiedades hidrofílicas crean una superficie húmeda sobre el epitelio corneal.

Las dos funciones más importantes de esta capa son:

- ▶ Permitir que la superficie epitelial esté lubricada gracias a su efecto surfactante que hace disminuir la tensión superficial de la capa acuosa
- ▶ Protección física inmunológica ante agentes infecciosos

3.1.2.2. *Capa Acuosa*

La capa acuosa constituye el 99,8% de la lágrima. Está formada fundamentalmente por la secreción de la glándula lagrimal principal y de las glándulas accesorias de Wolfring y Krause. La glándula lagrimal principal está situada en el ángulo superoexterno de la órbita, las glándulas accesorias de Krause en los fórnix conjuntivales y las de Wolfring en la conjuntiva del párpado superior por encima del tarso.

La secreción de esta capa de la lágrima es el resultado de una compleja serie de reacciones. La glándula lagrimal se activa y produce una secreción refleja ante estímulos irritativos externos o estímulos sensoriales centrales. Las glándulas accesorias se encargan de la secreción basal de la lágrima a lo largo del día.

Prácticamente toda la inervación aferente de la glándula lagrimal depende de las terminaciones parasimpáticas del nervio lagrimal, rama oftálmica del trigémino y la vía eferente discurre por el séptimo par craneal.

Las funciones principales de la capa acuosa son las siguientes:

- ▶ Nutrición del epitelio corneal: suministra oxígeno atmosférico al epitelio corneal
- ▶ Protección inmunológica-antibacteriana
- ▶ Función refractiva
- ▶ Función depurativa

La secreción acuosa-mucosa contiene mucinas, proteínas y electrolitos. La función antibacteriana de la película lagrimal está principalmente asegurada por las mucinas, la inmunoglobulina A (IgA), la lactoferrina y la lisozima.

La presencia de iones sodio y cloro en alta concentración determina la osmolaridad de la película lagrimal. Otros electrólitos como el potasio, el calcio, el magnesio y el manganeso son también necesarios para el mantenimiento de la estructura del epitelio corneal. Los iones bicarbonato y carbonato contribuyen al mantenimiento del potencial de hidrógeno (pH). Este pH puede variar de 6,8

en el ojo cerrado a 7,3-7,6 en el ojo abierto debido al bloqueo de la liberación del dióxido de carbono al cerrar los ojos. También se han encontrado vitamina A y vitamina C en la película lagrimal.

Las **mucinas** epiteliales secretadas por el epitelio conjuntival y por las células caliciformes forman parte de un grupo de glicoproteínas de alto peso molecular que representa el mayor componente protéico de la capa acuosa-mucosa de la película lagrimal: estabilizan la película lagrimal, proveen una superficie refractiva lisa con alta calidad óptica, lubrican el epitelio corneal y conjuntival durante el parpadeo, y su propiedad hidrofílica previene la desecación a través de la retención de agua. Las principales mucinas de la película lagrimal son: MUC-a, SMC/MUC-4, MUC-4, MUC-5AC, H185, MEM.

Las **proteínas y electrolitos** son secretados por las glándulas lagrimales principales y accesorias de Krause y Wolfring. Estas glándulas trabajan simultáneamente durante la secreción basal y refleja. Las principales proteínas y electrolitos presentes en la película lagrimal son: Na, K, IgE, IgA, la transferrina, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), la α 2-macroglobulina, los factores transformadores de crecimiento α y β 2 (TGF α y TGF- β 2), y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF).

La **IgA** soluble es un anticuerpo poco importante en la inmunidad humoral sistémica pero que tiene también una función clave en la inmunidad de la capa mucosa. El TGF α producido por las células T y los macrófagos, y la IL-5 producida por los LT-CD4 activados estimulan el reclutamiento de la IgA producida por la glándula lagrimal. Durante la noche, los niveles de IgA llegan a casi 80% del total de proteínas de la lágrima.

La **lisozima** es la proteína más abundante y constituye entre 20 y 40% de las proteínas lagrimales totales. Es, junto a la lactoferrina, la IgA y las mucinas, uno de los pilares de la defensa antibacteriana de la lágrima.

La **lactoferrina** constituye el 25% de las proteínas lagrimales totales. La lactoferrina es un quelante del hierro y depriva así a las bacterias de este elemento esencial para su respiración y metabolismo.

3.1.2.3. *Capa Lipídica*

La fase lipídica es la más superficial de la película lagrimal y es mayoritariamente segregada por las glándulas de Meibomio situadas en los tarsos palpebrales donde existen receptores androgénicos, colinérgicos y físicos que estimulan su secreción holocrina.

La capa lipídica tiene un espesor inferior a 100 nanómetros (nm) y se distinguen dos superficies:

Superficie interna hidrofílica polar que constituye la superficie activa que está en contacto con la capa acuosa y se compone de fosfolípidos, ácidos grasos y colesterol libre

Superficie externa o hidrofóbica no polar que está en contacto con la conjuntiva palpebral y contiene esteres de colesterol y fosfolípidos. Esta capa retrasa la evaporación de la película lagrimal aumentando su adherencia a la superficie corneal al disminuir su tensión superficial. Su integridad puede alterarse por bacterias productoras de lipasas como ocurre en las blefaritis anteriores, las meibomitis y la rosácea.

La calidad de las secreciones meibomianas se altera con el tiempo debido a la atrofia de los acinos, al engrosamiento de la membrana basal y al estrechamiento u obliteración de los orificios meibomianos.

Aunque es cuantitativamente poco importante, la capa lipídica tiene una función fundamental en la estabilización de la película lagrimal y cumple distintas funciones:

- ▶ Función antievaporativa. La capa lipídica constituye una barrera compuesta de lípidos polares que limita eficazmente la evaporación de la lágrima (80-90% en un ojo normal). La eliminación de la capa lipídica se efectúa en un 75% por vía evaporativa y en un 25% por vía lagrimonasal.
- ▶ La capa lipídica reduce la tensión de superficie de la película lagrimal en aproximadamente un 25%. Este hecho permite mejorar el drenaje subyacente de agua y contribuye al mantenimiento de la fase mucinoacuosa. La tensión de superficie determina el poder humidificador de las lágrimas en la córnea. Los fosfolípidos de la capa lipídica contribuyen a ello de manera determinante
- ▶ La capa lipídica también permite la captación y rápida eliminación de las pequeñas partículas de polvo que se depositan en ella
- ▶ La capa lipídica mejora las cualidades ópticas de la película lagrimal
- ▶ La capa lipídica desempeña también una función antimicrobiana: suministra ácidos grasos que forman complejos bactericidas junto con las mucinas.

La estabilidad y la regulación de la película lagrimal dependen de una adecuada calidad, cantidad y distribución de los lípidos, del agua y de las mucinas.

3.1.3. LOS PÁRPADOS

La presencia de una película lagrimal homogénea es determinante para la correcta homeostasis de la superficie ocular. El síndrome de ojo seco (SOS) es el resultado de un desajuste del equilibrio entre la producción lagrimal, la retención de la lágrima en la superficie ocular y su eliminación por los puntos lagrimales.

La distribución de la película lagrimal en la superficie ocular depende principalmente de un parpadeo completo y frecuente. El cierre palpebral durante el parpadeo se inicia en el lado temporal hacia el lado nasal del ojo extendiendo así la película lagrimal sobre toda la superficie ocular y guiando su drenaje hacia el punto lagrimal. La frecuencia normal de parpadeo es de aproximadamente doce veces por minuto. El intervalo de parpadeo en individuos normales es de 4 ± 2 segundos y está claramente disminuido en pacientes con síndrome de ojo seco (1.5 ± 0.9 segundos) en los que la frecuencia de parpadeo está aumentada para compensar la falta de lubricación. En actividades que requieren atención y concentración la frecuencia de parpadeo disminuye notablemente pasando de 22.4 ± 8.9 parpadeos/minuto a 10.5 ± 6.5 parpadeos/minuto.

Los pacientes con síndrome de ojo seco presentan menos variabilidad en su parpadeo: siguen un patrón de parpadeo más regular que los sujetos sanos (9). Los parpadeos prolongados ($>0,5$ segundos) son más frecuentes en pacientes con síndrome de ojo seco (10). El tiempo de contacto durante el cierre palpebral completo es 7 veces mayores en los pacientes con ojos secos (10). Globalmente, se ha observado que los sujetos con síndrome de ojo seco pasan el 4,5% del tiempo con los ojos cerrados frente al 0,7% en los sujetos sanos (10).

Los movimientos palpebrales permiten la liberación del contenido lipídico de las glándulas de Meibomio que se vacían gracias a la contracción de la zona palpebral del músculo orbicular de tal manera que la capa lipídica se reconstituye completamente con cada ciclo palpebral (11). En cambio, la contracción del músculo de Riolo que rodea los conductos glandulares evita cualquier expresión lipídica. De este modo las secreciones se retienen debido a la tensión del músculo de Riolo y a la relajación del músculo orbicular entre cada parpadeo.

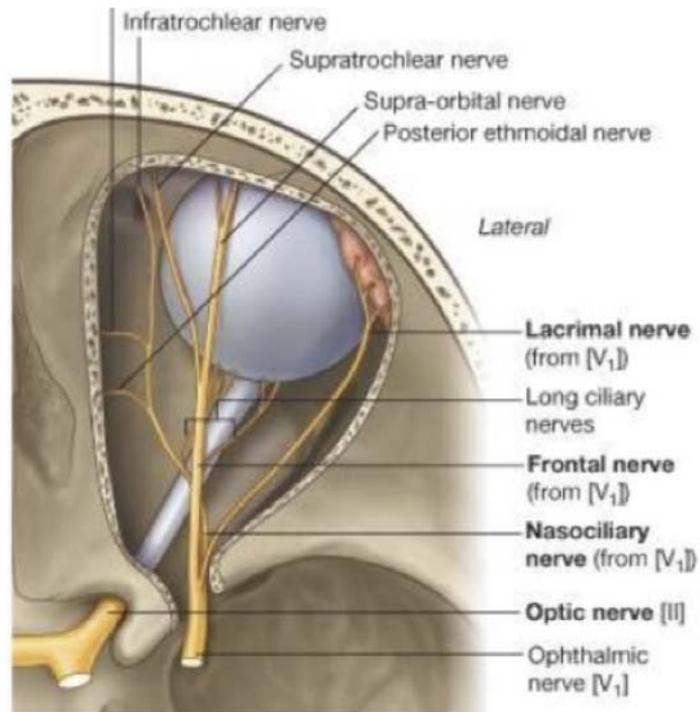
La ausencia de parpadeo durante el sueño provoca una acumulación glandular que genera una importante descarga lipídica al despertar.

3.1.4. LA INERVACIÓN CORNEAL

3.1.4.1. Anatomía de la inervación corneal

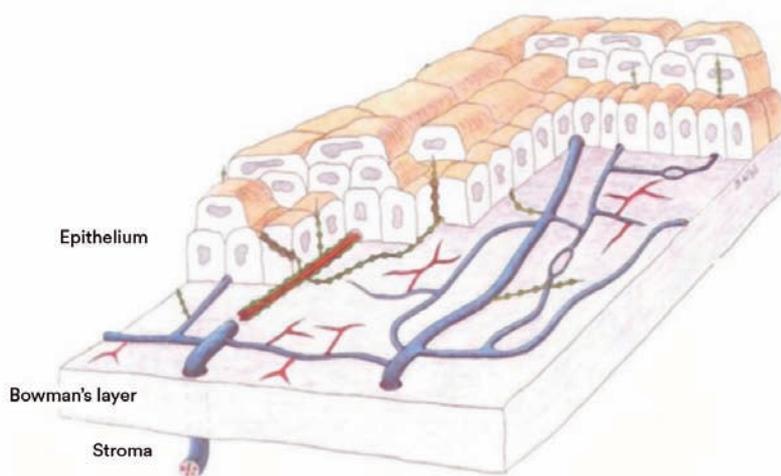
La inervación es especialmente abundante en el segmento anterior del ojo siendo particularmente rica en de la córnea. La inervación de la córnea corre a

cargo de las ramas ciliares posteriores largas que salen del nervio nasociliar de la rama oftálmica del nervio trigémino (V par craneal).



◀ **Figura 2_** Nervio trigémino (V par craneal) y sus ramas. De la primera rama el nervio oftálmico (V1) salen las ramas que inervan el globo ocular.

Las ramas ciliares posteriores largas entran en la esclera, pasan al espacio supracoroidal y penetran en la córnea a través del limbo. Los principales troncos nerviosos ciliares largos se localizan a las 3 y 9 horas. Tras formar un plexo anular en el limbo, las fibras nerviosas pierden sus vainas de mielina, avanzan por el tercio medio estromal y dan una rama anterior formando el plexo subepitelial cuyas fibras penetran la capa de Bowman y cuyos axones terminales llegan al epitelio.



◀ **Figura 3_** Imágen obtenida de *Architecture of Human Corneal Nerves*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, April 1997, Vol. 38, No. 5. Linda J. Mutter, Gijs F.J. M. Vrensen, Liesbeth Pels, Bob Nunes Cardozo and Ben Willekens.

Existen más de 7000 nociceptores por mm^2 en la córnea (12). Se calcula que la córnea tiene una inervación sensitiva 300 veces mayor que la de la piel, 80 veces mayor que la del tejido dentario y 30 o 40 veces mayor que la del pulpejo de los dedos.

En situación de normalidad, los nervios corneales están en continua remodelación, particularmente en las terminaciones nerviosas intraepiteliales de la córnea.

Desde un punto de vista funcional, los nervios sensoriales oculares son heterogéneos y pueden clasificarse en base a su respuesta a estímulos de diferente naturaleza física y química en mecanorreceptores de bajo umbral, termorreceptores de frío, mecano-nociceptores y nociceptores polimodales.

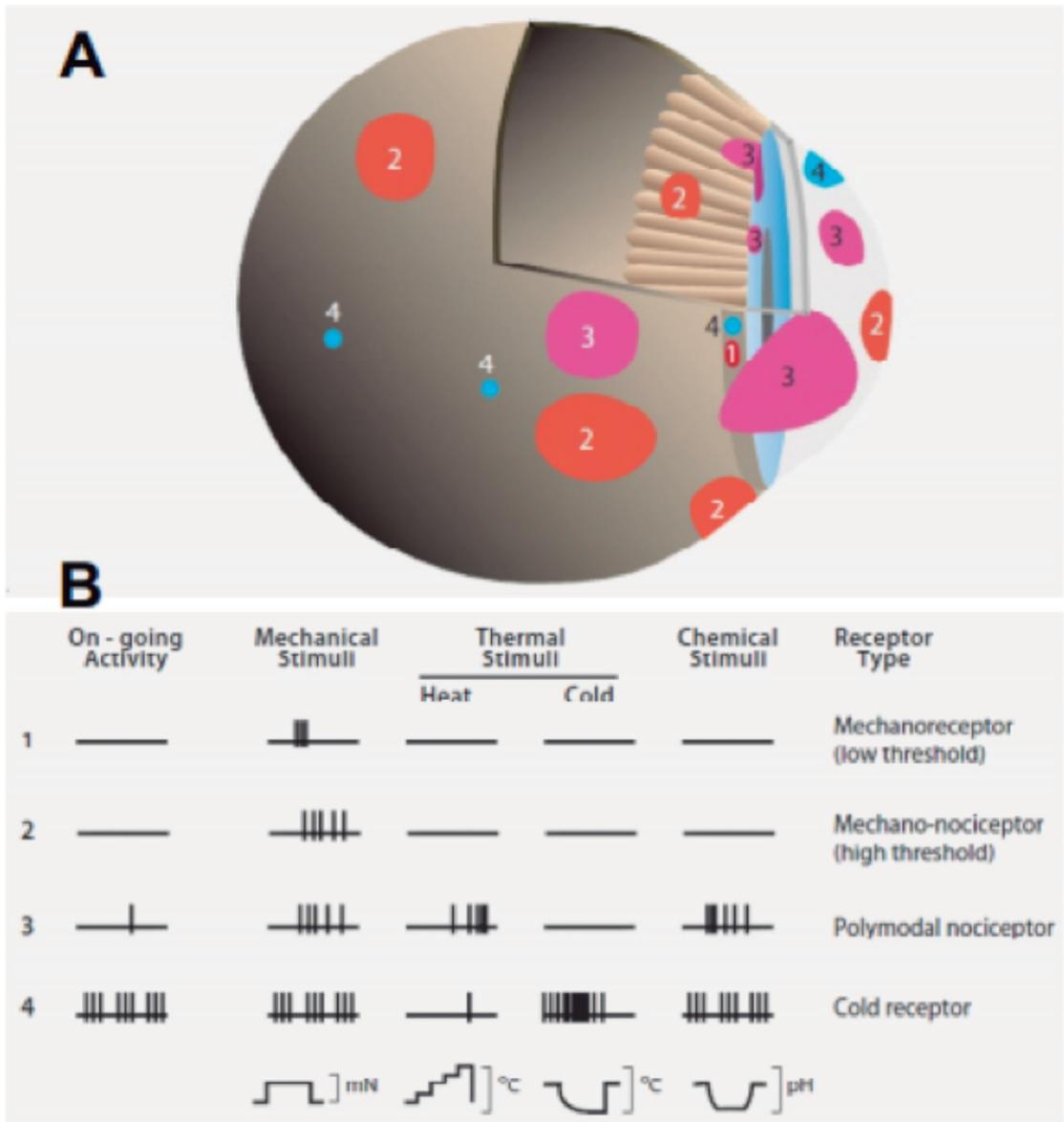
En la esclera, el limbo esclerocorneal, el iris y el cuerpo ciliar se encuentran un pequeño número de fibras mielínicas mecanosensibles de bajo umbral que responden a estímulos de baja intensidad y a cambios moderados de la presión intraocular.

El 10-15% son fibras sensibles a la disminución de la temperatura, similares a los receptores de frío descritos en la piel. Se encuentran ubicadas por toda la superficie del globo ocular incluyendo la córnea y la parte posterior no expuesta de la esclera aunque son particularmente abundantes en la córnea periférica y el limbo escler-

rocorneal. Los receptores de frío se activan por la disminución de la temperatura basal de la superficie ocular aumentando significativamente su frecuencia de disparo con los pequeños cambios de temperatura producidos durante la evaporación de la película lagrimal, con la aplicación de soluciones frías sobre la córnea o con la exposición de la superficie del ojo al frío. Por esta razón, se ha sugerido su participación en la regulación de la frecuencia de parpadeo. Tras el procesamiento central de la información su activación evoca sensaciones de frío inocuo.

Alrededor de un 15-20% de las fibras sensoriales responden sólo a la aplicación de estímulos mecánicos de intensidad alta cercana a la potencialmente lesiva y han sido consecuentemente clasificados como mecano-nociceptores. Se asocian a fibras finamente mielinizadas y se distribuyen por la córnea, la esclera, la conjuntiva y la úvea. Tienen campos receptores de tamaño intermedio equivalente a un 10-15% de la superficie corneal y su umbral de respuesta a la estimulación mecánica está un orden de magnitud por debajo de los mecano-nociceptores de la piel, por lo que en la superficie ocular evocará dolor un estímulo mecánico moderado que no evocaría dicha sensación si se aplicase sobre la superficie cutánea. Son los responsables de las sensaciones de dolor agudo localizado que se experimenta tras un traumatismo mecánico corneal repentino.

Aproximadamente dos tercios de los receptores sensoriales oculares responden a estímulos físicos (fuerza, calor, frío intenso) y químicos (cambios de pH, exposición a determinadas sustancias, exógenas o endógenas como las liberadas tras la lesión tisular y durante la inflamación) tanto en el rango moderado como nocivo. Reciben el nombre de nociceptores polimodales y se distribuyen por la totalidad de la superficie ocular, la conjuntiva y la úvea. Se asocian a fibras finamente mielinizadas o amielínicas y poseen campos receptores extensos equivalentes a un cuarto de la superficie corneal que se solapan con los de otros nociceptores polimodales lo que explica la escasa localización espacial de los estímulos aplicados sobre la córnea. Los nociceptores polimodales asocian la duración y la intensidad de los estímulos a un aumento de la duración y de la frecuencia de disparo.



◀ **Figura 4_** Características funcionales de las fibras sensoriales oculares (esquema de J. Gallar. Cursos Monográficos. Congreso Internacional 2010). A. *Diagrama del globo ocular mostrando la distribución, tamaño y localización en la superficie ocular, cuerpo ciliar e iris, de los campos receptores de las fibras mecanosensibles, polimodales y sensibles al frío.* B. *Representación esquemática de la presencia de actividad espontánea en reposo y la descarga de impulsos evocada en cada tipo funcional de receptor sensorial como respuesta a las diferentes modalidades de estímulo.*

3.1.4.2. Visualización de la inervación corneal

El microscopio confocal es un microscopio que emplea una técnica óptica de imagen que incrementa el contraste utilizando un “pinhole” espacial para eliminar la luz desenfocada en estructuras que son más gruesas que el plano focal.

La microscopía confocal (MC) es una técnica que presenta varias ventajas con respecto a la microscopía óptica convencional. La más importante de ellas deriva de la ausencia del desenfoque producido por la reflexión de la luz en las estructuras fuera del foco ofreciendo la capacidad de obtener cortes ópticos seriados de forma no invasiva en estructuras intactas e incluso en organismos vivos. La iluminación de campo ancho del microscopio óptico convencional sobre un objeto induce reflexión de la luz del plano de enfoque y de todo el espesor del mismo. Gran parte de la luz recogida por las lentes del objetivo para formar la imagen final procederá de las regiones superiores e inferiores al plano focal seleccionando obteniendo una imagen degradada con poco contraste y de formas mal definidas por el desenfoque.

Las imágenes obtenidas con MC presentan una mayor resolución lateral y pueden ser procesadas mediante ordenador en imágenes de alta resolución digitalizadas permitiendo la reconstrucción de imágenes tridimensionales. La capacidad de obtener cortes ópticos seriados permite obtener imágenes de diferentes profundidades dentro del espesor de una pieza de tejido, eliminando de esta forma la necesidad de realizar procedimientos de seccionado y procesado de muestras.

En la actualidad existen tres tipos de microscopios confocales: el microscopio confocal láser de barrido, el microscopio confocal de disco giratorio y microscopios de matriz programable (Programmable Array Microscope, PAM). La microscopía confocal de barrido por láser produce un mayor rendimiento en la calidad de la imagen que los de disco o PAM, pero la tasa de frames era muy lenta (menos de tres frames/segundo) hasta hace poco. La microscopía confocal láser de barrido ha sido mejorada hasta obtener tasas superiores a las del video (60 frames/segundo). Existen cuatro modelos de microscopios confocales para uso oftalmológico disponibles comercialmente: el Tandem Scanning (TSCM), el Confoscan, el Koester y el Heidelberg (HRT II).

El primer microscopio confocal usado para ver la córnea fue el TSCM que usa un sistema fuente-detector con un agujero que minimiza la cantidad de luz dispersada arriba y debajo del plano de enfoque. El resultado es un marcado incremento en la resolución lateral (X,Y) y axial (Z) comparado con la microscopía óptica convencional. Los orificios están dispuestos en un disco giratorio lo que permite incluso un «scanning» del tejido en tiempo real. Las imágenes pueden ser observadas y registradas utilizando un sistema de vídeo conectado a un ordenador.

El microscopio Koester tiene un único sistema de apertura óptica dividida y un sistema de trabajo a distancia con una lente cónica de inmersión que permite obtener imágenes de todas las capas celulares de la córnea. Una ventaja de este sistema es su bajo coste, pues puede ser usado un sistema de fotografía con flash evitando la necesidad de un sistema computarizado de análisis de imagen.

En el microscopio Confoscan, dos haces de luz de anchura ajustable se encuentran en planos ópticos conjugados (fuente y detector) y un módulo de «scanning» mueve la imagen del haz a lo largo de la córnea en tiempo real. Las secciones ópticas son conseguidas sincronizando la frecuencia y la fase de un scanner óptico con una videocámara CCD.

El Tomógrafo Heidelberg es el único que emplea tecnología láser (láser de diodo de 670 nm) y puede ser utilizado como un microscopio confocal con el módulo corneal asociado. La principal ventaja de este sistema de exploración confocal es que el láser elimina la aberración cromática por lo que se consigue una mejor definición de las imágenes.

El auge de la cirugía refractiva corneal en los últimos años y la incidencia elevada de síntomas de ojo seco en el postoperatorio ha fomentado el uso de esta herramienta para estudiar los cambios producidos por los láseres en el tejido corneal ablacionado. La MC obtiene imágenes de calidad del epitelio corneal, del estroma, del endotelio y de los plexos nerviosos corneales.

Las fibras nerviosas de los plexos subbasal y subepitelial son claramente visibles en córneas normales ya que contrastan sobre un fondo oscuro. Son fibras nerviosas finas, brillantes, de distribución paralela u oblicua y con diversas bifurcaciones que se conectan entre sí. Una fibra subbasal tiene un grosor medio entre 2 y 4 μm y las fibras subepiteliales entre 3 y 7 μm .

En el estroma anterior y medio se encuentran fibras nerviosas procedentes del plexo corneal profundo de 3 a 5 veces más gruesas que las fibras del plexo subepitelial y que habitualmente aparecen aisladas, viéndose en ocasiones sus bifurcaciones en forma de «Y». Suelen medir entre 8 a 20 μm y suelen estar ausentes en el estroma profundo.

Las técnicas LASIK y PRK en menor medida, inducen apoptosis de las células estromales (13) y activación de los queratocitos estromales. En comparación con la PRK, en el LASIK la activación de las células estromales es prolongada únicamente en los bordes del flap y es transitoria en la interfase del flap ya que desaparece a las 2-4 semanas (14). Tras el LASIK, los filamentos nerviosos seccio-

nados en el flap se desintegran mientras que las ramas nerviosas intactas por fuera del flap se ramifican y brotan extensivamente en un intento de reinervar el tejido. Paralelamente el estesiómetro de gas midió una disminución de la sensibilidad corneal inmediatamente después del LASIK mientras que la sensibilidad mecánica presentaba una hiperestesia transitoria de 7 a 9 días tras la cirugía seguida de una hipoestesia marcada a ambos estímulos mecánicos y químicos. El estesiómetro de gas evidenció alteraciones de la sensibilidad corneal específica aun cuando la estesiometría global parece volver a valores basales (14).

La MC permite analizar sus imágenes digitalizadas de alta resolución con softwares que realizan un análisis cuantitativo fiable de los cambios en inervación corneal tras los procedimientos refractivos. NeuronJ (15) es un plug-in de descarga gratuita (www.imagescience.org) que realiza un análisis semi-automático del recorrido y de la densidad de los nervios corneales mediante 3 parámetros:

- ▶ Longitud total de los nervios visibles en un marco determinado (mm/mm^2)
- ▶ Número de nervios principales presentes en el marco ($\text{número}/\text{mm}^2$)
- ▶ Número de ramificaciones de nervios secundarios en el marco ($\text{número}/\text{mm}^2$)

Paralelamente se puede valorar también la densidad de células dendríticas en la capa epitelial ($\text{número}/\text{mm}^2$) y la densidad de queratocitos activados en el estroma anterior ($\text{número}/\text{mm}^2$).

La microscopía confocal mediante el análisis cualitativo y cuantitativo de la inervación corneal antes y después de la cirugía refractiva corneal permite estudiar y comparar el efecto y la evolución de las técnicas quirúrgicas refractivas sobre el lecho corneal (16; 17) y ampliar el conocimiento de los mecanismos implicados en el ojo seco post cirugía refractiva corneal.

3.1.4.3. Arco reflejo neural

La integridad de la película lagrimal depende de la regulación entre la producción de lágrima (secreciones de la glándula lagrimal principal, glándulas accesorias, glándulas de Meibomio y células caliciformes), su difusión mediante el parpadeo y su eliminación por evaporación o por drenaje a través del conducto lagrimal hacia la mucosa nasal. Estos procesos están regulados a través de dos arcos reflejos neuronales.

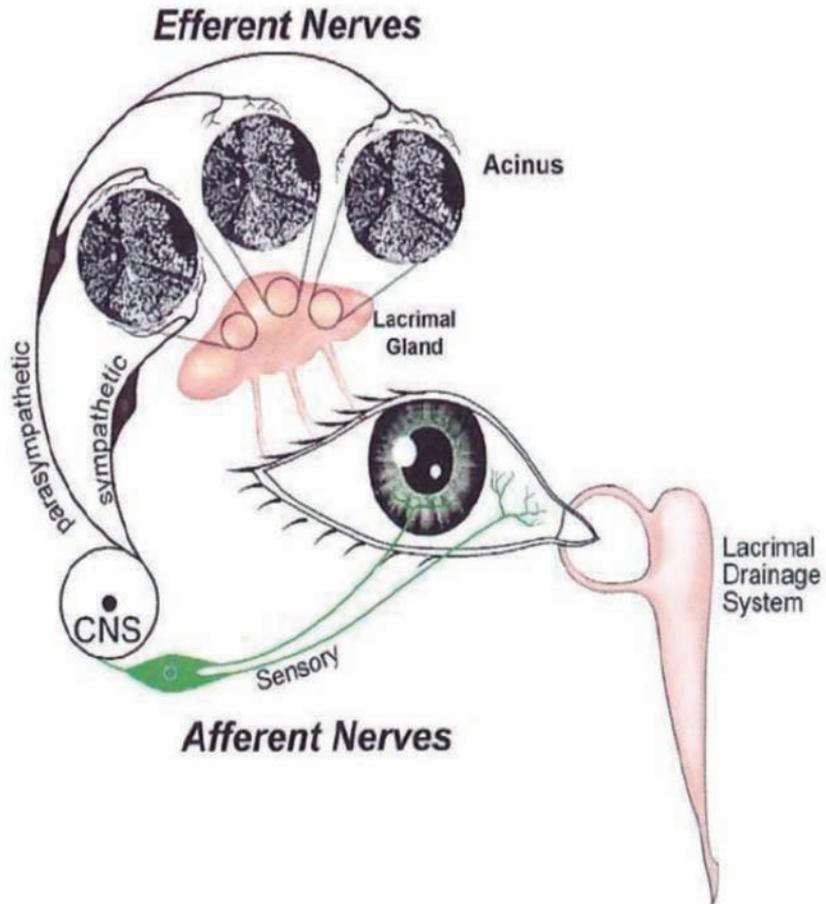
Un estímulo en la córnea, en la conjuntiva o en la mucosa nasal genera simultáneamente dos acciones reflejas: por un lado la modulación de la secreción de la glándula lagrimal regulada por el sistema nervioso autónomo, y por otro lado el parpadeo controlado por nervios eferentes motores (18). Ambos reflejos

siguen la vía sensorial aferente del nervio oftálmico, primera rama del nervio trigémino (V1 par craneal) que controla la sensibilidad ocular. La vía eferente la constituyen respectivamente las ramas parasimpática y simpática, y la rama motora del nervio facial (VII par craneal) (18).

La regulación de la secreción de la glándula lagrimal juega un papel fundamental en la etiopatogenia del síndrome de ojo seco ya que es responsable de la producción de la mayor parte de la capa acuosa-mucosa de la película lagrimal. La secreción de la glándula lagrimal es principalmente estimulada por los nervios sensoriales de la córnea y de la conjuntiva que responden ante estímulos externos como la luz, el frío, estímulos mecánicos o irritantes químicos. Estos estímulos se procesan como dolor por la corteza cerebral y estimulan los nervios eferentes parasimpáticos y simpáticos que modulan la secreción de la glándula lagrimal. Los nervios parasimpáticos estimulan la secreción de agua y electrolitos por el epitelio corneal y el epitelio conjuntival, y de mucinas por las células caliciformes conjuntivales. Las glándulas de meibomio encargadas de la secreción lipídica también están inervadas pero todavía se desconoce el mecanismo de regulación de su secreción. La activación de los nervios simpáticos limita la producción de lágrima por los acinos de la glándula lagrimal contribuyendo de forma indirecta a la eliminación de la película lagrimal y asegurando su homeostasis (18).

La estimulación del parpadeo por la rama motora del nervio facial (VII par craneal) estimula la producción de las glándulas de Meibomio, contribuye a la correcta distribución de la película lagrimal sobre la superficie ocular y activa su eliminación por el conducto nasolagrimal (18).

Esta integración neuroanatómica puede alterarse con cambios androgénicos, con la edad, con alteraciones autoinmunes, con el uso de lentes de contacto, con las alergias y con situaciones de inflamación de la superficie ocular como el síndrome de ojo seco que pueden comprometer la homeostasis de la superficie ocular.



◀ **Figura 5_** Imagen publicada con la autorización de la revista *The Ocular Surface*. Esquema de la regulación del arco neural (modificado por Dartt) (18).

3.1.4.4. Regulación entre el sistema nervioso y el sistema inmune

La superficie ocular está densamente inervada por fibras nerviosas sensoriales y autonómicas que aseguran la integridad epitelial y son la principal fuente de inflamación neurogénica (19). Las retroacciones entre el sistema nervioso y el sistema inmune se evidencian por la liberación de neuromediadores y citoquinas. La sustancia P(SP), el péptido asociado al gen de la calcitonina(CGRP), el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el neuropéptido Y (NPY) son neuromediadores liberados en los focos inflamatorios por la células epiteliales de la superficie ocular, de los tejidos de las glándulas lagrimales y de las terminaciones

nerviosas. Estas sustancias modulan la activación de las células inmunitarias que desencadenan el reflejo de lagrimeo e inducen las molestias oculares observadas en los pacientes con síndrome de ojo seco.

Los estudios publicados (20; 21; 22; 23) sugieren que los neuromediadores están implicados en las patologías crónicas de la superficie ocular como el síndrome de ojo seco. Las glándulas lagrimales están reguladas por el sistema nervioso con ramificaciones nerviosas sensoriales y autonómicas capaces de liberar neuromoduladores que modifican la secreción acinar glandular y las reacciones inflamatorias. La sustancia P (SP) y el péptido asociado al gen de la calcitonina (CGRP) producen vasodilatación, extravasación de leucocitos, activación de células inmunitarias, síntesis y liberación de citoquinas que generan una inflamación localizada. El péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el neuropéptido Y (NPY) inducen una cadena de reacción anti-inflamatoria inhibiendo la proliferación de células T y modulando la liberación de citoquinas inflamatorias.

El flujo lagrimal es el resultado de un equilibrio precario entre los nervios parasimpáticos, simpáticos y sensoriales (24). La SP y el CGRP, ambos liberados por los nervios sensoriales son la causa principal de la inflamación neurogénica. Se ha descrito un aumento de factor de crecimiento neuronal (NGF), CGRP, NPY y NGF en pacientes con síndrome de ojo seco (25). Se desconoce si estas alteraciones son el mecanismo patogénico de la enfermedad o si son el resultado de los cambios en la superficie ocular.

La integridad de la película lagrimal es el resultado de un equilibrio dinámico entre su producción, su difusión y su eliminación en la superficie ocular. Estos 3 procesos están regulados por una compleja red de retroacciones entre los nervios sensitivos, autónomos y motores, y el sistema inmune. Cualquier desajuste puede comprometer la homeostasis de la película lagrimal.

3.2. CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL CON LÁSER

La córnea es responsable de cerca del 80% del poder dióptrico del ojo. Es una lente biológica que junto con el cristalino se encarga de focalizar en la retina las imágenes percibidas. En caso de ametropías, la imagen no se forma en la retina sino que por delante de la retina en los miopes, o por detrás de la retina en los hipermetropes.

La base de la cirugía refractiva corneal con láser radica en cambiar la curvatura de la córnea modificando así el poder dióptrico del ojo para que las imágenes se formen en la retina.

3.2.1. RECUERDO HISTÓRICO

El Dr. Jose Barraquer se considera el pionero de la cirugía refractiva corneal que describió en el año 1949 como la “modificación de la refracción del ojo por una intervención quirúrgica plástica sobre la córnea”. El Dr. Barraquer realizó las primeras queratomileusis (del griego keratos: córnea y mileusis: tallado) en humanos vivos mediante el corte de un lentículo corneal que era rápidamente congelado y remodelado en un criolito antes de ser reposicionado en el ojo del paciente. El procedimiento no fue muy difundido por las dificultades técnicas que limitaban su seguridad, predictibilidad y exactitud, pero sirvió de base al desarrollo futuro de las técnicas laminares corneales empleadas en la actualidad.

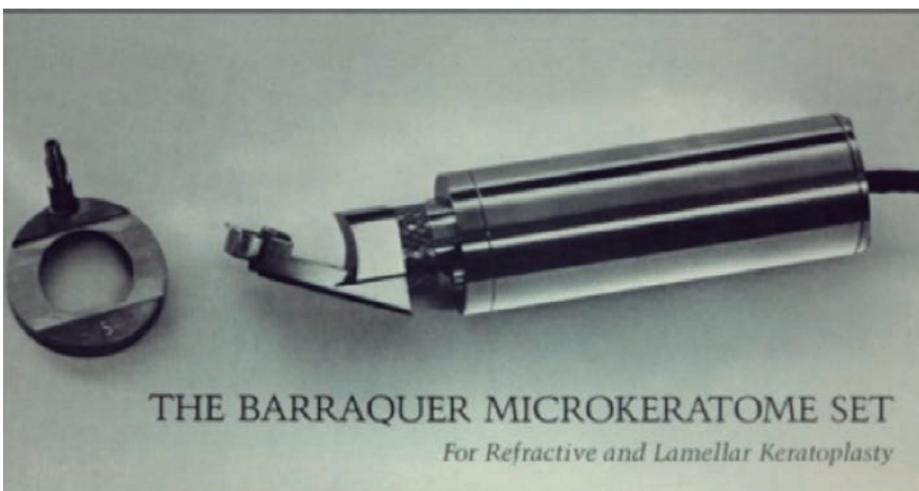
Entre los años 1960 a 1980 predominaron los procedimientos incisionales en los que se modificaba la curvatura corneal mediante incisiones no penetrantes en la superficie corneal. Las queratotomías radiales para corregir la miopía y las incisiones arcuatas para corregir los astigmatismos presentaron resultados poco alentadores a largo plazo debido a su baja precisión, a su baja reproducibilidad y a la gran inestabilidad corneal que inducían.

El gran salto cualitativo se produce en 1983 cuando se describe por primera vez el efecto de la energía del láser de 193 nm de longitud de onda sobre la córnea: Trokel utiliza por primera vez el Láser Excimer para realizar un esculpido en el estroma corneal con una precisión micrométrica.

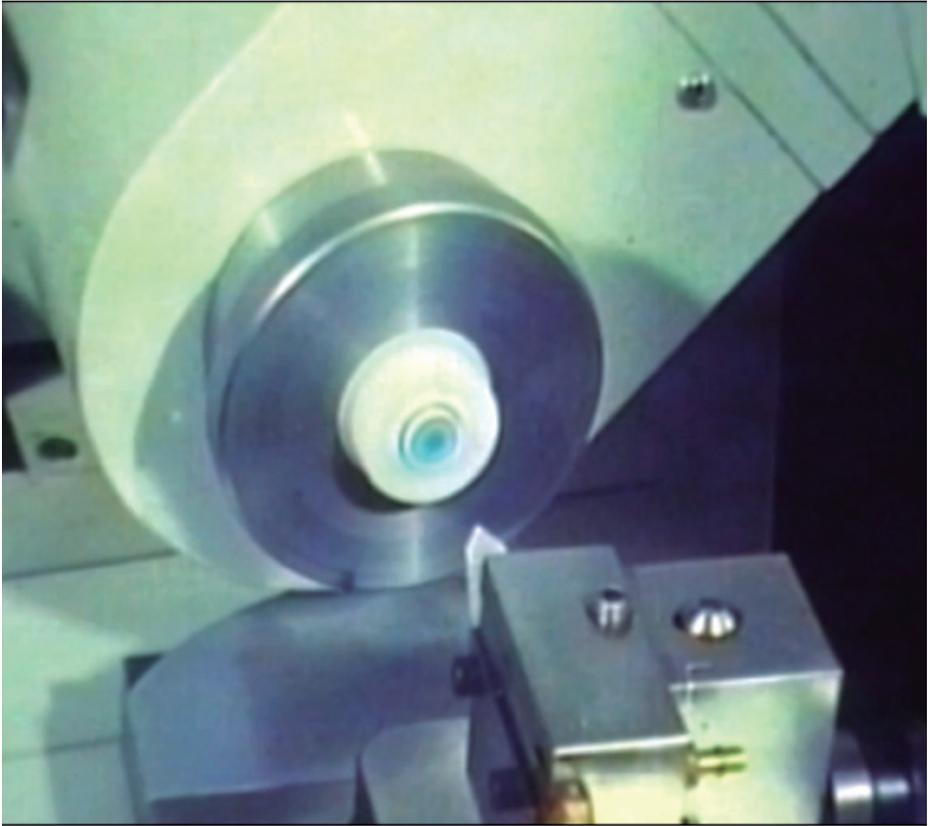
El láser excímer es un láser de gas (Argón-Flúor). El término Excimer proviene del inglés Excited Dimer (dímero excitado). La radiación ultravioleta emitida produce una rotura de los enlaces intramoleculares siendo mínima la lesión producida por efecto térmico a los tejidos circundantes. Se obtienen unas incisiones corneales muy regulares y con mínimas alteraciones histológicas, lo que lo convierte en un procedimiento muy apto para la cirugía corneal. La ablación remodela la córnea con alta precisión modificando así su poder dióptrico y corrigiendo los defectos refractivos previos.



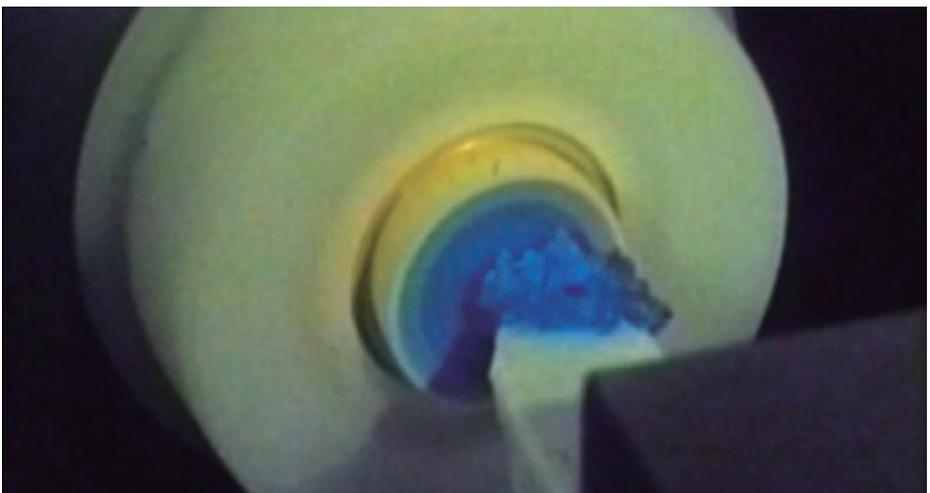
◀ **Figura 6_** Retrato del Dr. Jose Ignacio Barraquer.



◀ **Figura 7_** Microqueratomo de Barraquer utilizado en la queratomileusis y para realizar queratoplastias laminares.



← **Figura 8_** El botón corneal obtenido tras el corte con el microqueratomo se coloca en un criolito montado en un torno que congela el botón corneal para facilitar el esculpido.



← **Figura 9_** Esculpido de la córnea congelada con un queratomo mecánico para cambiar su curvatura.

Se retomaron entonces los principios de la Queratomileusis enunciada por el Dr. Jose Ignacio Barraquer pero con una tecnología infinitamente más precisa.

3.2.2. LA MIOPIA

3.2.2.1. Sistema óptico perfecto

En óptica paraaxial podemos definir un sistema óptico perfecto como aquel en el que todos los rayos de luz procedentes de un mismo punto objeto, convergen en un mismo punto imagen. Para que este fenómeno en apariencia simple suceda en la práctica, sería necesario un sistema totalmente libre de aberraciones ópticas.

Decimos que un sistema óptico se comporta estigmáticamente para dos puntos O y O' cuando todos los rayos que parten de O y pasan por el sistema se cortan real o virtualmente por O' . Para que esto suceda es necesario que el camino óptico a lo largo de cualquier rayo entre O y O' sea constante.

En la mayoría de sistemas esta condición no puede cumplirse con rigor para todos los puntos del objeto, sólo algunas superficies reflectantes o refractantes cumplen estrictamente la condición de estigmatismo para algunos puntos.

El óvalo de Descartes o los puntos de Young de una superficie esférica son algunos ejemplos de sistemas que se comportan estigmaticamente.

3.2.2.2. Concepto de miopía

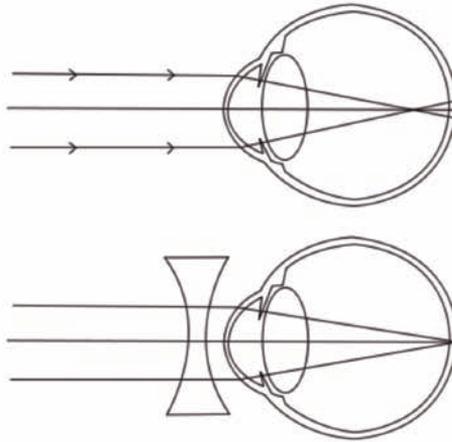
El término miopía proviene del griego *myops* formado por *myein* (entrecerrar los ojos) y *ops* (ojo). Es el estado refractivo del ojo inverso a la hipermetropía en el que la imagen se forma por delante de la retina.

Según su etiología, se clasifica la miopía en miopía axial y miopía de curvatura o miopía de índice.

En la *miopía axial* el eje anteroposterior del ojo es más largo de lo normal por lo que la imagen se forma por delante de la retina.

La *miopía de curvatura o de índice* se debe a un exceso de potencia de los medios transparentes del ojo (queratocono, catarata, esferofaquia) por lo que los rayos luminosos procedentes de objetos situados a cierta distancia del ojo convergen hacia un punto anterior a la retina.

La base de la cirugía refractiva corneal con láser radica en cambiar la curvatura de la córnea modificando así el poder dióptrico del ojo para que las imágenes se formen en la retina.



◀ **Figura 10_** En la miopía las imágenes se forman por delante de la retina por lo que se corrige con una lente divergente.

3.2.3. TÉCNICAS DE CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL

La cirugía refractiva comprende un amplio abanico de procedimientos dirigidos a modificar la refracción del ojo alterando la forma de la córnea. El desarrollo de los láseres ha conseguido perfeccionar las técnicas de incisión corneal. Las técnicas más empleadas hoy en día por su seguridad y eficacia son la PRK y el LASIK.

3.2.3.1. Queratectomía fotorrefractiva (PRK)

› 3.2.3.1.1. Técnica quirúrgica

La queratectomía fotorrefractiva (PhotoRefractive Keratectomy: PRK) es una técnica de ablación de la superficie corneal que implica la remoción del epitelio corneal seguida de una ablación mediante láser Excimer de la membrana de Bowman y de parte del estroma corneal. El primer procedimiento de PRK fue efectuado en un ojo humano por McDonald en 1989 y fue aprobada por la FDA en el año 1995.

Antes de la aparición del LASIK, la PRK era la técnica de cirugía refractiva corneal más usada para corregir la miopía y el astigmatismo.

Se han usado varios métodos para remover el epitelio corneal incluyendo la ablación con el propio láser Excimer (técnica transepitelial), el uso de alcohol diluido, o la abrasión con cepillo. Un estudio experimental (26) comparó la eficacia de las 3 técnicas de desepitelización corneal más empleadas y tras analizar la calidad de la superficie obtenida con microscopía electrónica de barrido se observaron muescas en la membrana de Bowman tras la desepitelización manual mientras

que la membrana de Bowman quedó intacta tras la desepitelización con alcohol y con cepillo. Los resultados refractivos tras desepitelización con cepillo o desepitelización con alcohol son similares aunque se describen menos complicaciones en el postoperatorio inmediato tras la desepitelización con alcohol diluido (27).

Hoy en día el LASIK es la técnica de cirugía refractiva corneal más empleada para corregir los defectos refractivos bajos por su seguridad y eficacia y por su recuperación postoperatoria casi-inmediata. Los pacientes intervenidos de PRK padecen lagrimeo, fotofobia y molestias importantes los primeros días del postoperatorio debido a la desepitelización corneal, por lo que la recuperación visual y funcional es más lenta.

▷ 3.2.3.1.2. Indicaciones

La PRK está actualmente indicada para corregir miopías bajas y medias y es la técnica de elección en pacientes con espesor corneal bajo, erosiones corneales recidivantes, distrofia de la membrana basal epitelial o en pacientes que por deporte o profesión están más expuestos a sufrir traumatismos (policías, militares, etc...) y en los que el LASIK podría estar contraindicado.

▷ 3.2.3.1.3. Complicaciones

La principal complicación tras la PRK es la formación de una opacidad estromal llamada "Haze" que compromete la agudeza visual del paciente.

Se describe de 2 a 4 % la incidencia de haze corneal tras queratectomía fotorefractiva dependiendo de la profundidad de ablación: la incidencia de haze aumenta con la profundidad de la ablación. Se han descrito otros factores asociados a una mayor incidencia de haze: el sol, el embarazo y el tabaco (28).

Varios fármacos han sido analizados para prevenir o modular la aparición de haze corneal. Los corticoides tópicos en pauta reductoras durante 3 a 5 meses postoperatorios (29), el ácido ascórbico (30), el activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (28), y la mitomicina-C intraoperatoria (29; 31; 32; 33). La mitomicina actúa frenando la hiperproliferación de queratocitos postoperatoria. La microscopía confocal de pacientes tratados con MMC durante la PRK no mostró cambios en el epitelio ni en el endotelio con respecto a los niveles previos a la operación (34), y no se observaron diferencias entre los dos grupos, uno tratado con MMC y otro sin MMC, en la irregularidad corneal, la disfunción transitoria de la película lagrimal ni en la variación de la biomecánica corneal (31). En los estudios que utilizaron MMC no se describieron efectos adversos importantes aunque existe controversia sobre la concentración adecuada y el tiempo de exposición de las córneas a la mitomicina C durante la PRK (34).

Sin embargo se puede considerar la PRK como una técnica más segura que el LASIK ya que no existen las complicaciones asociadas al flap y tras la reepitelización corneal la córnea recupera su estructura íntegra.

3.2.3.2. LASIK

› 3.2.3.2.1. Técnica quirúrgica

La técnica **LASIK** (siglas en inglés de “**L**As**e**r in **S**itu **K**eratomileusis”) es la más extendida en la actualidad por su seguridad y eficacia. Queratomileusis proviene del griego querato (córnea) y mileusis (esculpir).

A inicios de los años 90, Pallikaris y Buratto integraron exitosamente el láser Excimer con las técnicas laminares in situ dando lugar al LASIK. Se usa por primera vez el láser Excimer para realizar la técnica quirúrgica LASIK para la corrección de defectos refractivos en 1998.

A diferencia de la PRK, el LASIK es una técnica laminar que usa un microqueratomo o más recientemente un láser de femtosegundos para crear un flap corneal constituido por epitelio, membrana de Bowman y estroma corneal anterior. El flap se levanta dejando una bisagra y a continuación se realiza la ablación con láser Excimer del lecho estromal. Después de la ablación, se reposiciona el flap para permitir que se adhiera al lecho estromal por acción de la bomba endotelial.

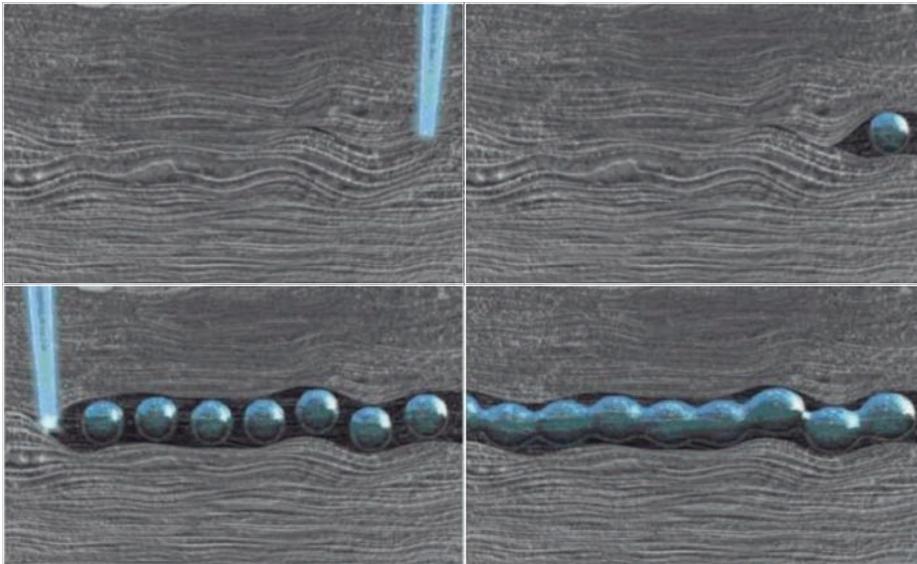
La obtención del flap se puede realizar de forma mecánica con un microqueratomo o mediante un láser de femtosegundos. Esta nueva variante ha recibido el nombre de “femto-LASIK”.

El láser Intralase se convirtió en el primer láser de femtosegundo aprobado en EE.UU para realizar incisiones durante las cirugías de trasplante de córnea.

Mediante la emisión de 15.000 pulsos infrarrojos por segundo logra separar el tejido a nivel molecular sin transferencia de calor o impactos al tejido circundante. Este proceso se conoce con el nombre de fotodisrupción. La fotodisrupción provoca un fenómeno llamado “Láser Induce Optical Breakdown” (LIOB): un haz de pulsos de láser de muy corta duración genera un plasma que se expande a gran velocidad y desplaza el tejido próximo. El plasma extendido continúa a través del tejido como un frente de onda. Cuando el frente de onda pierde energía y velocidad, las ondas acústicas desaparecen y el plasma se enfría tomando la forma de una burbuja. Cuando estas burbujas confluyen se crea un entramado en el interior de la córnea que por efecto presión separa esa porción de tejido. En este proceso se elimina una pequeña cantidad de tejido (menos de

1 micra); la burbuja creada se compone principalmente de dióxido de carbono y agua, la mayoría de los cuales son evacuados cuando se levanta el flap para exponer el lecho corneal. El punto en el que se enfría es la profundidad a la que queremos crear la fotodisrupción, es decir, el punto en que focaliza el láser.

El láser de femtosegundo lidera la revolución dentro del campo de la cirugía corneal en los últimos años.



☛ **Figura 11_** Mecanismo de acción del láser de femtosegundos. Mediante la emisión de 15.000 pulsos infrarrojos por segundo se separa el tejido a nivel molecular sin transferencia de calor o impactos al tejido circundante. El haz de pulsos de láser de muy corta duración genera un plasma que se expande a gran velocidad y desplaza el tejido próximo. El plasma extendido continúa a través del tejido como un frente de onda. Cuando el frente de onda pierde energía y velocidad, las ondas acústicas desaparecen y el plasma se enfría tomando la forma de una burbuja. Cuando estas burbujas confluyen se crea un entramado en el interior de la córnea que por efecto presión separa esa porción de tejido.

› 3.2.3.2.2. Indicaciones

La técnica LASIK es actualmente la técnica de elección para la corrección de la miopía baja y media.

- ✓ Miopía estabilizada desde hace 1-2 años
- ✓ Espesor corneal suficiente para dejar un lecho mayor de 300 micras
- ✓ No signos biomicroscópicos ni topográficos de queratocono

› 3.2.3.2.3. Complicaciones

Las principales complicaciones tras la cirugía corneal LASIK son la ectasia corneal y las complicaciones asociadas al flap.

La **ectasia corneal** (35) se define como un proceso en el que se produce un adelgazamiento corneal progresivo con aumento de la curvatura corneal. En este grupo se incluye el queratocono, la degeneración marginal pelúcida, el queratoglobo y la ectasia corneal que puede ocurrir después de LASIK secundaria al debilitamiento corneal producido por la ablación estromal.

La incidencia de esta patología es difícil de determinar ya que no se dispone de datos fiables. Según las series revisadas (36; 37) encontramos una incidencia que varía del 0.008% al 0.66%.

Se han descrito varios factores (38) que aumentan el riesgo de ectasia post LASIK: el embarazo (39), el frotarse los ojos (40), un estroma residual menor de 250 micras, una queratometría postoperatoria mayor de 47.5 D, una edad menor de 25 años, un espesor corneal central menor de 500 micras, el astigmatismo en contra de la regla, la miopía alta, las reintervenciones, etc...

↪ **Tabla 1_** Tabla comparativa entre la técnica laser in situ keratomileusis (LASIK) y la queratectomía fotorefractiva (PRK) (41).

	LASIK	PRK
VENTAJAS	<ul style="list-style-type: none"> • Recuperación visual rápida • Proceso indoloro 	<ul style="list-style-type: none"> • No complicaciones asociadas al flap corneal • No riesgo de ectasia corneal • Ablación estromal más superficial
INCONVENIENTES	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Posibles complicaciones asociadas al flap ▪ Riesgo de ectasia ▪ Ablación estromal más profunda 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolor postoperatorio ▪ Recuperación visual más lenta ▪ Tratamiento corticoideo prolongado

3.3. SÍNDROME DE OJO SECO POST CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL CON LÁSER

3.3.1. DEFINICIÓN

El International Dry Eye Work Shop (DEWS) (3) definió en 2007 el síndrome de ojo seco como *“una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal. Se acompaña de un incremento de la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular. Se puede producir o por una secreción lagrimal inadecuada o por un exceso de evaporación de la lágrima”*. El concepto de osmolaridad lagrimal fue un añadido a la definición previa de 1995, siendo hoy en día un elemento clave en la etiopatogenia y el manejo del síndrome de ojo seco.

Es conveniente hacer un pequeño inciso sobre la terminología empleada para nombrar esta patología. En inglés se usa el término Dry Eye Syndrom (DES) sin que ello implique ninguna afectación sistémica además de los signos y síntomas oculares. La traducción literal en español sería Síndrome de Ojo Seco (SOS). Sin embargo en el día a día se usa comúnmente el término “ojo seco” y raramente “síndrome de ojo seco” para referirse a esta patología. El término “ojo seco” hace únicamente referencia a la disminución de la producción acuosa, y es un término reductor para describir esta condición ya que no refleja la compleja fisiopatología que queda plasmada en la renovada definición del DEWS. En este trabajo seguiremos usando el término síndrome de ojo seco (SOS).

Los principales factores de riesgo asociados al síndrome de ojo seco son el sexo femenino, la menopausia, la terapia hormonal sustitutiva, una deficiencia de ácidos grasos omega 3 y/o 6, la cirugía refractiva corneal, la deficiencia de vitamina A, el trasplante de médula ósea, la hepatitis C, etc...

⇨ **Tabla 2_** Factores de riesgo del síndrome de ojo seco (3)

<i>Nivel de evidencia</i>		
CONSISTENTE	SUGERENTE	POCO CLARA
Anciano	Raza asiática	Raza hispana
Sexo femenino	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Tabaquismo
Terapias hormonales sustitutivas	Antidepresivos tricíclicos	Anticolinérgicos
Antihistamínicos	Beta bloqueantes	Antipsicóticos
Enfermedad tejido conectivo	Diabetes Mellitus	Alcohol
Cirugía refractiva corneal	Infección por VIH/HTLV1	Menopausia
Radioterapia	Quimioterapia sistémica	Inyección de toxina botulínica
Trasplante células madres hematopoyéticas	Extracción de catarata extracapsular y queratoplastia penetrante	Embarazo
	Isotretinoína	Acné
Deficiencia de Vitamina A	Ambientes de baja humedad	Gota
Infección por Hepatitis C	Sarcoidosis	Anticonceptivos orales
Deficiencia de andrógenos	Disfunción ovárica	

El síndrome de ojo seco puede ocasionar desde una simple irritación hasta un malestar severo, fotofobia y pérdida de visión. Clínicamente se evidencia una disminución del volumen de la película lagrimal, un aumento de la tasa de evaporación lagrimal y un incremento de la osmolaridad lagrimal. No siempre existe una correlación directa entre los hallazgos clínicos y la severidad de los síntomas referidos por los pacientes lo que dificulta el establecimiento de criterios diagnósticos objetivos para definir esta compleja patología.

3.3.2. PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La cirugía refractiva corneal es una opción segura y efectiva (1) para corregir los defectos refractivos. El síndrome de ojo seco es una consecuencia muy frecuente: más del 95% de los pacientes (2) presentan síntomas de ojo seco tras la cirugía refractiva corneal. Si bien en la mayoría de los casos estos síntomas son más habituales en el postoperatorio inmediato y son temporales, un pequeño porcentaje de pacientes desarrolla un síndrome de ojo seco crónico frecuente-

mente refractario a los tratamientos habituales. 60% de los pacientes presentan síntomas durante el primer mes postoperatorio de LASIK (1; 22). Se describe que los síntomas de ojo seco mejoran entre los 6 meses y el año después de la cirugía en la mayoría de los pacientes (1; 22).

Los datos epidemiológicos disponibles sobre el diagnóstico del síndrome de ojo seco inducido post cirugía refractiva corneal son limitados y poco fiables, ya que varían según los criterios utilizados por cada autor para definir el SOS y el tiempo de seguimiento realizado. La prevalencia del síndrome de ojo seco en pacientes de LASIK sin historial previo de síndrome de ojo seco varía según la definición de síndrome de ojo seco entre el 0.25% y el 45% aunque los tiempos de seguimiento y los criterios diagnósticos son muy dispares entre los diferentes estudios analizados. La mayoría de los pacientes candidatos a la cirugía refractiva corneal son portadores de lentes de contacto o son intolerantes a las mismas, por lo que el síndrome de ojo seco es un diagnóstico preoperatorio relativamente frecuente. Se estima entre el 38 y el 75% la prevalencia del síndrome de ojo seco en el preoperatorio de los candidatos a cirugía refractiva corneal (42; 43) dependiendo de los criterios aplicados.

El síndrome de ojo seco es considerado como la principal complicación tras la cirugía LASIK según los cirujanos. La calidad de vida de los pacientes puede verse seriamente afectada y su satisfacción comprometida por esta patología.

Existen muy pocos estudios sobre la sequedad ocular post PRK. Un estudio prospectivo con un seguimiento medio de 12 años describió una prevalencia de síndrome de ojo seco post PRK del 3%, valor comparable a la prevalencia del síndrome de ojo seco post LASIK (44).

La severidad y duración de la enfermedad requieren de un estudio prospectivo controlado mayor para obtener datos estandarizados y comparables.

3.3.3. IMPACTO DEL SÍNDROME DE OJO SECO TRAS LA CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL

El síndrome de ojo seco post cirugía refractiva corneal es el principal motivo de insatisfacción de los pacientes tras la intervención. La mayoría de los síntomas son temporales pero en algunos casos persisten y son refractarios a los tratamientos convencionales.

3.3.3.1. Impacto sobre la calidad de vida

El impacto del síndrome de ojo seco sobre la calidad de vida tras la cirugía refractiva corneal está condicionado por:

- ▶ El dolor y los síntomas causados por la irritación. Los pacientes suelen referir sensación de cuerpo extraño o arenilla, pesadez y cansancio ocular al final del día que en algunos casos les puede causar dolor de cabeza.
- ▶ El efecto sobre la salud ocular y general así como sobre el bienestar
- ▶ El efecto sobre la percepción de la función visual
- ▶ El impacto sobre la capacidad visual

La irritación del síndrome de ojo seco puede ser debilitante y causar efectos psicológicos y físicos que tienen un impacto sobre la calidad de vida. El síndrome de ojo seco también limita y degrada el rendimiento en las actividades cotidianas relacionadas con la visión, como por ejemplo la conducción o el uso del ordenador. Un estudio reciente analizó la relación entre la felicidad subjetiva referida por los pacientes y el síndrome de ojo seco en la población de una empresa japonesa, y observaron una correlación inversa entre la felicidad y los síntomas de SOS (45).

La necesidad de usar con frecuencia lágrimas artificiales puede afectar las interacciones sociales y laborales. El coste del tratamiento y la falta de un tratamiento etiológico para el síndrome de ojo seco incrementan el impacto de este importante problema de salud pública.

3.3.3.2. Impacto funcional

El síndrome de ojo seco limita y degrada la capacidad visual de los pacientes que lo padecen incluyendo la realización de actividades diarias comunes relacionadas con la visión.

▷ 3.3.3.2.1. La lágrima, elemento óptico esencial

Al pasar por el ojo, la luz atraviesa de forma successiva la película lagrimal, la córnea, el humor acuoso, el cristalino y el humor vítreo hasta los conos y bastones retinianos.

En un sistema óptico compuesto por varias superficies y varios índices de refracción el elemento que posee mayor poder refractivo es aquél situado entre dos medios con mayor diferencia entre índices de refracción, en este caso la interfase aire/lágrima.

↵ **Tabla 3_** Índices de refracción de los diferentes medios del globo ocular

	Índice de refracción	Espesor (micras)
Aire	1,000	
Lágrima	1,336	6-20
Córnea	1,377	550
Humor Acuoso	1,337	360
Cristalino	1,420	3700
Humor Vítreo	1,336	16300

El poder refractivo de la lágrima es de 48.35 dioptrías (D) siendo la estructura con mayor poder refractivo del ojo. Cuando la lágrima se acopla con la córnea su poder refractivo pasa a ser 42.36 dioptrías.

Varios estudios han observado que las variaciones en el espesor de la lágrima tienen poco efecto sobre su poder refractivo (0.1 D de variación para 20 μm de espesor). Sin embargo, si la lágrima tiene un espesor irregular aumentan las variaciones del radio de curvatura anterior y en consecuencia se modifica su poder refractivo (1.3 D de variación para un radio de 7.6 mm).

Estos cambios del poder refractivo producidos por la irregularidad de la película lagrimal se deben al aumento de las aberraciones ópticas de alto orden. Cuando la lágrima desaparece la córnea pasa a ser el elemento de mayor poder refractivo en el ojo.

› 3.3.3.2.2. Impacto sobre la función visual

La agudeza visual se mide de manera estandarizada en la consulta. La función visual es una medida de la capacidad de una persona para realizar tareas que hacen uso intensivo de la visión como leer, usar el ordenador, hacer trabajos profesionales, conducir de noche o ver la tele. Las quejas visuales son muy prevalentes entre los pacientes con síndrome de ojo seco. Generalmente se describen como trastornos de la visión, visión borrosa, visión nublada que se aclara temporalmente al parpadear. Estos cambios transitorios y parpadeo-dependientes pueden ser profundos y causar una marcada caída de la sensibilidad al contraste y de la agudeza visual, afectando la productividad en el trabajo y la calidad de vida de los pacientes.

La irregularidad de la superficie corneal al desecarse el epitelio, la inestabilidad de la película lagrimal y su evaporación se pueden visualizar y cuantificar con

herramientas que van desde la topografía corneal (índice de regularidad de la superficie corneal) hasta instrumentos más complejos como los aberrómetros que mediante el análisis del frente de onda cuantifican las aberraciones que pueden degradar la calidad de la visión y afectar la función visual no relacionada con la agudeza visual.

Varios estudios (46; 47; 48) han puesto de manifiesto que cualquier cambio local en el espesor y regularidad de la película lagrimal introduce aberraciones ópticas en el sistema óptico del ojo (49; 50; 51). Así, los pacientes con síndrome de ojo seco presentan mayores aberraciones ópticas y mayor fluctuación de su agudeza visual que los pacientes sanos (52).

El mantenimiento de una superficie lagrimal regular es por lo tanto esencial para obtener imágenes con buena calidad óptica.

3.3.4. ETIOPATOGENIA DEL SÍNDROME DE OJO SECO POST CIRUGÍA REFRACTIVA

El síndrome de ojo seco tiene una etiología compleja y multifactorial (53). La superficie ocular y las glándulas lagrimales constituyen una unidad funcional que trabaja para una correcta regulación entre el microambiente de la superficie ocular y la calidad de la película lagrimal.

Se han presentado múltiples teorías (53) sobre el mecanismo por el que la cirugía refractiva corneal se incorpora en la patofisiología del síndrome de ojo seco. La causa más avalada es el daño iatrogénico producido por la cirugía sobre la inervación corneal (54).

3.3.4.1. Morfología de la inervación corneal

Los nervios aferentes sensitivos proceden de la rama oftálmica del nervio trigémino. Penetran en la córnea en su periferia y forman un plexo sub-basal denso cuyas ramificaciones terminales penetran en el epitelio corneal (43). La disrupción iatrogénica de la inervación corneal es la causa más validada del síndrome de ojo seco post cirugía refractiva corneal.

La microscopía confocal in vivo es una técnica no invasiva que permite identificar y caracterizar el plexo nervio sub-basal y los nervios estromales. Varios estudios han usado esta tecnología para estudiar los cambios morfológicos de los nervios corneales después de la cirugía refractiva corneal y han observado que 80% de los pacientes intervenidos de LASIK presentaron disminución de la densidad del plexo nervioso sub-basal en el postoperatorio inmediato (55). La regeneración del plexo sub-basal sigue un patrón centrípeto de la periferia hasta

el centro de la córnea (56). A los 3 meses de la intervención se pueden apreciar fibras nerviosas cortas no conectadas. Las conexiones empiezan a aparecer a los 6 meses de la intervención (57; 58; 59). Se ha descrito que a los 2 años del procedimiento el plexo nervioso corneal sub-basal todavía no ha recuperado su densidad inicial (55). Otro estudio observó tras 5 años de seguimiento post LASIK que la densidad nerviosa del plexo sub-basal se redujo del 51, 35 y 34% al año, a los 2 años y a los 3 años respectivamente. A los 5 años, la densidad del plexo nerviosos sub-basal seguía siendo inferior a los valores preoperatorios aunque esta diferencia no era significativa (60). A pesar de la regeneración corneal progresiva que se observa después de la cirugía refractiva corneal, los pacientes operados de LASIK tienen una morfología corneal alterada años después del procedimiento: los nervios aparecen más finos, más ondulados y con ramificaciones anormales (61).

Los nervios estromales tienen una morfología más variable por lo que son más difíciles de cuantificar. Sin embargo, el efecto de la cirugía refractiva corneal sobre los nervios estromales es muy similar: se observa en el postoperatorio inmediato una disminución importante de su densidad en el estroma anterior (62) que puede persistir hasta 3 años después del procedimiento refractivo. No se describen alteraciones en los nervios estromales del lecho estromal posterior (62).

No se establece ninguna correlación entre la morfología de los nervios corneales y la sensibilidad corneal excepto en un estudio que describe una correlación directa entre la regeneración de los nervios corneales, la recuperación de la sensibilidad corneal y la densidad de queratocitos estromales (63).

La sensibilidad corneal tarda en recuperar sus valores mientras que la morfología de los nervios permanece alterada tras la cirugía refractiva corneal.

3.3.4.2. Sensibilidad corneal

Una sensibilidad corneal intacta es indispensable para mantener la autoregulación entre la superficie ocular y las glándulas lagrimales.

La cirugía refractiva corneal induce daño en la red nerviosa corneal durante el corte del flap y durante la ablación con el láser Excimer. Esta disrupción iatrogénica disminuye el lagrimeo basal y reflejo, la frecuencia de parpadeo y dificulta los procesos neurotróficos en las células corneales epiteliales (64). La denervación sensorial produce síntomas irritativos, disminuye la secreción lagrimal acuosa, reduce la secreción lagrimal refleja y ocasiona el síndrome de ojo seco (65). Se ha nombrado (66) una epitelopatía neurotrófica inducida por el LASIK (LINE) por la disrupción del soporte sensorial trófico en la región denervada (67; 68; 69).

La estesiometría disminuye en pacientes operados de cirugía refractiva corneal (65; 70; 71; 72; 73; 64; 74; 75; 76; 77). El tiempo de recuperación de la sensibilidad corneal varía según los estudios de 3 semanas (78; 79; 57; 80; 81) a 12-16 meses después de la intervención (65; 73; 82).

La mayoría de los estudios observan que la sensibilidad corneal, la secreción lagrimal y la calidad lagrimal vuelven a sus valores preoperatorios entorno a los 6 meses de la intervención.

3.3.4.3. *Película lagrimal*

La compleja interacción entre los nervios aferentes sensitivos de la superficie ocular y los nervios eferentes parasimpáticos de la glándula lagrimal modula la composición y la secreción de la película lagrimal. Cualquier elemento que rompa este equilibrio producirá disfunción lagrimal y un aumento de osmolaridad de la película lagrimal que induce inflamación y apoptosis de las células epiteliales.

Existen numerosos estudios que describen una disminución de la producción lagrimal y/o la alteración de la calidad de la película lagrimal tras un procedimiento refractivo corneal. Si bien los diseños de los estudios, los parámetros estudiados, los tiempos de seguimiento varían notablemente de un estudio a otro, la mayoría coinciden en que existe un deterioro de los signos clínicos de síndrome de ojo seco tras la cirugía refractiva corneal que suelen mejorar entorno a los 6-12 meses después de la intervención (2; 73).

Si revisamos los estudios con mayor seguimiento, los resultados son muy variables pero los cambios más notables descritos en la película lagrimal tras la cirugía refractiva corneal son:

- ▶ Disminución de la producción lagrimal
 - Reducción de la secreción basal en el Test de Schirmer
- ▶ Mayor inestabilidad de la película lagrimal
 - alteración de la composición de la película lagrimal
 - compromiso de la función de barrera corneal
 - desajuste párpado/superficie corneal anterior
- ▶ Aumento de la osmolaridad lagrimal

Si bien algunos estudios no observan cambios significativos de estos parámetros antes y después de la cirugía refractiva, el tiempo de restablecimiento de los valores normales preoperatorios se describe entre 3 y 12 meses después de la intervención (72; 67; 68; 70).

3.3.4.4. Factores genéticos

Un estudio reciente ha establecido la primera asociación entre la expresión genética y la susceptibilidad de desarrollar síndrome de ojo seco (83).

Se observó que ratones con deficiencia de trombospondina 1 presentaban síntomas muy similares a los síntomas de síndrome de ojo seco en humanos: alteración de la calidad de la película lagrimal, disfunción de la glándula lagrimal, disminución de la densidad de células caliciformes y expresión de marcadores inflamatorios en la superficie ocular. En base a estas observaciones, eligieron estudiar si las variaciones del gen de la trombospondina (THBS1) localizado en el cromosoma 15 se asociaban con mayor susceptibilidad a desarrollar síndrome de ojo seco (83). Para evitar sesgos debidos a la multicausalidad del síndrome de ojo seco eligieron como único factor causante de síndrome de ojo seco la cirugía refractiva corneal y estudiaron una población de sujetos sanos candidatos a LASIK para evaluar la susceptibilidad genética a desarrollar síndrome de ojo seco crónico tras la intervención. Concluyeron que las variaciones genéticas del gen THBS1 que se asociaban con un descenso de la expresión de la trombospondina en las células epiteliales de la superficie ocular aumentaban la susceptibilidad de los pacientes de desarrollar una inflamación crónica después de la cirugía refractiva corneal (83).

3.3.5. VARIACIONES EN LA TÉCNICA QUIRÚRGICA

El uso del láser de femtosegundos (FS) en lugar del microqueratomo (MK-LASIK) para la creación del flap durante el LASIK (técnica también llamada femto-LASIK) ha supuesto un cambio notable en la cirugía refractiva corneal.

La revisión de los estudios comparativos publicados en dos metaanálisis (84; 85) muestra que no existe un beneficio significativo del femto-LASIK sobre el MK-LASIK: los resultados refractivos y las aberraciones ópticas son comparables con ambas técnicas (86).

Sin embargo, el láser de femtosegundos es más seguro y presenta menos complicaciones intraoperatorias asociadas al flap. El espesor de los flaps obtenidos con el láser de femtosegundos es más reproducible ya que la diferencia entre el espesor programado y el espesor obtenido es menor con el láser de FS (87; 85; 87; 23).

El láser de FS actúa produciendo una fotodisrupción de las células estromales mientras que el microqueratomo realiza un corte mecánico del estroma corneal. Todavía se desconoce en qué medida estas alteraciones influyen en la dinámica y la regeneración de los plexos nerviosos corneales. La configuración más plana, regular y superficial del flap creado por el láser de FS no se asociaba a una regene-

ración más rápida del plexo nervioso sub-basal (88). La repercusión del uso del láser de FS sobre la superficie ocular podría aportar varios elementos nuevos sobre la etiopatogenia del síndrome de ojo seco post LASIK. El efecto de la posición de la bisagra del flap, del ángulo de corte del flap y de su espesor sobre la sensibilidad corneal y el síndrome de ojo seco no parecen variar entre el MK-LASIK y el Femto-LASIK (82). El mayor tiempo de succión requerido con la técnica femto-LASIK podría reducir la población de células caliciformes conjuntivales (89).

No hay consenso al comparar la incidencia de síndrome de ojo seco tras MK-LASIK y Femto-LASIK. La mayoría de los estudios no han observado mayor incidencia de síndrome de ojo seco post LASIK después del femto-LASIK comparado con el microqueratomo (90; 91). Un estudio comparativo observó que el grupo tratado con láser de FS presentó menor incidencia de síndrome de ojo seco post cirugía y precisó menor uso de Ciclosporina que el grupo de tratado con MK (92).

Este cambio en la técnica quirúrgica no parece haber tenido repercusiones significativas sobre la incidencia o gravedad del síndrome de ojo seco post LASIK.

Hoy en día, el femto-LASIK es la técnica de elección por su seguridad, eficacia y reproducibilidad. El desarrollo de nuevas plataformas de láser de femtosegundos con flaps de menor espesor, pulsos de energía menores, mayor tasa de repetición y métodos de estabilización corneales diferentes (succión corneal versus succión conjuntival) amplían de nuevo las opciones en cuanto a la elección de la técnica quirúrgica más inocua. La comparación del perfil protéico lagrimal en pacientes intervenidos de LASIK con 2 plataformas de láser de femtosegundos (una en cada ojo del mismo paciente) ha evidenciado una respuesta biológica diferente reflejada en perfiles protéicos alterados entre ambos ojos.

No se han encontrado estudios sobre el efecto de los diferentes métodos de desepitelización corneal en la PRK sobre la morfología del plexo nervioso sub-basal y la prevalencia de síndrome de ojo seco post cirugía refractiva corneal.

Las repercusiones funcionales e histológicas de las cirugías refractivas corneales siguen evolucionando paralelamente a los avances tecnológicos.

3.3.6. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

El test diagnóstico ideal debería tener una sensibilidad y especificidad altas, ser reproducible, no invasivo y manejable en la práctica clínica diaria. Actualmente ninguno de los tests diagnósticos disponibles cumple estos criterios, y la intensidad de los síntomas que refieren los pacientes determina en muchas ocasiones el diagnóstico y la gravedad de síndrome de ojo seco.

3.3.6.1. Cuestionarios

El síndrome de ojo seco tiene una repercusión importante sobre la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. La repercusión de esta patología sobre la calidad de vida de los pacientes se puede valorar mediante cuestionarios específicos indispensables para determinar la gravedad de la enfermedad y monitorizar la respuesta al tratamiento (93). Existen actualmente numerosos cuestionarios disponibles que intentan determinar la severidad y la frecuencia de los síntomas de ojo seco que padecen los pacientes: el Ocular Surface Disease Index, el Impact of Dry Eye on Everyday Life questionnaire (IDEEL), el 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire and Texas Eye Research, el Technology Center Dry Eye Questionnaire, el cuestionario de Mc Monnies (94), el de Schein (95) y el de Donatey Benítez del Castillo (96), etc...

La valoración de la repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes que padecen síndrome de ojo seco mediante cuestionarios específicos es fundamental para determinar la gravedad de la enfermedad y realizar un seguimiento adecuado de la respuesta terapéutica.

3.3.6.2. Aclaramiento lagrimal

Las pruebas de aclaramiento mediante dilución de fluoresceína con tiras de Schirmer o mediante fluorofotometría son otro instrumento de utilidad en el diagnóstico del síndrome de ojo seco.

El test de aclaramiento lagrimal permite valorar la renovación de la película lagrimal en la superficie ocular. Se realiza instilando una gota de colirio de fluoresceína 0.5% y oxybuprocaina 0.04% en el fondo de saco y observando su permanencia en la superficie ocular.

Existen 2 técnicas actualmente empleadas para medir el aclaramiento de la fluoresceína instilada en la película lagrimal.

El fluorómetro para determinar el aclaramiento de fluoresceína no está disponible en la práctica clínica diaria.

La primera técnica desarrollada por Xu and Tsubota es una variante del test de Schirmer y usa una tira de Schirmer donde se recoge la lágrima teñida con fluoresceína (97). Tras la instilación de la gota de fluoresceína se espera 5 minutos. Con ello se da tiempo a que el volumen lagrimal que se ha visto incrementado tras introducir una gota de colirio en el ojo del paciente, vuelva a la normalidad gracias al mecanismo fisiológico de aclaramiento. A continuación se coloca una tira de Schirmer estándar en la zona del tercio externo de los fondos de

saco lagrimales manteniéndola durante otros cinco minutos. Durante la prueba los pacientes permanecen con los ojos abiertos. Pasado este tiempo se retira la tira y se deja secar durante 15 minutos antes de proceder en ella a la lectura del valor del test de Schirmer con anestesia y del aclaramiento. El aclaramiento viene determinado por la intensidad de tinción de la tira que comparamos con un muestrario estándar de diluciones de fluoresceína que se cuantifican con los valores 1,1/2,1/4,1/8,1/16,1/32,1/64,1/128 y 1/256. El valor de la tira del paciente será aquel que coincida con alguna de las tiras del muestrario. Se consideran valores normales aquellos superiores a 1/8. De esta manera se mide de forma directa el drenaje lagrimal y de forma indirecta la secreción lagrimal. Se ha visto que el test de aclaramiento lagrimal tiene mayor correlación con la edad que el test de Schirmer (97).

La tasa de aclaramiento lagrimal es una técnica sencilla y poco costosa pero es una prueba poco reproducible.

En los últimos años se han probado varias técnicas como la tomografía de coherencia óptica o la scintigrafía lagrimal para determinar el aclaramiento lagrimal de fluoresceína de forma objetiva y mejorar la reproducibilidad y la fiabilidad de este test.

3.3.6.3. *Índice de función lagrimal*

Se han propuesto diversos índices que tratan de cuantificar la dinámica lagrimal para complementar las diversas exploraciones y tests que existen para el diagnóstico del síndrome de ojo seco (98; 97; 99). Uno de ellos es el IFL o índice de función lagrimal que es un parámetro con una sensibilidad y especificidad mayores que la de la mayoría de los tests diagnósticos tradicionales (100; 101). Se obtiene del cociente entre el test de Schirmer y el aclaramiento lagrimal por lo que tiene la ventaja considerar tanto la secreción lagrimal como su drenaje. Se sabe que cuanto mayor es el IFL mejor es la situación de la superficie ocular (102; 103).

El IFL fue descrito por Xu en 1995 utilizando una micropipeta para instilar 10 ml de una mezcla de fluoresceína y anestésico como un método útil para el diagnóstico del síndrome de ojo seco y que permitía distinguir los síndrome de Sjögren de los ojos secos no Sjögren (104).

Posteriormente en 2001 se publicó una modificación en la praxis al utilizar una tira que ya contenía la concentración de fluoresceína adecuada para el cálculo del mismo prescindiendo así de la utilización de una micropipeta para introducir la preparación como se hacía anteriormente (105).

Se estableció el punto de corte que discrimina a los pacientes con síndrome de ojo seco en un valor del IFL menor o igual a 74. Para ello se calcularon varios puntos de corte posibles dando prioridad a la sensibilidad sobre la especificidad con la finalidad de infradiagnosticar el menor número de casos posibles (106).

El IFL es un parámetro fácil de determinar y cuya sensibilidad y especificidad superan la del test de Schirmer y el aclaramiento aislados para el diagnóstico del síndrome de ojo seco.

3.3.6.4. Tiempo de rotura de la película lagrimal

El tiempo de rotura de la película lagrimal llamado en inglés “Break Up Time” (BUT) fue originalmente descrito por Norn en 1969 y posteriormente por Lemp y Holly para evaluar la estabilidad y la calidad de la película lagrimal.

El exámen se realiza instilando una gota de fluoresceína en el fondo de saco inferior. Seguidamente el paciente parpadea varias veces y después mantiene los ojos abiertos mientras examinamos la película lagrimal en la lámpara de hendidura con un haz de luz amplio y un filtro de azul cobalto. Tras un corto período de tiempo aparecerán manchas y/o líneas negras en la película lagrimal. El tiempo de rotura viene dado por el tiempo entre el último parpadeo y la aparición de la primera mancha. Valores inferiores a 10 segundos se consideran anormales.

El Tearscope es un instrumento diseñado para evaluar la película lagrimal y donde no es necesario instilar colirios de fluoresceína o anestésicos que pueden alterar los resultados. Consiste en proyectar una imagen de queratoscopio en la superficie corneal y observar el tiempo en que aparecen distorsiones sobre la imagen reflejada.

El BUT es uno de los parámetros rutinarios en la valoración del síndrome de ojo seco y ayuda tanto en el diagnóstico junto a otros parámetros como en el seguimiento de esta patología.

3.3.6.5. Menisco lagrimal

El espesor de la película lagrimal depende de la evaporación de la misma, del coeficiente de difusión de los distintos componentes a través de la córnea y del volumen lagrimal. La medida de la altura del menisco lagrimal puede aportar información valiosa ya que representa el 75-90 % del volumen total de lágrima de la superficie ocular.

La medida objetiva de la altura del menisco lagrimal ha sido objeto de diversos estudios (107; 108) existiendo discrepancias en la metodología utilizada. La técnica más asequible para utilizar en la práctica clínica consiste en medir la

altura del menisco lagrimal de frente al paciente y desde el centro del párpado inferior. Para ello se necesita una lámpara de hendidura con grandes aumentos (40x) y un ocular milimetrado. Dada su dificultad no suele realizarse en la práctica clínica habitual. Por el contrario, la valoración subjetiva del menisco lagrimal es una prueba comúnmente utilizada. Numerosos grupos han diseñado escalas subjetivas para valorar el menisco lagrimal y poder diferenciar entre un menisco «normal» y otro «anormal» basándose principalmente en la apreciación subjetiva de la altura del menisco lagrimal, referenciándolo como claramente visible, escaso o ausente, o si el menisco lagrimal es regular o irregular (109). El valor normal en el centro del párpado inferior está entorno a 0.2-0.3mm.

La disminución de la altura del menisco lagrimal se asocia con mayor alteración epitelial en pacientes con Síndrome de Sjogren o disfunción de las glándulas lagrimales. Al contrario se aprecia un aumento del menisco lagrimal en pacientes con disfunción de las glándulas de Meibomio (110).

En los últimos años se han utilizado varias técnicas como la tomografía de coherencia óptica o nuevos queratógrafos para medir la altura del menisco lagrimal de forma objetiva y mejorar la reproducibilidad y la fiabilidad de este test diagnóstico.

3.3.6.6. Tinciones corneales

› 3.3.6.6.1. Tinción con fluoresceína

La fluoresceína es un colorante que presenta una fluorescencia amarillo verdosa cuando sobre ella se incide una luz azul cobalto. Su máxima fluorescencia se alcanza con una dilución del 0,08g/L por lo que es aconsejable no examinar la superficie ocular al instante de aplicarla si no esperar unos minutos antes de evaluar las tinciones. Se comercializa en forma de colirio o en tiras de papel teñido que se aplican en el fondo de saco inferior. La fluoresceína tiñe las células epiteliales que presentan membranas celulares dañadas.

En el estudio de la superficie ocular la fluoresceína nos permite teñir la película lagrimal y evaluar así la regularidad de la superficie ocular y también es utilizada para determinar el BUT y para el test de aclaramiento lagrimal.

› 3.3.6.6.2. Tinción con Rosa de Bengala y Verde de Lisamina

El **rojo de Bengala** es una anilina roja introducida por Schirmer que tiñe células muertas o desvitalizadas y moco. Para la exploración se introduce un tira impregnada humedecida previamente con solución salina en el fondo de saco. Tras parpadear durante 30 segundos se puede apreciar la tinción en la superficie ocular. Esta tinción produce con frecuencia picor por lo que se recomienda usar con anestésico.

El **verde de lisamina** tiñe las mismas estructuras que el rosa de Bengala pero su tolerancia es mayor.

Las tinciones corneales y conjuntivales difusas son frecuentes en casos de queratoconjuntivitis vírica y medicamentosa. La tinción de la córnea y de la conjuntiva bulbar inferior se observa en pacientes con blefaritis estafilocócica, disfunción de las glándulas de meibomio, lagofthalmos y exposición, mientras que la tinción corneal y conjuntival superior es característica de la queratoconjuntivitis límbica superior. Una tinción con un patrón interpalpebral es típico en las deficiencias acuosas (111; 112).

3.3.6.7. *Test de Schirmer*

Esta prueba fue descrita en 1903 y es la más habitualmente usada en la práctica clínica diaria para evaluar la capa acuosa de la película lagrimal.

- ✓ **La prueba de Schirmer I** mide la secreción basal y refleja y refleja la funcionalidad de la glándula lagrimal principal y de las glándulas lagrimales accesorias. Se realiza colocando una tira de papel fino (Whatman 41) en los fondos de saco, se dobla 5 mm en un extremo y se coloca en los tercios medio y externo del párpado inferior. El paciente permanece con los ojos abiertos o cerrados según le convenga durante 5 minutos en un ambiente cómodo con baja iluminación. Al cabo de 5 minutos se retira la tira y se miden los milímetros que se han humedecido a partir del pliegue: se considera que existe una disminución de la capa acuosa si es inferior a 10mm (113; 114).
- ✓ Para conocer la secreción basal se realiza el **test de Schirmer bajo anestesia o test de Jones** que refleja la funcionalidad de las glándulas lagrimales accesorias. Para ello se instila previamente una gota de colirio anestésico y se esperan unos minutos para que cese el lagrimeo reflejo inducido por el colirio. Posteriormente se seca el fondo de saco con un bastoncillo y se coloca la tira de papel. Esta prueba se conoce también como la secreción basal de Jones, sin embargo no se considera realmente basal ya que persiste la sensibilidad en el borde palpebral y en las pestañas. Se consideran alterados valores inferiores a 10 mm en 5 minutos (114; 115).
- ✓ **El test de Schirmer II** se utiliza para determinar la secreción lagrimal refleja. Se realiza igual que el test de Schirmer I y a continuación se estimula la mucosa nasal con una torunda de algodón seca una vez que se ha introducido la tira de papel en el fondo de saco. Se sospecha una deficiencia de la secreción lagrimal refleja cuando a los 2 minutos se han humedecido menos de 10mm de la tira. Este test es útil para valorar la capacidad residual funcional de la glándula lagrimal en pacientes con síndrome de ojo seco puesto que permite diferenciar la

hiposecreción en pacientes con síndrome de Sjogren de los no-Sjogren ya que en el síndrome de Sjogren está dañado el tejido de la glándula lagrimal por lo que no se observaría un incremento de la secreción lagrimal con el estímulo basal.

La posición de la mirada repercute en los resultados del test de Schirmer aunque no se ha establecido claramente el mecanismo de acción. Se intuye que en una infraversión de 20º la película lagrimal se comprime en el fondo de saco inferior y por ello podría aumentar el volumen de lágrima y la medición de la tira. Se recomienda que el paciente adopte una posición primaria de la mirada durante la realización del test (116).

El test de Schirmer es considerado por muchos la prueba diagnóstica por excelencia para el diagnóstico del síndrome de ojo seco. Mide de forma directa la secreción lagrimal y de forma indirecta su drenaje. Se trata no obstante de un test poco sensible, poco específico, poco reproducible, y que tiene un amplio margen de falsos positivos y de falsos negativos a la hora de diferenciar pacientes con síndrome de ojo seco de los pacientes control (117). A pesar de ser criticado por su variabilidad y mala reproductibilidad, el Test de Schirmer sigue siendo una de las pruebas más solicitadas hoy en día en las consultas de superficie ocular.

3.3.6.8. Estesiometría

La estesiometría es el estudio de la sensibilidad corneal. La medida de la sensibilidad corneal está tomando una gran relevancia en la clínica diaria debido al gran número de factores que pueden afectarla: infecciones (queratitis herpética), cirugía corneal (incisiones limbares, queratoplastia, PRK, LASIK, queratotomía radial), queratitis neurotrófica, agentes tópicos (anestésicos), medicamentos sistémicos (beta-bloqueantes, análogos de la atropina), el uso crónico de lentes de contacto, la diabetes mellitus (118), etc... La preservación de los umbrales normales de sensibilidad corneal permite mantener el trofismo de la superficie ocular y regula el flujo lagrimal a través del arco reflejo neural.

Las fibras nerviosas corneales son ramas periféricas de las neuronas sensoriales del nervio trigémino que han sido identificadas funcionalmente como nociceptoras polimodales (60% de las fibras), mécano nociceptoras (30%) y neuronas sensibles al frío (10%). Tras un estímulo mecánico, térmico o químico se generan sensaciones diferentes dependiendo del grado de activación de cada población neuronal.

Los estesiómetros corneales disponibles para medir la sensibilidad corneal son métodos seguros que permiten realizar un estudio funcional del plexo nervioso corneal pudiendo incluso valorar en el caso de los estesiómetros de gas, los umbrales de sensibilidad de cada tipo de receptor sensitivo.

El **estesiómetro de gas** como el estesiómetro CRCERT-Belmonte (119) es un estesiómetro de no contacto y puede evaluar la funcionalidad de la inervación sensorial corneal midiendo las percepciones generadas con la estimulación selectiva de una u otra de las poblaciones neuronales. El estesiómetro de gas genera pulsos de aire controlados con una fuerza mecánica, una concentración de CO₂ o una temperatura ajustables para estimular selectivamente una población de receptores neuronales. Los estímulos mecánicos, ácidos y de aire caliente evocan sensaciones de irritación mientras que el aire frío genera una percepción de enfriamiento que puede llegar a ser irritante si la temperatura desciende más de 4°C por debajo de los valores basales. Las diferencias en la calidad de las sensaciones varían en función del tipo de estímulo aplicado y de la población de receptores neuronales solicitada.

El **estesiómetro de Cochet-Bonnet** es un estesiómetro de contacto, actualmente el más usado la práctica clínica diaria. El aparato consta de un hilo de nylon de 0,12mm de diámetro con una longitud que se puede ajustar de 60 a 5 milímetros transmitiendo una presión de 12 a 200 mg. Se comienza la exploración estimulando la superficie corneal del paciente aplicando el hilo a 90° inicialmente con la máxima longitud (60mm). Si no hay respuesta se disminuye la longitud del hilo hasta registrar respuesta por parte del paciente.

Se debe medir la sensibilidad en diversas zonas de la córnea y de la conjuntiva. En la córnea se valoran 5 puntos: uno central y cuatro periféricos a 2 mm del limbo (superior, inferior, temporal y nasal). En la córnea nasal la sensibilidad normal es de 11mg/0,0113 mm² (60mm de hilo) y disminuye hacia la periferia, especialmente en las zonas inferiores y superiores.

Este dispositivo, si bien práctico y de fácil manejo sólo estimula de forma inespecífica todas las poblaciones de receptores neuronales corneales. Las medidas de la sensibilidad corneal entre el estesiómetro de no contacto por pulsos de aire y el estesiómetro de contacto de Cochet-Bonnet no son comparables (120); debido a las diferencias en el modo de estimulación de los receptores sensitivos y por lo tanto en la composición del estímulo que generan, los 2 instrumentos posiblemente miden diferentes aspectos de la respuesta neuronal.

En la técnica de LASIK, el corte del flap corneal y el tratamiento refractivo afectan directamente a las terminaciones nerviosas del plexo estromal (81). En la PRK, la desepitelización afecta el plexo sub-basal y el tratamiento refractivo altera el plexo estromal en un plano más superficial que en el LASIK. La disminución de la sensibilidad corneal parece ser menor o incluso inexistente con esta técnica quirúrgica (121; 81).

3.3.6.9. Citología de impresión

El exámen citológico de la superficie ocular permite evaluar la capa superficial de células de la conjuntiva. Esta prueba evidencia la morfología celular y sus alteraciones en determinadas patologías de la superficie ocular. Si bien la queratinización es fácilmente reconocible mediante exámenes biomicroscópicos, la metaplasia escamosa anterior a la queratinización puede ser demostrada mediante la citología de impresión por lo que la convierte en una prueba de gran valor para detectar alteraciones precoces antes de la aparición de los signos clínicos. Tiene un alto valor diagnóstico y pronóstico, teniendo especial interés en patologías inflamatorias ya que permite evaluar la efectividad del tratamiento y la evolución de la enfermedad, pero no se realiza en la práctica clínica rutinaria.

3.3.6.10. Osmolaridad lagrimal

↳ 3.3.6.10.1. Concepto de osmolaridad

La osmolaridad representa el número de partículas osmóticamente disueltas en un litro de solución. La osmolaridad es básicamente una unidad de concentración. Un mol (u osmol) de soluto no iónico disuelto en un kg de agua equivale a $6,02 \times 10^{23}$ moléculas. El osmol resulta ser una unidad muy grande para los fenómenos biológicos y se usa con mayor frecuencia la subunidad, el mOsm/L.

La ósmosis es la tendencia que tienen los solventes a ir desde las zonas con mayor concentración hacia zonas de menor concentración de partículas. En la ósmosis existe un movimiento neto de agua a través de una membrana semipermeable como resultado de la diferencia de concentraciones de un soluto no difundible entre los dos lados de la misma.

La presión osmótica puede definirse como la presión que se debería aplicar a una solución para detener el flujo de solvente a través de una membrana semipermeable interpuesta entre dos soluciones. La presión osmótica aumenta proporcionalmente con la temperatura absoluta. El tamaño o naturaleza de las partículas no influye en ella; sólo el número de partículas es determinante.

La mayoría de los líquidos corporales tiene una presión osmótica similar a la de una solución de cloruro de sodio 0,9% y se dice que una solución es isoosmótica o isoosmolar con los líquidos fisiológicos. Una solución es isotónica o isoosmolar cuando ejerce la misma presión osmótica, es decir contiene la misma concentración de partículas osmóticamente activas. Se suele hablar de soluciones isotónicas cuando tienen la misma presión osmótica que el plasma sanguíneo que es aproximadamente de 300 mOsm/L. Las soluciones de concentración menor de 300 mOsm/L se denominan hipotónicas y si su concentración es mayor se denominan hipertónicas.

Las membranas biológicas son semi permeables, es decir que son permeables para las moléculas del solvente o pequeñas moléculas pero no permiten el paso libre de todas las moléculas disueltas. Una solución es isoosmolar con respecto a una célula viva cuando no ocurre ganancia ni pérdida neta de agua en la célula a través de su membrana celular y no se produce ningún cambio en el volumen celular cuando entra en contacto con la solución.

Con respecto a la osmolaridad de la lágrima, puede considerarse como valor normal fisiológico aproximado el de 302 mOsm/L. Está determinada fundamentalmente por los electrolitos (sodio, potasio, cloro y bicarbonato) secretados por la glándulas lagrimales principales y accesorias mientras que las proteínas y azúcares contribuyen en menor medida. La osmolaridad lagrimal es un concepto dinámico que representa un balance entre la producción, la evaporación, el drenaje y la absorción de la lágrima.

▷ 3.3.6.10.2. Medición de la osmolaridad lagrimal

Cuando un soluto entra en un solvente altera la manera de interactuar de sus moléculas reduciendo su libertad de movimiento. Esto afecta su capacidad de transformación de sólido a líquido o de líquido a gas. Estos cambios son conocidos como las propiedades coligativas de una solución que sólo son dependientes del número de partículas presentes en la solución. La medición de la osmolaridad está basada en la determinación de una de las 4 propiedades coligativas de una solución: el punto de congelación, el punto de ebullición, la presión de vapor y la presión osmótica.

Aunque el cálculo de la osmolaridad mediante la determinación del punto de ebullición o la presión osmótica es posible teóricamente existen limitaciones por la imperfección de las membranas semi permeables y la inestabilidad en las soluciones sometidas a elevadas temperaturas. Por lo que tradicionalmente la osmolaridad se ha calculado mediante la observación del punto de congelación.

Los **osmómetros de descenso crioscópico** son los más utilizados en laboratorio y en industria. Son ideales para líquidos biológicos ya que obtienen mediciones con muestras muy pequeñas (nL o microL) pero no son aptos para soluciones coloidales o muy hiperosmolaes y no son válidos para soluciones viscosas. En oftalmología un modelo que se ha comercializado basado en este principio es el osmómetro de lágrima modelo n°3100 de Advanced Instruments.

Los **osmómetros de presión de vapor** miden el descenso de presión de vapor que experimenta una solución respecto al solvente puesto a la misma temperatura mediante el método higrométrico. También son rápidos y baratos

pudiéndose utilizar ante soluciones de pequeño volumen. Sin embargo tienen peores valores de repetibilidad, no pueden usarse para solutos volátiles y no son ideales para soluciones coloidales o de alta molalidad.

Los **osmómetros de impedancia o conductividad eléctrica** permiten obtener mediante capilaridad una muestra muy pequeña de lágrima (50 nL) directamente del paciente. Apoyando un microchip en el menisco lagrimal inferior se recoge una muestra que es analizada electrónicamente mediante un lector donde obtenemos el resultado de la osmolaridad sin necesidad de llevar o procesar las muestras en un laboratorio. El osmómetro lagrimal más utilizado en las consultas oftalmológicas basado en este modelo es *el Tearlab*. El tear Lab recibió la Conformidad Europea en Octubre de 2008. La medición de la osmolaridad lagrimal debe ser siempre la primera prueba a realizar en la práctica clínica antes de cualquier otra para que los resultados no sean sesgados. La estimulación lumínica, el contacto palpebral, la instilación de un colirio provocan un lagrimeo reflejo y modificación de la osmolaridad existente en el menisco lagrimal. El procedimiento es muy sencillo, rápido y mínimamente invasivo. El rango medible del aparato está entre 275 y 400 mOsm/L con una precisión de ± 5 mOsm/L y precisa de una muestra de 50 nL para determinar un valor objetivo numérico de la osmolaridad lagrimal. Podemos tener dificultades para la obtención correcta de la muestra con pacientes con mala colaboración para mantener el ojo abierto, en ojos con muy escasa producción de lágrima en los que el menisco lagrimal prácticamente es inexistente o también en aquellos en los que la conjuntivocalasia se interpone en dicho menisco cubriendo el borde palpebral. Se aconseja tomar siempre la muestra de ambos ojos comenzando primero por el ojo que presenta más síntomas. No se recomienda recoger muestra en ojos con maquillaje, si se ha instilado un colirio en las dos horas previas, si ha habido manipulación, iluminación o se ha llorado recientemente.

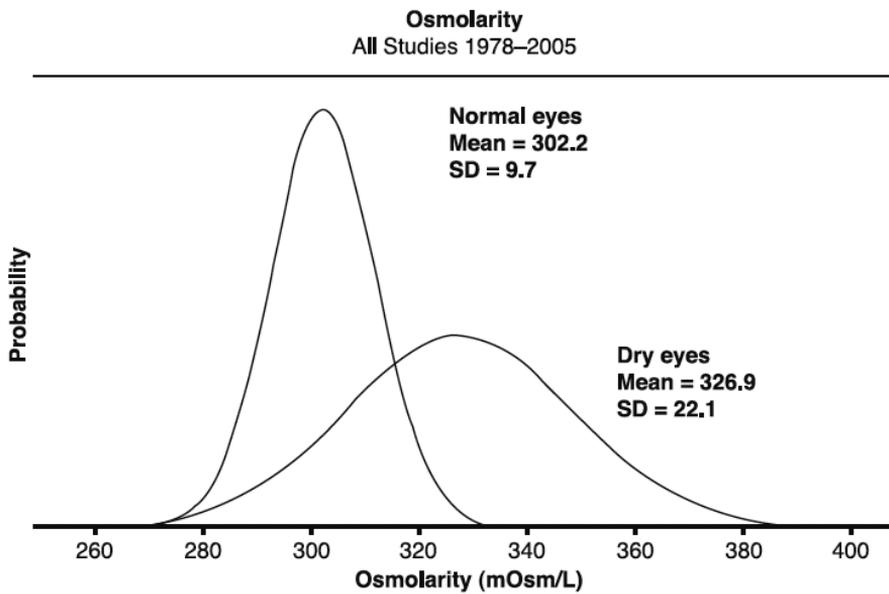
El TearLab era fiable y preciso para medir la osmolaridad de soluciones salinas, incluyendo soluciones de alta osmolaridad (122).

▷ 3.3.6.10.3. Osmolaridad y síndrome de ojo seco

▷ ▷ 3.3.6.10.3.1. Osmolaridad y diagnóstico de ojo seco

La hiperosmolaridad lagrimal resulta de un defecto de la secreción lagrimal acuosa (síndrome de ojo seco por deficiencia acuosa) o por un incremento de evaporación de la fase acuosa de la película lagrimal (síndrome de ojo seco evaporativo). El síndrome de ojo seco evaporativo es el más frecuente aunque la mayoría de los pacientes presentan un cuadro mixto de deficiencia acuosa y ojo seco evaporativo secundario a una deficiencia o una alteración en la calidad de la capa lipídica. Los pacientes con síndrome de ojo seco tienen una tasa de evaporación mayor que los controles lo que ocasiona una hipertonicidad lagrimal.

En los individuos sanos, la osmolaridad sanguínea es de 285-295 mOsm/L y la osmolaridad de la película lagrimal de 296-302 mOsm/L. En pacientes con SOS estos valores se sitúan entre 316-360 mOsm/L. Puede existir una ligera variabilidad de los valores de la osmolaridad a lo largo del menisco lagrimal con picos de hasta 800-900 mOsm/L registrados en la córnea central. Un análisis de los datos de osmolaridad obtenidos entre 1978-2004 observó un solapamiento significativo entre los valores obtenidos en personas sanas y los de los pacientes con SOS (123).



◀ **Figura 12_** Distribución normal de la osmolaridad lagrimal en ojos normales y en ojos de pacientes con SOS. La intersección entre las dos curvas define un valor de corte de 315.6 mOsm/L. (123)

La determinación del valor de corte diagnóstico entre pacientes sanos y pacientes con síndrome de ojo seco debe establecer un compromiso entre la sensibilidad y la especificidad. La osmolaridad lagrimal tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 90% para diagnosticar el síndrome de ojo seco poniendo como punto de corte 316 mOsm/L (123).

⇨ **Tabla 4_** Valores de corte, sensibilidad y especificidad de la osmolaridad: revisión de la bibliografía publicada (124).

Estudio	Año	Corte (mOsm/L)	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo
Sullivan et al. (125)	2010	312	0.72	0.92	
Lemp et al. (126)	2011	311	0.73	0.92	
Versura et al. (127)	2010	305	0.96	0.96	0.98
Tomlinson et al. (128)	2010	316	0.90	0.90	0.85
Jacobi et al. (129)	2011	316	0.81	0.81	

Una variabilidad de más de 10 mOsm/L en la osmolaridad encontrada entre los dos ojos de un mismo pacientes un hallazgo muy sugestivo de síndrome de ojo seco y el valor más alto encontrado debe ser el empleado en la práctica clínica. Los valores bajos pueden reflejar efectos transitorios de los mecanismos de compensación como por ejemplo el lagrimeo reflejo. En definitiva, a diferencia de los sujetos normales, los pacientes con síndrome de ojo seco al tener alterada su homeostasis presentan mayor fluctuación con las variaciones ambientales y mayor variabilidad entre ambos ojos.

Los otros tests diagnósticos habitualmente usados para el diagnóstico del síndrome de ojo seco tienen o menor sensibilidad (tinción corneal, 54%; tinción conjuntival, 60%; valoración de las glándulas de meibomio, 61%) o menor especificidad (BUT, 45%; test de Schirmer, 51%). El valor predictivo positivo del Test de Schirmer I es de 31 (tomando como punto de corte 10 mm tras 5 min) y de 25 para el BUT (punto de corte menor de 10 segundos). Sin embargo, todos estos valores deben de evaluarse junto a los síntomas del paciente y a los hallazgos clínicos (126).

El síndrome de ojo seco es una disfunción de la unidad funcional donde existe una baja correlación entre los síntomas y los signos clínicos observados. Éstos no son exclusivos de una patología específica de la superficie ocular y su variabilidad en intensidad no siempre se correlaciona con el nivel de gravedad;

ciertos pacientes presentan una sintomatología aguda en ausencia de signos clínicos y otros pacientes presentan signos clínicos siendo asintomáticos. Además de cuestionarios, se dispone de abundantes pruebas clínicas para el diagnóstico del síndrome de ojo seco. No existe todavía una prueba Gold standard pero la detección de la hiperosmolaridad lagrimal es el método individual que ha demostrado tener una mayor validez y fiabilidad diagnóstica (130; 131; 4).

Numerosos estudios (132; 133; 4; 134; 135; 136) han evaluado la utilidad y eficacia de la osmolaridad medida con el aparato TearLab en el diagnóstico, en el seguimiento y la monitorización de la respuesta al tratamiento del síndrome de ojo seco y del síndrome de ojo seco asociado al síndrome de Sjogren. La revisión bibliográfica muestra resultados contradictorios sobre la correlación entre la osmolaridad lagrimal, los síntomas percibidos por el paciente y otros test diagnósticos disponibles.

Desde que la hiperosmolaridad lagrimal se considera un factor fundamental en la patofisiología del síndrome de ojo seco se han considerado múltiples opciones para combatirla. El uso de lágrimas hipoosmolares (137), los tapones lagrimales en los casos con lagrimeo reflejo conservado y los tratamientos antiinflamatorios que pueden disminuir el bloqueo nervioso son métodos empleados para intentar normalizar una película lagrimal hiperosmolar.

La medición de la osmolaridad lagrimal con el aparato TearLab es una técnica sencilla, no invasiva, no dolorosa y rápida de realizar por lo que en los últimos años se ha estudiado su correlación con diversas condiciones o patologías oculares (pterigion (138; 139), lentes de contacto (140; 141; 142), espesor corneal y edema (143), tratamientos hipotensores tópicos (144), trabeculectomía (145), glaucoma pseudoexfoliativo (146), conjuntivocalasia (147), epifora, flap tarsoconjuntival modificado de Hughes (148), oftalmopatía tiroidea (149), penfigoide ocular (150)) y no oculares (diabetes mellitus (151; 152), recién nacidos prematuros (153), síndrome de ovarios poliquísticos (154), uso de contracepción oral y fase del ciclo menstrual (155)).

La determinación de la osmolaridad lagrimal es considerada un biomarcador global del síndrome de ojo seco y es considerado como su mejor test diagnóstico individual hoy por hoy. Proporciona un valor cuantitativo objetivo siendo una herramienta útil para el manejo de esta patología en la práctica clínica diaria.

› › 3.3.6.10.3.2. Hiperosmolaridad e inflamación

Los diferentes factores de riesgo conocidos como desencadenantes de síndrome de ojo seco bien por un bajo flujo lagrimal, bien por una alta evaporación de la lágrima ocasionan un aumento en la osmolaridad en la película lagrimal

reflejando un fallo en la regulación homeostática. La hiperosmolaridad lagrimal se ha considerado un elemento principal causante de inflamación, daño y síntomas de la superficie ocular, así como del inicio de los eventos compensadores en el síndrome de ojo seco.

Un estrés osmótico puede provocar una lesión sobre el epitelio corneal y conjuntival al alterar el volumen celular a través de las membranas celulares. Como consecuencia de la ósmosis en un medio hiperosmolar se produce en las células un proceso de plasmólisis en el cual el agua sale del interior celular viéndose disminuido su volumen. La viabilidad de las células se ve comprometida pudiendo ocasionar una ruptura celular y desencadenar el inicio de una sucesión de eventos biológicos entre los que se incluye la liberación de los mediadores inflamatorios.

En la cascada inflamatoria que acontece en la superficie ocular de un síndrome de ojo seco participan las vías de señalización de las quinasas MAP (mitogen-activated protein) y la activación de factores de transcripción nuclear como NFκB (nuclear factor-kappa beta), AP-1 (proteína activadora 1) y ATF (activador del factor de transcripción). La producción de numerosas citoquinas inflamatorias como IL-1, TNFα, IL-8 y metaloproteasas de matriz (sobre todo MMP-9) que activan la respuesta inmune celular por linfocitos T e intervienen en la apoptosis de células epiteliales y calcificiformes altera también la expresión de las mucinas. Estos fenómenos contribuyen a la inestabilidad de la película lagrimal y a la disminución de la sensibilidad por bloqueo de los reflejos nerviosos. De esta manera se establece un círculo vicioso que trastorna el equilibrio cuantitativo y cualitativo de la composición lagrimal (4). A medida que acontecen estas alteraciones se incrementa la tensión superficial de la película lagrimal que condiciona una pérdida de adherencia y humectabilidad de las células de la superficie ocular comprometiendo cada vez más la nutrición y la defensa inmune de la córnea.

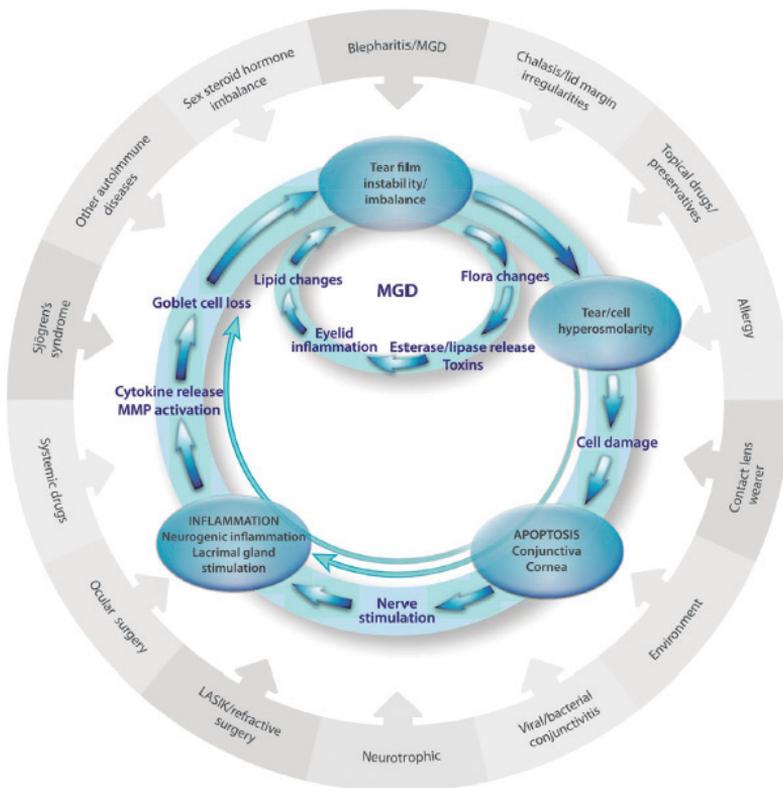
› 3.3.6.10.4. Osmoregulación

El síndrome de ojo seco se puede definir como un fracaso de los mecanismos reguladores de la superficie ocular para adaptarse a un entorno hostil como puede ser un ambiente hiperosmolar. Además de las células epiteliales conjuntivales y corneales, muchos tipos celulares deben sobrevivir y adaptarse en ambientes hiperosmolares. Muchas de estas células consiguen lidiar con el estrés hiperosmolar mediante la osmoregulación. La observación y el estudio de la adaptación de otras células frente a la hiperosmolaridad podrían mejorar el entendimiento y manejo del SOS.

› › 3.3.6.10.4.1. Osmoregulación fisiológica

Cuando la osmolaridad de la película lagrimal supera la osmolaridad intracelular de las células epiteliales conjuntivales y corneales, estas células dismi-

nuyen su volumen para adaptarse y aumenta la concentración intracelular de los solutos. Esto induce un estrés oxidativo y una alteración de los mecanismos reparadores del DNA produciéndose daño en las cadenas de DNA y bloqueo del ciclo celular. Las células incapaces de protegerse frente al daño producido presentan señales de apoptosis como la condensación del DNA y la disfunción mitocondrial. Estos cambios celulares desencadenan una cascada de reacciones inflamatorias que alteran las células caliciformes y su producción de mucinas. La composición y la estabilidad de la película lagrimal se ven alteradas activando así la cadena de eventos causantes del SOS.



◀ **Figura 13_** Esquema de la teoría del círculo vicioso que contribuye a la etiopatogenia del síndrome de ojo seco adaptado por Baudoin (156). Los factores de riesgo o causantes se encuentran en el círculo exterior y los mecanismos patológicos internos en el círculo interior. MMP: Metaloproteinasas de la matriz. LPS: Lipopolisacáridos. MGD: Disfunción de las glándulas de Meibomio.

↳ 3.3.6.10.4.2. Protección frente a la hiperosmolaridad

El objetivo del tratamiento del síndrome de ojo seco es mejorar la calidad de vida del paciente, los síntomas y la función visual restableciendo la homeostasis de la superficie ocular. Si seguimos el esquema del círculo vicioso (ver ilustración 3.7), los objetivos serían evitar que el paciente entre en la rueda o favorecer su salida (156).

La prevención pasaría por el control de los factores causantes de la parte exterior de la rueda como el uso de lentes de contacto, enfermedades sistémicas, factores ambientales, cirugías, infecciones, uso de colirios con conservantes, etc... El planteamiento terapéutico para salir de la rueda debería actuar sobre los mecanismos centrales como la inestabilidad de la película lagrimal, la inflamación de la superficie ocular y la hiperosmolaridad lagrimal.

→ Solutos compatibles osmoprotectores

En la mayoría de tipos celulares existe una adaptación a la hiperosmolaridad calificada de osmoprotección. Esta osmoprotección depende de unas pequeñas moléculas llamadas “solutos compatibles” que disminuyen la alta concentración de las sales inorgánicas intracelulares que se produce como consecuencia de la reducción del volumen celular. Los solutos compatibles se pueden clasificar en amino-ácidos (glicina, betaína, prolina, taurina), polioles (glicerol, eritritol, inositol, sorbitol), hidratos de carbono pequeños (trehalosa), solutos de metilaminas/metilsulfonio (L-carnitina) o urea. Son pequeñas moléculas de carga neutra o débilmente polares que no interactúan con las macromoléculas y cumplen su función osmoprotectora según diferentes mecanismos que restauran el volumen celular y estabilizan las proteínas (ver tabla siguiente).

Existen actualmente 2 colirios disponibles en el mercado que contienen solutos compatibles osmoprotectores

- ▶ Carboxyl Metilcelulosa + Hialuronato sódico + Osmoprotectores (Glycerol, erythriol, L-carnitina): OPTAVA FUSION™, Allergan.
- ▶ Trehalosa: THEALOZ®, Thea.

↪ **Tabla 5.** Ejemplos de solutos compatibles que protegen las células de entornos hiperosmolares en otros organismos vivos (156).

Class	Osmoprotectant	Studied as osmoprotectant in	Other information
Methylamine	L-carnitine	Mammalian renal medulla Mammalian eye lens Mammalian mammary tissue	Thought to stabilize protein surfaces Present in ocular tear film
	Trimethylamine N-oxide (TMAO)	Sharks Mammalian renal medulla	Thought to stabilize protein surfaces Counteracts urea inhibition
Polyols	Erythritol		Present in ocular tear film
	Glycerol	Algae Salt-tolerant plants Insects	Protects against high levels of NaCl and KCl Was the first to be termed 'compatible solute'
	Myo-inositols	Mammalian renal medulla Mammalian brain Hyperthermophilic archaea	
	Sorbitol	Mammalian renal medulla Mammalian brain Freeze-tolerant insects	
Amino acids	Taurine	Mammalian kidney medulla Mammalian brain Porcine arterial tissue Shallow water invertebrates	Present in ocular tear film Provides metabolic protection in many animals Widely distributed in animal tissues
	Betaine	Mammalian kidney medulla Mammalian brain Porcine arterial tissue Vascular plants Sharks	
Small carbohydrates	Trehalose	Insects Yeast	Can protect against freezing, overheating and desiccation
Urea		Sharks Mollusks Lungfishes Amphibians	

→ Soluciones hipotónicas

La determinación de la hiperosmolaridad como un elemento clave en la etiopatogenia del SOS justificó el desarrollo de lágrimas artificiales hipoosmolares capaces de contrarrestar la hiperosmolaridad y equilibrar la osmolaridad entre las células epiteliales y su entorno. Sin embargo las soluciones hipotónicas tienen una persistencia muy limitada en la superficie ocular ya que 1 o 2 minutos tras su instilación la osmolaridad lagrimal vuelve a valores hiperosmolares. El mejor entendimiento del funcionamiento de la osmoprotección ha motivado el desarrollo de nuevos tratamientos tópicos que incluyen en sus formulaciones solutos compatibles osmoprotectores para obtener una mayor eficacia.

La hiperosmolaridad lagrimal produce daño celular y desencadena la cascada inflamatoria que disminuye la producción de mucinas por las células caliciformes y contribuye a la inestabilidad de la película lagrimal perpetuando un círculo vicioso. El tratamiento clásico para combatir la hiperosmolaridad lagrimal incluye el uso de soluciones hipoosmolares que tienen un efecto muy limitado. El desarrollo de nuevas formulaciones de lágrimas artificiales que incluyen uno o varios solutos compatibles osmoprotectores mejora el tratamiento del SOS.

3.3.6.11. Biomarcadores

El objetivo de la proteómica clínica es la indentificación mediante técnicas avanzadas de biomarcadores (proteínas o péptidos) directamente relacionados con una enfermedad. Se ha establecido una correlación entre el nivel de ciertos biomarcadores en la película lagrimal y enfermedades como la diabetes (157; 158), el síndrome de ojo seco (159; 160), el síndrome de Sjogren, el glaucoma (161), la orbitopatía tiroidea (162) y el cáncer (163; 164). La película lagrimal es una fuente interesante para los estudios proteómicos (165) debido a que la obtención de la muestra requiere de métodos mínimamente invasivos (tiras de Schirmer o micropipetas) aunque el pequeño volumen de muestra disponible (<5mL) dificulte el análisis. La modificación del patrón proteómico en la película lagrimal puede poner en evidencia biomarcadores e introducir así nuevas herramientas diagnósticas y nuevas opciones de tratamiento.

∨ 3.3.6.11.1. Composición protéica de la película lagrimal

La película lagrimal cumple múltiples funciones: lubricación de los párpados, de la conjuntiva y de la córnea; eliminación mecánica de cuerpos extraños; aporte de nutrientes a la córnea; protección del ojo frente a infecciones. La película lagrimal contiene una mezcla compleja de proteínas incluyendo enzimas, neuropéptidos, proteínas protectoras, y otras sustancias como lípidos, carbohidratos y sales. La concentración de proteínas en la lágrima varía entre 6 y 10 mg/mL. Predominan la lactoferrina y la lisozima secretadas por los acinos de las glándulas lagrimales. Ambas proteínas tienen propiedades antibacterianas y antimicrobianas. La lipocalina lagrimal es otra proteína lagrimal que fija el colesterol, los ácidos grasos, alcoholes, glicolípidos, fosfolípidos y los lípidos menos solubles permitiendo que éstos superen su máxima solubilidad en soluciones acuosas (166).

∨ 3.3.6.11.2. Técnicas para la identificación de biomarcadores en la película lagrimal

Existe un amplio abanico de técnicas disponibles para el análisis de las proteínas de la película lagrimal. El análisis de la película lagrimal viene condicionado por el pequeño volumen de la muestra disponible y por el carácter dinámico del proteoma de la lágrima. Para ello los métodos de detección de-

ben de ser muy sensibles. Las técnicas más habitualmente empleadas en la actualidad son las técnicas electroforéticas, los microarrays, la espectrometría de masa y el ELISA (167).

∨ 3.3.6.11.3. Biomarcadores asociados a enfermedades específicas de la superficie ocular

∨ ∨ 3.3.6.11.3.1. Síndrome de ojo seco

Numerosos estudios han evidenciado el aumento de citoquinas inflamatorias (interleukina-8 (IL-8), IL-1a, IL-1b, IL-12, factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α) y el interferon-gamma (INF- γ) en la lágrima de pacientes con síndrome de ojo seco poniendo de manifiesto el proceso inflamatorio que se desarrolla en la superficie ocular en esta enfermedad. Se ha descrito que otras proteínas además de las citoquinas están alteradas en la película lagrimal de los pacientes con síndrome de ojo seco: la lisozima, la lactoferrina, el factor de crecimiento epitelial (EGF), la lipocalina-1, la cystatina S100, la α 1-antitripsina, la alpha-enolasa, la alpha-1-acid glycoproteína 1, la S100 A8 (calgranulina A), la S100 A9 (calgranulina B), la S100 A4 y la S100, la A11 (calgizzarina), la proteína inducida por la prolactina, la proteína 4 rica en prolina (PRR) (167) y la proteína 4 rica en prolina lagrimal (LPRR4) (168).

Recientemente se ha demostrado que las diadenosinas polifosfatos (la diadenosina tetrafosfato Ap_4A y la diadenosina pentafofosfato Ap_5A) aumentan en pacientes con síndrome de ojo seco o síndrome de Sjogren, estimulan la secreción lagrimal y mejoran la cicatrización corneal en conejos blancos (169; 170). Al comparar la variación de las diadenosinas polifosfatos en la película lagrimal de pacientes operados de LASIK y PRK se observó un incremento de la concentración de Ap_4A en la película al día siguiente de la intervención manteniéndose elevada al mes de la intervención en los pacientes operados de LASIK mientras que los valores decayeron a los 15 días de la intervención en los pacientes operados de PRK. La Ap_5A se mantuvo elevada hasta la finalización del estudio a los 3 meses de la intervención (171).

La identificación de biomarcadores mediante técnicas analíticas avanzadas mostró un aumento de marcadores inflamatorios (calgranulina A (alias S100 A8) o α 1-antitripsina) en pacientes diagnosticados de síndrome de ojo seco y una disminución de ciertas proteínas con funciones protectoras (PRR3, PRR4, nasopharyngeal carcinoma-associated proline-rich protein NACPP4).

Recientemente se ha comercializado el test Inflammadry (RPS, Sarasota, Florida) que permite medir los niveles de la enzima metaloproteinasas 9 (MMP-9) en muestras de fluido lagrimal en 10 minutos en la consulta (172) (173). La

MMP-9 es un marcador inflamatorio que podría detectar los pacientes con riesgo de desarrollar SOS en el postoperatorio de cirugía refractiva. Los pocos estudios realizados hasta ahora observan una sensibilidad y especificidad altas, y una buena correlación con los signos clínicos (174; 175). Son necesarios más estudios para poder determinar la utilidad diagnóstica y terapéutica de este dispositivo.



◀ **Figura 14_** Test InflammDry para medir en la consulta los niveles de la enzima MMP-9 que es un marcador inflamatorio de la superficie ocular.

El síndrome de ojo seco es según su definición una enfermedad multifactorial y heterogénea. Las variaciones específicas observadas en el proteoma de la película lagrimal podrían reflejar diferentes fenotipos clínicos del síndrome de ojo seco.

› › 3.3.6.11.3.2. Síndrome de Sjogren

El síndrome de Sjogren clasificado que ocasiona un síndrome de ojo seco por deficiencia acuosa es una exocrinopatía en la que anticuerpos circulantes (anti-M3 anticuerpos) dirigidos frente a los receptores muscarínicos de las glándulas salivares y lagrimales desencadenan un amplio proceso autoinmune.

Se han descrito varias proteínas alteradas en la película lagrimal (167) de los pacientes con síndrome de Sjogren que podrían usarse como biomarcadores:

- ▶ niveles de interleuquinas (IL)-1a, IL-1b, IL-6, IL-8, TNF-a
- ▶ niveles de la enzima metaloproteínasa (MMP)-9 anteriormente mencionada que mantiene el precursor de la interleucina IL-1b en su forma activa
- ▶ anticuerpos anti Ro/SSA y La/SSB
- ▶ anticuerpos anti a-fodrin
- ▶ niveles de aquaporina 5 (AQP5)
- ▶ la catepsina S-A lagrimal (176), último biomarcador descrito asociado al síndrome de Sjogren

3.3.6.11.3.2. Portadores de lentes de contacto

Las alteraciones del perfil protéico de la película lagrimal pueden modificar las propiedades protectoras y la dinámica de la película lagrimal. La mayoría de los efectos secundarios de las lentes de contacto entre ellos el síndrome de ojo seco están relacionados con alteraciones de la película lagrimal. Además de los síntomas típicos del síndrome de ojo seco como molestias, incomodidad, escozor, fotofobia y/o visión borrosa, las alteraciones o deficiencias de la película lagrimal pueden resultar en infecciones corneales severas.

Existe una alteración en el perfil protéico de la película lagrimal en portadores de lentes de contacto rígidas o blandas comparado con pacientes no portadores (177). Las soluciones de limpieza para lentes de contacto que contienen taurina parecen tener un efecto protector sobre el síndrome de ojo seco asociado al uso de lentes de contacto (178; 179). Más investigaciones son necesarias para determinar el efecto de las lentes de contacto sobre la composición protéica de la película lagrimal para mejorar la tolerancia a las lentes de contacto y disminuir el riesgo de infecciones corneales.

La futura identificación de biomarcadores lagrimales asociados a enfermedades como el síndrome de ojo seco mediante técnicas analíticas avanzadas constituye una nueva herramienta diagnóstica y una valiosa aportación que ofrece nuevas opciones terapéuticas.

3.3.7. DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DEL OJO SECO

Como comentamos anteriormente es difícil de establecer la prevalencia real del síndrome de ojo seco debido a las disparidades en la definición de esta condición (3). El diagnóstico y el seguimiento del síndrome de ojo seco son un reto para los oftalmólogos. Los estudios clínicos suelen valorar la eficacia de una medicación comparándola con pacientes tratados con placebo o

con otra medicación. Los criterios diagnósticos empleados varían entre los estudios publicados, la correlación entre los signos y síntomas es baja, y los criterios de eficacia son a menudo poco uniformes. Por ello no se consiguen definir unas recomendaciones terapéuticas de primera, segunda o tercera línea. El International Dry Eye Workshop (DEWS) (180) observó que incluso la valoración de los test diagnósticos se veía sesgada debido a la ausencia de una prueba Gold Estándar establecida para el diagnóstico. En 2011, la American Academy of Ophthalmology (AAO) señaló en sus Preferred Practice Patterns (PPP) que los datos epidemiológicos del síndrome de ojo seco son limitados debido a la falta de consenso en la definición del síndrome de ojo seco y a la ausencia de un test o un conjunto de tests diagnósticos que confirmen esta condición (114).

Por otro lado, la mayoría de los tests disponibles tienen una reproducibilidad baja y no se correlacionan con los síntomas que refiere el paciente (3). La valoración de los síntomas del paciente plasmados en los cuestionarios ha mostrado tener mayor reproducibilidad que los tests objetivos (117; 181) y parecen ser el mejor método de seguimiento y de control de la respuesta al tratamiento.

Tanta es la controversia que se empleó un método de consenso llamado Método Delphi con un panel de expertos internacionales para llegar a establecer unas recomendaciones terapéuticas (182). Se vio que la opinión de los panelistas expertos se basaba principalmente en los signos y síntomas de los pacientes antes que en los tests diagnósticos. El tratamiento fue establecido en función de la severidad de la enfermedad y de la presencia o ausencia de afectación palpebral o alteraciones del aclaramiento lagrimal.

↩ **Tabla 6_** Recomendaciones terapéuticas para el SOS establecidas en función del grado de severidad establecido por un panel de expertos internacionales con el método Delphi (182).

GRADO DE SEVERIDAD	RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS	
Grado 1	<ul style="list-style-type: none">· Sin tratamiento· Lágrimas con conservantes· Control ambiental· Tratamiento anti histamínico	<ul style="list-style-type: none">· Uso productos hipoalergénicos· Apoyo psicológico· Evitar medicación asociada con ojo seco
Grado 2	<ul style="list-style-type: none">· Lágrimas artificiales sin conservantes· Geles, pomadas· Complementos nutricionales	<ul style="list-style-type: none">· Secretagogos· Corticoides tópicos· Ciclosporina A tópica
Grado 3	<ul style="list-style-type: none">· Tetraciclinas	<ul style="list-style-type: none">· Tapones lagrimales
Grado 4	<ul style="list-style-type: none">· Cirugía· Anti inflamatorios sistémicos· Ciclosporina oral	<ul style="list-style-type: none">· Gafas herméticas· Lentes de contacto

Asimismo, en una encuesta realizada el año pasado entre oftalmólogos de Carolina del Norte para analizar los distintos abordajes de esta compleja patología en un intento de uniformizar los planteamientos diagnósticos y terapéuticos, se evidenció que los facultativos consideraban los síntomas del paciente como principal herramienta para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, antes también que los tests objetivos y que globalmente seguían las recomendaciones y guías de la DEWS y de la AAO (181).

Los tests diagnósticos hoy en día más empleados en las consultas oftalmológicas son el test de Schirmer sin anestesia, la tinción corneal, el BUT y los cuestionarios (181).

Los resultados de estos exámenes y el criterio del oftalmólogo permiten establecer el diagnóstico y la gravedad del síndrome de ojo seco, obtener información sobre su etiología para determinar el tratamiento más adecuado y valorar la respuesta al tratamiento en los controles sucesivos.

3.3.8. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OJO SECO POST CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL

3.3.8.1. *Tratamiento ambiental*

El control de los factores ambientales ayuda a limitar los síntomas de ojo seco y las molestias asociadas.

- ▶ Las corrientes de aire favorecen la evaporación de la película lagrimal. Se recomienda evitar los ventiladores de cara, utilizar calefactores de radiadores en vez del aire acondicionado, no conducir con las ventanillas abiertas y usar gafas que eviten el choque directo del aire contra los ojos
- ▶ La sequedad ambiental: El grado higrométrico ideal para no padecer síntomas de ojo seco oscila entre el 35-40%. En la mayoría de los edificios con aire acondicionado, en los aviones el grado higrométrico es inferior al recomendado. Se aconseja evitar ambientes secos, usar humidificadores y crear cámaras húmedas con gafas ajustadas al contorno ocular
- ▶ La contaminación ambiental: Los pacientes con síndrome de ojo seco tienen una película lagrimal más inestable, más escasa y deficiente para eliminar el polvo que puede entrar en los ojos. El humo de tabaco, los disolventes de la pintura y la contaminación ambiental son irritantes directos de la superficie ocular (183).

3.3.8.2. *Medidas higiénicas y tratamiento físico*

- ✓ El **parpadeo forzado** es una medida útil en los ojos secos en general y cobra mayor importancia en los casos de sequedad ocular asociada a blefaritis, síndrome de usuarios de pantalla de ordenador y en los pacientes con flacidez palpebral. El parpadeo espontáneo es apenas capaz de expulsar el meibo de las glándulas de meibonio por lo que se recomienda un parpadeo forzado varias veces a lo largo del día para expulsar el contenido de las glándulas de meibomio.

- ✓ El **masaje de los párpados** es otra medida que aumenta la liberación de los componentes acuosos, mucínico y lipídico de la lágrima. Es recomendable hacer este masaje varias veces al día. Sin embargo es preciso esperar un tiempo prudencial tras la cirugía refractiva corneal con LASIK para realizar este masaje ya que corremos el riesgo de desplazar el “flap”.

3.3.8.3. Tratamiento sustitutivo tópico

Muchos pacientes con síndrome de ojo seco post cirugía refractiva corneal responden correctamente al tratamiento convencional. Las lágrimas artificiales son el primer escalón terapéutico y cuando la frecuencia de instilación es mayor de 4 veces al día el uso de lágrimas artificiales sin conservantes es altamente recomendable. Sin embargo las lágrimas artificiales no siempre consiguen mejorar los síntomas de los pacientes. Otros tratamientos tópicos como los corticoides, la ciclosporina y el suero autólogo pueden ser utilizados de manera sustituta o conjunta a las lágrimas artificiales para intentar controlar los síntomas más refractarios.

El síndrome de ojo seco se acompaña de un componente inflamatorio importante por lo que establecer un tratamiento antiinflamatorio es fundamental para tratar los ojos secos leve-moderados. El uso de pautas cortas y progresivamente reductoras de esteroides tópicos es eficaz pero no recomendable como tratamiento a largo plazo por sus efectos secundarios como el aumento de la presión intraocular y la formación de catarata. La ciclosporina tópica por su efecto antiinflamatorio es una alternativa segura y eficaz en pautas prolongadas.

El uso de suero autólogo es el último escalón del tratamiento tópico en el síndrome de ojo seco post cirugía refractiva corneal en los casos que no mejoran con las medidas tópicas anteriormente descritas. El suero autólogo obtenido a partir del plasma del propio paciente constituye una fuente única de factores de crecimiento y de factores antiinflamatorios que han demostrado ser eficaces para mejorar los síntomas del ojo seco y en particular del síndrome ojo seco post cirugía refractiva corneal.

Paralelamente, la calidad de la película lagrimal suele estar comprometida en los pacientes operados de cirugía refractiva corneal. La disfunción de las glándulas de meibomio puede participar activamente al discomfort experimentado por los pacientes. Por ello, el diagnóstico y el tratamiento de esta patología concomitante es importante para conseguir un buen control sintomático después de la cirugía refractiva corneal. Las medidas conservadoras incluyen la aplicación de compresas calientes y la realización de

un masaje de los conductos glandulares. El uso simultáneo de tetraciclinas tópicas u orales y de azitromicina tópica son medidas eficaces por su efecto anti-inflamatorio en la piel y en las glándulas de meibomio y ayudan a controlar y a mejorar los síntomas.

3.3.8.4. Lentes de contacto

Las lentes de contacto son otra opción terapéutica interesante para aliviar los síntomas y el discomfort de los pacientes tras la intervención. Las lentes de contacto blandas son las más empleadas en la actualidad para mejorar los síntomas en el postoperatorio precoz. En casos severos, las lentes de contacto esclerales (184) permeables al gas consiguen crear una cámara fluida hermética que protege la superficie corneal y alivia las molestias.

3.3.8.5. Oclusión del sistema de drenaje

La oclusión de los puntos lagrimales o de los canaliculos limita el drenaje lagrimal por el punto lagrimal y permite aumentar el volumen de lágrima presente en la superficie ocular.

Algunos estudios sugieren que al disminuir la producción y el aclaramiento lagrimal este procedimiento podría aumentar la concentración de citoquinas proinflamatorias en la película lagrimal, provocar una desesibilización de la superficie corneal y favorecer la inflamación. La mayoría de autores reservan este tratamiento para los ojos secos moderados-severos, especialmente en los tipos de déficit acuoso cuando la utilización frecuente de lágrimas artificiales sin conservantes es insuficiente.

3.3.8.5.1. Métodos de taponamiento lagrimal

Los tapones lagrimales constituyen un tratamiento seguro, efectivo y reversible para mejorar los síntomas y las molestias asociadas al síndrome de ojo seco (185). Se pueden clasificar según su material en no absorbibles (silicona (186), polietileno, polimetilmetacrilato y N-butyl cianoacrilato) y en absorbibles (colágeno, gelatina, catgut o hidroxipropil metil celulosa). Los modelos y materiales de los tapones glandulares se han perfeccionado notablemente en los últimos años reduciendo la tasa de complicaciones asociada a su uso.

Las complicaciones más frecuentes descritas con el uso de tapones lagrimales no reabsorbibles (186) son la conjuntivitis aguda secundaria a la formación de un biofilm, la extrusión del tapón lagrimal, las molestias asociadas a abrasiones corneales y/o conjuntivales secundarias a la exposición de los tapones lagrimales, la aparición de epífora y la formación de un granuloma. La migración intracanalicular del tapón lagrimal puede complicarse con una canaliculitis o una dacriocistitis que pueden requerir una canaliculotomía o una dacriocistorrinostomía en casos severos.

Los tapones lagrimales absorbibles tienen un efecto temporal que puede durar de varios días hasta 3 meses lo que permite una observación adecuada de sus efectos en la superficie ocular y en los síntomas que presenta el paciente. Son una opción muy interesante en el síndrome de ojo seco post cirugía refractiva corneal (187; 188) ya que los síntomas de ojo seco son más frecuentes y severos en el postoperatorio inmediato y suelen mejorar con el tiempo. Los tapones absorbibles se insertan totalmente en el canalículo lagrimal por lo que es muy infrecuente su asociación con síntomas irritativos de la superficie corneal.

∨ 3.3.8.5.2. Procedimiento térmico

La cauterización de los puntos lagrimales se ha descrito como tratamiento definitivo en casos severos de pacientes con síntomas más prolongados y con buena respuesta a los tapones permanentes.

4 PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. PACIENTES

4.1.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

4.1.1.1. *Criterios de inclusión*

- ▶ Pacientes caucásicos
- ▶ Pacientes programados para LASIK o PRK sin patología ocular corneal previa
- ▶ Pacientes miopes con un equivalente esférico $\leq -6,5$ dioptrías
- ▶ Pacientes con un Test de Schirmer sin anestesia ≥ 10 mm/5 minutos
- ▶ Pacientes que han suspendido el porte de lentes de contacto al menos 15 días antes de los exámenes preoperatorios
- ▶ Pacientes que presentan una capacidad objetiva, tanto física como psíquica para realizar las pruebas del estudio
- ▶ Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado

4.1.1.2. *Criterios de exclusión*

- ▶ Pacientes con patologías oculares que requieren medicaciones tópicas (glaucoma crónico, queratoconjuntivitis sicca) o pacientes con enfermedades sistémicas (como la diabetes mellitus) que se asocian con un déficit del plexo nervioso sub-basal (118)
- ▶ Pacientes con cirugías oculares previas
- ▶ Pacientes embarazadas, en período de lactancia
- ▶ Pacientes con complicaciones intra operatorias o post operatorias
- ▶ Pacientes con un Test de Schirmer < 10 mm/5 minutos en la evaluación preoperatoria
- ▶ Pacientes con un equivalente esférico $> -6,5$ dioptrías

4.1.1.3. *Periodo de observación*

El estudio duró de octubre 2012, fecha de inclusión del primer paciente hasta marzo 2015, fecha del control anual del último paciente incluido. Los pacientes se evaluaron en la visita preoperatoria y a los 3, 6 y 12 meses de la cirugía refractiva corneal.

4.1.2. MUESTRA DEL ESTUDIO

Se incluyeron 29 pacientes en el grupo intervenido de LASIK y 27 pacientes en el grupo intervenido de PRK. Todos cumplían los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado. En todos los pacientes se realizó la misma técnica quirúrgica en ambos ojos.

4.2. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

El estudio se ajusta a la normas de la Declaración de Helsinki y tiene la aprobación del Comité Ético del Instituto Barraquer.

4.2.1. EXPLORACIÓN PREOPERATORIA

4.2.1.1. Anamnesis

Se recogieron datos de:

- ▶ Antecedentes médicos y quirúrgicos
- ▶ Antecedentes oftalmológicos
- ▶ Alergias conocidas
- ▶ Medicación actual
- ▶ Antecedentes familiares

4.2.1.2. Examen funcional

Se determinó la mejor agudeza visual sin corrección (AVSC) en visión lejana medida en escala decimal utilizando optotipos numéricos. Se realizó una refracción subjetiva con montura de pruebas, previa queratometría y refractometría automática, determinándose así la mejor agudeza visual corregida en visión lejana (AVCC), para posteriormente superponer la adición correspondiente y determinar la mejor agudeza visual corregida en visión próxima.

4.2.1.3. Biomicroscopía

El examen biomicroscópico se practicó con lámparas de hendidura Haag Streit o Zeiss e incluyó la exploración completa del segmento anterior.

4.2.1.4. Tonometría

A todos los pacientes se les practicó una tonometría de aplanación con el tonómetro Goldmann de Haag-Streit, para la determinación de la presión intraocular preoperatoria.

4.2.1.5. Oftalmoscopia

Se practicó una oftalmoscopia indirecta para la detección y evaluación de posibles lesiones retinianas periféricas de riesgo que precisen de fotocoagulación profiláctica previa la cirugía refractiva corneal.

4.2.2. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Se realiza un estudio prospectivo, epidemiológico y longitudinal realizado en pacientes operados de LASIK y PRK por un mismo cirujano (Dr. Juan Alvarez de Toledo) en el Centro de Oftalmología Barraquer de Octubre 2012 a Marzo 2014.

Sin alterar la práctica habitual ni el protocolo existente de las cirugías de LASIK y PRK en el Centro, en la visita preoperatoria y en las 4 visitas postoperatorias (un día postoperatorio, a los 3 meses, a los 6 meses y al año) se valoraron también las siguientes variables a los 3, 6 y 12 meses:

- ▶ Cuestionario OSDI (C)
- ▶ Osmolaridad lagrimal (O)
- ▶ Estesiometría corneal (E)
- ▶ Test de Schirmer sin anestesia (SSA)
- ▶ Tiempo de rotura lagrimal (BUT)
- ▶ Tinción corneal con fluoresceína (T)
- ▶ Test de Schirmer con anestesia (SCA)

En el exámen preoperatorio se obtiene el consentimiento informado del paciente para el estudio así como los valores preoperatorios de todas las variables estudiadas (C0, O0, SSA0, SCA0, BUT0, E0, T0).

En todas las visitas la osmolaridad lagrimal fue la primera prueba realizada tras comprobar que el paciente no se hubiera instilado ningún colirio en las 2 horas previas y antes de la administración de cualquier colirio.

Las visitas post operatorias se realizan a los 3 meses, 6 meses y 1 año después de la cirugía. En cada visita se rellena el cuestionario OSDI (C1, C2, C3, C4), se mide la osmolaridad lagrimal (O1, O2, O3, O4), se realiza el test de Schirmer sin y con anestesia (SSA1, SCA1, SSA2, SCA2, SSA3, SCA3, SSA4, SCA4), se anota el tiempo de rotura de la película lagrimal (BUT) (B1, B2, B3, B4), el resultado de la estesiometría (E1, E2, E3, E4) y se registra la tinción corneal con fluoresceína (T1, T2, T3, T4).

↩ **Tabla 7_** Protocolo de seguimiento del estudio

	Preoperatorio	1 semana	3 meses	6 meses	1 año
OSDI	C0	C1	C2	C3	C4
Osmolaridad	O0	O1	O2	O3	O4
Estesiometría	E0	E1	E2	E3	E4
Schirmer sin anestesia	SSA0	SSA1	SSA2	SSA3	SSA4
Schirmer con anestesia	SCA0	SCA1	SCA2	SCA3	SCA4
BUT	B0	B1	B2	B3	B4
Tinción corneal	T0	T1	T2	T3	T4

Hoja de recogida de datos

Estudio comparativo del efecto de las cirugías LASIK y PRK en la osmolaridad lagrimal y otros parámetros del flujo lagrimal

LASIK fecha _____ PRK fecha _____

Iniciales _____ Edad _____ Género _____

	Preop	1 sem	3 meses	6 meses	1 año
Fecha visita					
OSDI					
Osmo					
Estesiometría					
Schir s/a					
Schir c/a					
BUT					
Tinción					

Comentarios.....

4.2.3. INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Hoja de información a los participantes

Se le ha invitado a participar en el estudio comparativo del efecto de las cirugías LASIK y PRK en la osmolaridad lagrimal y en la sequedad ocular. Antes de que acepte participar en este estudio, es importante que comprenda porqué se va a realizar esta investigación y en qué consistiría. Puede preguntar todo lo que no entienda y solicitar más información. Tómese el tiempo que necesite para decidir si desea o no participar. Su decisión NO afectará a la atención médica que reciba NI al tratamiento que pueda necesitar. Si desea participar, su médico le pedirá que confirme por escrito que ha leído y comprendido la información contenida en este documento.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

El principal objetivo de este estudio es comparar el efecto en la osmolaridad de la lágrima y en la sequedad ocular entre la cirugía LASIK y la cirugía PRK, ambas, cirugía refractiva.

¿Estoy obligado a participar?

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Puede negarse a participar en el mismo, sin tener que dar explicaciones y sin que ello tenga consecuencias sobre su tratamiento ni en la calidad de la asistencia que seguirá recibiendo de su médico.

¿Qué tengo que hacer?

No tendrá que hacer nada que no forme parte del tratamiento normal que recibiría si no participara. En el estudio simplemente se recogerán algunos datos de su historial clínico y se le pedirá que realice algunas determinadas pruebas que NO se sumará a los cargos económicos de su cirugía: un cuestionario para rellenar, una prueba habitual de sequedad ocular mediante una tira de papel de filtro que se sitúa por detrás del párpado inferior durante 5 minutos, una prueba de medición de la osmolaridad lagrimal (obteniendo una mínima cantidad de su lágrima con un pequeño aparato) y prueba de medición de la sensibilidad corneal mediante un hilo

fino. También se medirá la estabilidad de la película lagrimal y la integridad del epitelio corneal con una simple tinción con colorante que habitualmente utilizamos en una exploración oftalmológica rutinaria.

¿Cuáles son los inconvenientes y los riesgos en participar?

Su médico no cambiará la atención ni el tratamiento que recibe por lo que no va a correr ningún riesgo adicional por participar en este estudio.

¿Cuáles son las ventajas en participar?

No existe ninguna ventaja inmediata, pero esperamos que la información obtenida, ayude a mejorar los conocimientos científicos sobre este tema. Por participar en este estudio, no recibirá usted ningún tipo de compensación económica.

¿Será confidencial mi participación en este estudio?

Los datos que se obtienen se utilizarán con el único propósito de realizar esta investigación, y no serán utilizados con otras finalidades. Estos datos se tratarán de forma confidencial, de acuerdo con las exigencias legales sobre el tratamiento de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de "Protección de Datos de Carácter Personal"). Usted tendrá derecho a solicitar y obtener gratuitamente información de sus datos, rectificar o cancelarlos, tal y como contempla dicha ley. Sus documentos médicos podrán ser revisados por personas dependientes de las Autoridades Sanitarias, miembros de los comités éticos independientes y otras personas asignadas por la ley para comprobar que el estudio se está llevando a cabo correctamente. No obstante, su nombre no será desvelado fuera del Centro.

¿Qué se hará con los resultados del estudio de investigación?

Estos resultados (anónimos) se publicarán en revistas médicas manteniendo en todo momento la confidencialidad de todos los pacientes participantes.

Gracias por su atención. Si accede a participar en este estudio, su médico le entregará una copia de esta hoja de información y una copia formada del formulario de consentimiento.

4.2.4. CONSENTIMIENTO INFORMADO**Formulario de Consentimiento Informado****(Copia para el participante)****El paciente**

- ▶ 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

- ▶ Comprendo que la participación es voluntaria
- ▶ Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - ◆ Cuando quiera
 - ◆ Sin tener que dar explicaciones
 - ◆ Sin que ello repercuta en los cuidados médicos

Por todo ello presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente

Firma del investigador

Fecha

4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Existen múltiples tests diagnósticos para establecer y valorar del síndrome de ojo seco. Para nuestro estudio hemos seleccionado los tests que por su disponibilidad y reproducibilidad se usan más habitualmente en la práctica clínica diaria y en los estudios publicados. La secuencia de realización de los tests es fundamental para evitar sesgos y errores de medición (189); se debe empezar por los tests menos invasivos y terminar por los más invasivos.

Se estudiaron un total de 8 variables para cada paciente en cada control. Las pruebas se realizaron en el siguiente orden en cada control:

1. Cuestionario OSDI
2. Osmolaridad lagrimal
3. Estesimetría
4. Test de Schirmer sin anestesia
5. BUT
6. Tinción corneal
7. Test de Schirmer con anestesia
8. El Dry Eye Severity Score se estableció posteriormente en cada tiempo de seguimiento a partir de los signos objetivos y de los síntomas subjetivos referidos por los pacientes según los criterios establecidos en el Dry Eye Workshop (3).

4.3.1. CUESTIONARIO OSDI

Un metaanálisis realizado en marzo 2013 de todos los cuestionarios disponibles para valorar la calidad de vida de los pacientes con síndrome de ojo seco determinó que sólo 2 de ellos han sido validados y son fiables para su uso clínico: el OSDI (Ocular Surface Disease Index) y el IDEEL (Impact of Dry Eye on Everyday Life questionnaire) (93).

El OSDI valora el impacto del síndrome de ojo seco sobre la función visual y cuantifica la severidad de los síntomas que presenta el paciente. El IDEEL valora detalladamente todos los aspectos de la repercusión que puede tener la enfermedad en la calidad de vida del paciente: la frecuencia y severidad de los síntomas, la función visual así como la repercusión psicológica, social y cognitiva y la respuesta al tratamiento. El IDEEL es el cuestionario más completo y exhaustivo, sin embargo es más complejo de realizar y requiere de más tiempo, y por ello el OSDI es el más comúnmente utilizado en los ensayos clínicos.

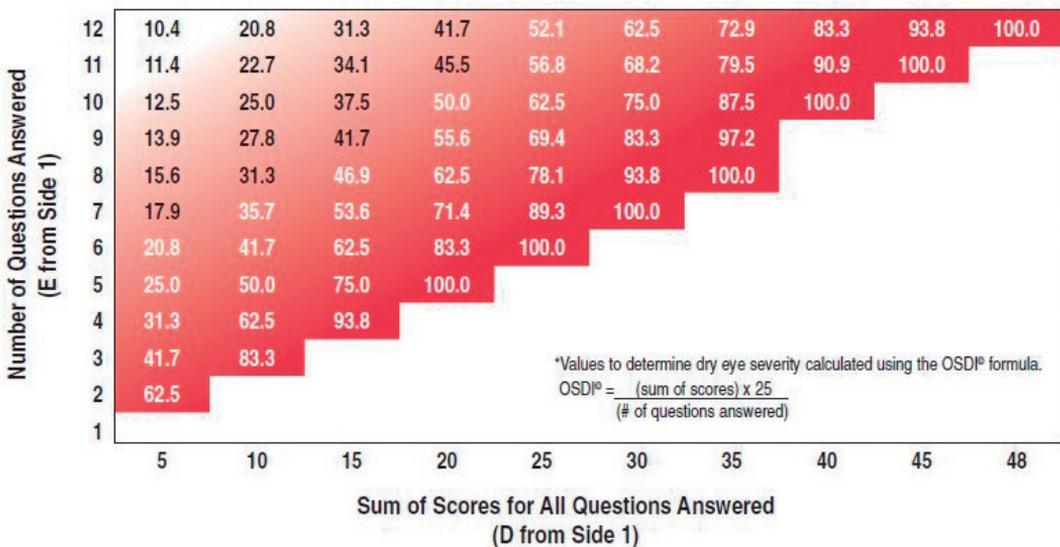
Se obtuvo una puntuación en cada control según el siguiente baremo. Los pacientes puntúan cada pregunta del cuestionario OSDI del 1 al 4 según la frecuencia con la que padecen los síntomas descritos (Tabla 4-3):

- ▶ Nunca = 0
- ▶ Algunas veces = 1
- ▶ La mitad del tiempo = 2
- ▶ Casi siempre = 3
- ▶ Siempre = 4

La puntuación total del OSDI se obtiene utilizando la siguiente fórmula:
 $OSDI = \frac{\text{suma de la puntuación de todas las preguntas} \times 100}{\text{Número total de las preguntas contestadas} \times 4}$

El rango de la puntuación total del OSDI va de 0 a 100, donde 100 corresponde a la invalidez completa mientras que una puntuación de 0 corresponde a un sujeto sin síntomas de síndrome de ojo seco. Se considera que un sujeto tiene síndrome de ojo seco cuando la puntuación del OSDI es superior a 12,5.

↳ **Tabla 8_** Tabla de puntuación del cuestionario OSDI para ojo seco.



↩ **Tabla 9_** Cuestionario OSDI

¿Ha experimentado alguno de los siguientes síntomas durante la pasada semana?

	Siempre	Casi siempre	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca
1. Ojos sensibles a la luz					
2. Sensación de tener arena en los ojos					
3. Ojos Doloridos					
4. Visión borrosa					
5. Mala visión					

¿Los problemas con sus ojos le han limitado a la hora de realizar alguna de las siguientes actividades durante la semana pasada?

	Siempre	Casi siempre	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca
6. Leer					
7. Conducir de noche					
8. Usar ordenador o cajero automático					
9. Ver la televisión					

¿Ha sentido molestias en los ojos en algunas de las siguientes situaciones durante la semana pasada?

	Siempre	Casi siempre	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca
10. Cuando hacía viento					
11. En lugares con humedad baja					
12. En lugares con aire acondicionado					

4.3.2. OSMOLARIDAD LAGRIMAL

La osmolaridad lagrimal (mOsm/L) se midió con el aparato Tear Lab Osmolarity System. La medición de la osmolaridad lagrimal fue siempre la primera prueba realizada a los pacientes del estudio para que los resultados no sean alterados. La estimulación lumínica, el contacto palpebral, la instilación previa de un colirio pueden provocar un lagrimeo reflejo y modificar la medición de la osmolaridad del menisco lagrimal.



◀ **Figura 15_** Aparato Tear Lab para la medición de la osmolaridad lagrimal

4.3.3. TEST DE SCHIRMER SIN ANESTESIA

Se realizó el Test de Schirmer I (sin anestesia) según el procedimiento estándar. Se obtuvo un valor en mm que corresponde a la longitud de la tira de Schirmer humedecida tras 5 minutos.

4.3.4. ESTESIOMETRÍA CORNEAL

La medición de la sensibilidad corneal se realizó con el estesiómetro de Cochet-Bonnet. Se obtuvieron valores en mm en cada control.



◀ **Figura 16_** Estesiómetro de Cochet-Bonnet

4.3.5. TIEMPO DE ROTURA LAGRIMAL (BUT)

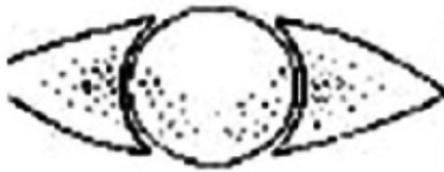
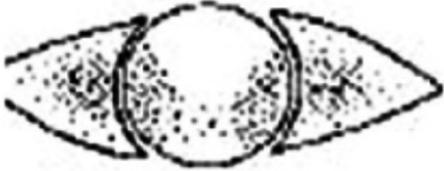
Se usaron tiras impregnadas de fluoresceína (Fluorets, Chauvin Pharmaceuticals, 1mg) previamente humedecidas con suero fisiológico eliminándose el exceso de fluido. Se instiló la fluoresceína primero en el ojo derecho y a continuación en el ojo izquierdo y se valoró el BUT siguiendo esta misma secuencia en todos los pacientes. El tiempo de rotura lagrimal se determinó como el tiempo entre el último parpadeo y la aparición de la primera mancha de rotura de la película lagrimal. Valores inferiores a 10 segundos se consideran alterados. Si a los 10 segundos la película lagrimal se conserva intacta, se anotó un BUT de 10 segundos y se detuvo el recuento.

4.3.6. TINCIÓN CORNEAL

La fluoresceína tiene como principal ventaja sobre el Rosa Begala y el Verde Lissamina su buena tolerancia y su accesibilidad. La valoración de la tinción corneal se realizó inmediatamente a continuación del BUT después de una misma y única instilación de fluoresceína primero en el ojo derecho y a continuación en el ojo izquierdo (189). Existen diferentes escalas que cuantifican la tinción corneal para determinar el grado de severidad del síndrome de ojo seco y monitorizar la respuesta al tratamiento: la escala de Oxford, el National Eye Institute-recommended system, el area-density combination index y el Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance ocular staining score. Se evaluaron la fiabilidad inter e intraobservadores de estos 4 sistemas y los 4 mostraron una buena reproducibilidad (190).

En nuestro estudio utilizamos la escala de Oxford y se puntuó la tinción corneal del 0 al 5 en todos los controles según el siguiente modelo:

- ▶ **Grado 0:** ausencia de tinción corneal
- ▶ **Grado 1:** mínima tinción corneal
- ▶ **Grado 2:** leve tinción corneal
- ▶ **Grado 3:** moderada tinción corneal
- ▶ **Grado 4:** marcada tinción corneal
- ▶ **Grado 5:** grave tinción corneal

	Grade	Verbal Descriptor
	0	Absent
	I	Minimal
	II	Mild
	III	Moderate
	IV	Marked
	V	Severe

◀ **Figura 17_** Escala de Oxford para cuantificar la tinción corneal

4.3.7. TEST DE SCHIRMER CON ANESTESIA (MM)

Se repite el test de Schirmer tras instilar una gota de anestésico doble y se mide la longitud de la tira humedecida según el procedimiento estándar.

4.3.8. DRY EYE SEVERITY SCORE

Se puntuó el grado de severidad del síndrome de ojo seco de cada paciente en cada tiempo de seguimiento según la tabla publicada en el Dry Eye Workshop (2007) (3) basada en las conclusiones de un panel de expertos para tener una valoración global del estado de la superficie ocular.

⇨ **Tabla 10_** Escala de puntuación de la severidad del síndrome de ojo seco en función de los signos y síntomas (182) (3).

SEVERIDAD	CARACTERÍSTICAS
Grado 1	Síntomas leves o moderados No signos corneales Signos conjuntivales leves o moderados
Grado 2	Síntomas moderados o severos Alteraciones de la película lagrimal Queratopatía punctata superficial moderada Tinción conjuntival Alteraciones visuales
Grado 3	Síntomas severos Queratopatía punctata superficial marcada Tinción corneal central Queratitis filamentosa
Grado 4	Síntomas severos Tinción corneal grave, erosiones corneales Cicatrización conjuntival

4.4. TÉCNICA QUIRÚRGICA

La asignación de los pacientes para una u otra técnica quirúrgica se estableció en función de las características morfológicas de su córnea y de sus exigencias profesionales. En los casos en los que los pacientes eran candidatos para ambas técnicas quirúrgicas se les dejó elegir la técnica tras explicarles detenidamente las ventajas e inconvenientes de ambas técnicas quirúrgicas.

Se empleó el láser Excimer WaveLight® Allegretto Wave® Eye-Q Laser 500 MHz de Alcon con el perfil de ablación Wavefront Optimized en todos los pacientes del estudio. En los pacientes intervenidos de LASIK se usó el IntraLase™ FS de AMO para realizar el corte del flap corneal. Todas las cirugías fueron realizadas por un mismo cirujano.

4.4.1. LASIK

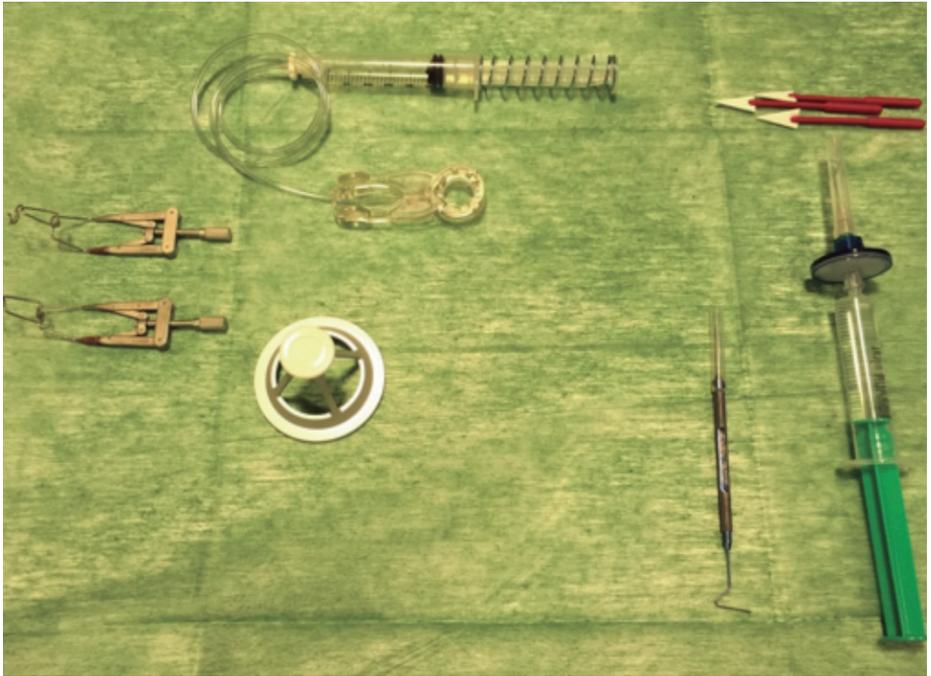
La técnica quirúrgica empleada en nuestro estudio en todos los pacientes intervenidos de LASIK es la siguiente:

- ▶ Una vez colocado y alineado el paciente y tras instilar un colirio anestésico, se coloca un blefarostato
- ▶ Se coloca el anillo de succión del láser de femtosegundos IntraLase™ FS sobre el ojo del paciente
- ▶ Se centra y aplana el cono y se dispara el láser. En todos los pacientes se programó un flap con bisagra superior, de 100 micras de espesor y 9 mm de diámetro.
- ▶ Se deja descansar al paciente unos minutos para que se reabsorban las burbujas de la Opaque Bubble Layer (OBL) en el plano de la fotodisrupción
- ▶ Se levanta el flap previamente obtenido
- ▶ Se realiza la fotoablación con el láser Excimer WaveLight® Allegretto Wave® Eye-Q Laser sobre el estroma subyacente según los parámetros programados, realizando una ablación media de unas 14 micras por dioptría para una zona óptica de 6,5mm
- ▶ Se lava la entrecara y se recoloca el flap

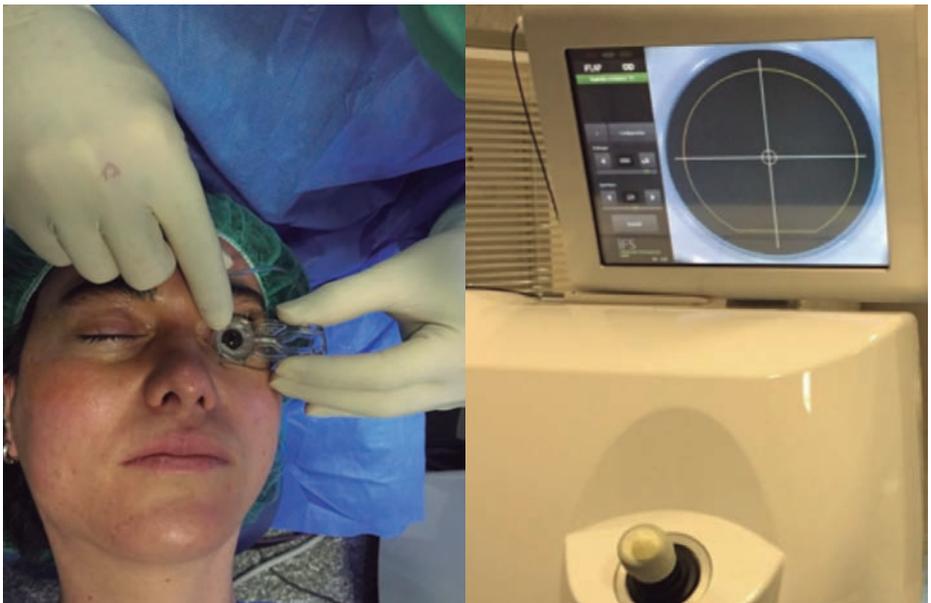
Se establece un tratamiento estándar antiabiótico y corticoideo (Tobramicina + Dexametasona) durante una semana y se realizan controles a las 24 horas, a los 3 meses, a los 6 meses y al año de la intervención.



◀ **Figura 18_** Láser de femtosegundos IntraLase™ FS empleado para la obtención del flap corneal



☛ **Figura 19_** Blefarostato, como de aplanación, anillo de succión con jeringa de vacío para la realización del flap corneal con el láser de femtosegundos.



☛ **Figura 20_** Tras colocar el blefaróstato, se centra el anillo de succión sobre el limbo corneal. El “docking” o acoplamiento se realiza visualizando el centrado y la presión de aplanación en la pantalla del monitor del láser.



◀ **Figura 21_** Con el joystick se encaja el cono de aplanación perpendicularmente en el anillo de succión.



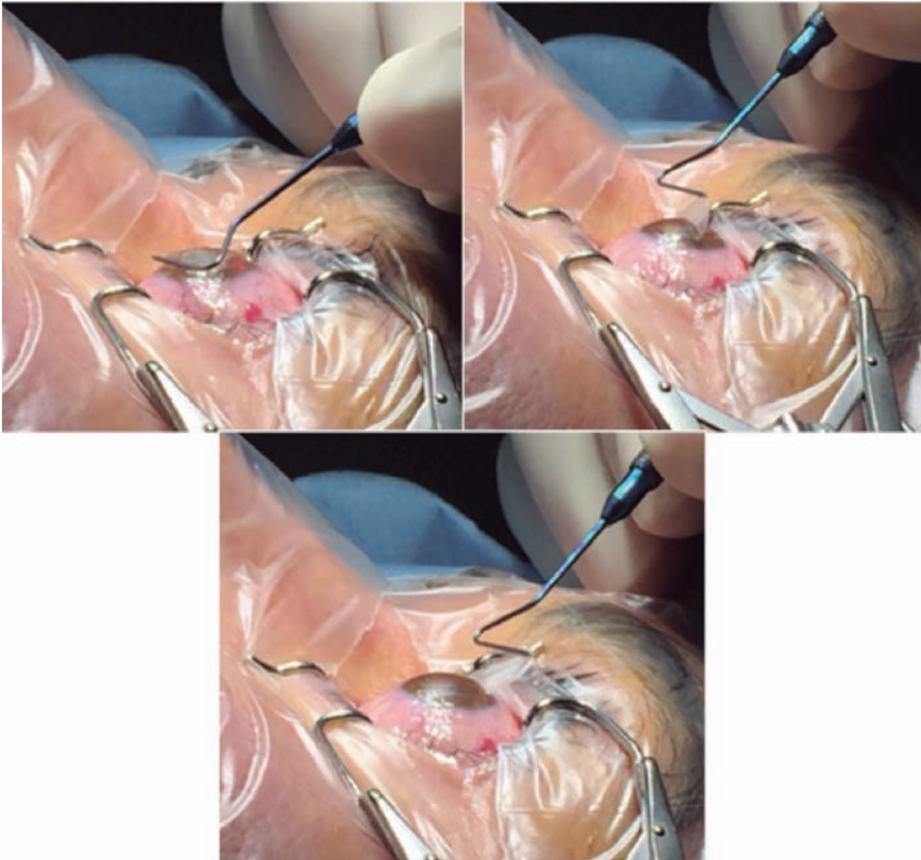
◀ **Figura 22_** El procedimiento dura 15 segundos. El láser de femtosegundos realiza un flap corneal de 8,9mm de diámetro a una profundidad de 100 micras con una bisagra superior. Las burbujas de gas crean un plano opaco que dificulta el reconocimiento de iris del láser Excimer por lo que se espera un tiempo antes de levantar el flap para dar tiempo a que se reabsorban las burbujas.



◀ **Figura 23_** Láser Excimer WaveLight® Allegretto Wave® Eye-Q Laser de Alcon



◀ **Figura 24_** Se coloca un campo protector estéril sobre el ojo del paciente y un blefarostato.



◀ **Figura 25_** Con una espátula se levanta el flap



◀ **Figura 26_** Se realiza el tratamiento con el láser Excimer en el lecho estromal. La duración del tratamiento depende de la profundidad y del diámetro de la ablación. El sistema de “tracker” centrado previamente en el centro pupilar compensa pequeños movimientos oculares involuntarios e interrumpe el tratamiento en caso de movimientos oculares que puedan comprometer el resultado del tratamiento.



◀ **Figura 27_** Se limpian los restos celulares estromales con suero fisiológico y se recoloca el flap sobre el lecho estromal. Con una hemosteta se secan los bordes del flap para favorecer su correcta adhesión y comprobar su centramiento. Se retiran el blefaróstato y el campo quirúrgico.

4.4.2. PRK

La técnica quirúrgica empleada en nuestro estudio en todos los pacientes intervenidos de PRK es la siguiente:

- ▶ Una vez colocado y alineado el paciente y tras instilar un colirio anestésico, se coloca un blefarostato
- ▶ Se aplica un disco impregnado de alcohol diluido al 20% durante 1 minuto
- ▶ Se lava abundantemente con suero fisiológico
- ▶ Se elimina el epitelio corneal manualmente con un Desmarres reduciendo así el espesor corneal total de unas 50 micras
- ▶ Se realiza la fotoablación con el láser Excimer WaveLight® Allegretto Wave® Eye-Q sobre la membrana de Bowman y el estroma subyacente según los parámetros programados realizando una ablación media de unas 14 micras por dioptría para una zona óptica de 6,5mm
- ▶ Se lava la zona central dónde se realizó la fotoablación con suero fisiológico
- ▶ Se coloca una lente de contacto terapéutica

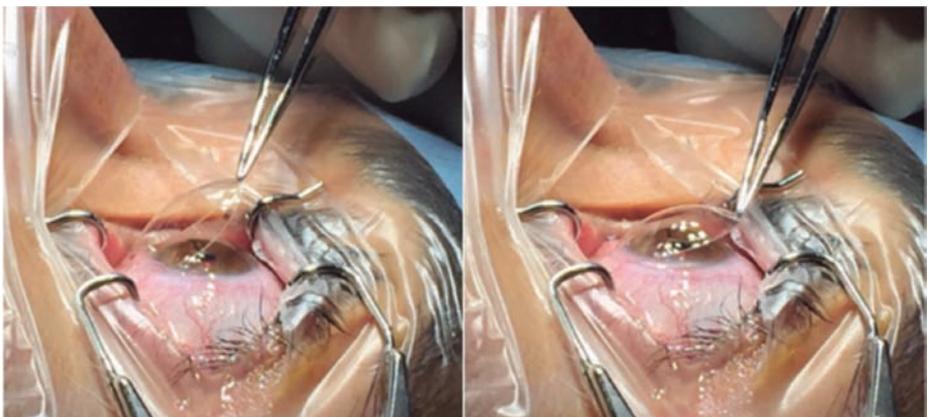
Se retira la lente de contacto a los 3 días cuando la córnea ha reepitelizado y se establece un tratamiento tópico con cortisona (Fluorometolona) en pauta descente durante 3 o 4 meses dependiendo del equivalente esférico preoperatorio para disminuir el riesgo de haze corneal. Se realizan controles al día, a los 3 días, al mes, a los 2 meses, a los 3 meses, a los 6 meses y al año de la intervención.



◀ **Figura 28_** Tras colocar un campo quirúrgico y un blefarostato, se coloca una esponja de 9 mm impregnada de alcohol 20% durante 1min sobre el epitelio corneal.



◀ **Figura 29_** Tras lavar abundantemente con suero fisiológico, con un cuchillito Desmarrés se desepiteliza la córnea del paciente dejando un defecto epitelial circular de unos 9mm correspondiente a la zona previamente marcada con la esponja.



◀ **Figura 30_** Tras realizar el tratamiento refractivo con el láser Excimer según el mismo protocolo que en la técnica de LASIK, se coloca una lente de contacto terapéutica.

4.5. MÉTODOS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.5.1. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE OJO DERECHO Y OJO IZQUIERDO

Después de realizar una exploración de las medidas de tendencia central y de dispersión mediante Box-plot para detectar outliers, se realizó un estudio de normalidad para cada variable en cada tiempo de seguimiento y para cada ojo. Se valoró la correlación entre el ojo derecho y el ojo izquierdo usando el coeficiente de correlación de Pearson para las variables que siguen una distribución normal, el coeficiente de correlación de Spearman para las variables que no siguen distribución normal, y el coeficiente de correlación de Kendall para las variables ordinales (Dry Eye Severity Score y tinción corneal).

Se estudiaron en total 56 correlaciones: 54 fueron significativas (R media= 0,73;), una no significativa ($R=0,259$; $p=0,098$), y una correlación no se pudo calcular ya que el valor de la estesiometría preoperatoria era constante en el grupo PRK (60mm).

Teniendo en cuenta la alta correlación obtenida entre los 2 ojos se decidió incluir un solo ojo de cada paciente en el estudio estadístico posterior.

4.5.2. SELECCIÓN ALEATORIA DE LOS PACIENTES

Se realizó una selección aleatoria de un ojo de cada paciente con la función aleatoria de Excel. Se asignó un número aleatorio a cada ojo y se eligió de los 2 números de un mismo paciente el ojo con el número más alto.

4.5.3. EXÁMEN DEL SUPUESTO DE NORMALIDAD DE LAS VARIABLES

Se analizó de nuevo la distribución de las variables para el ojo seleccionado en cada tiempo del seguimiento por grupo y por variable.

↵ **Tabla 11_** Distribución de las variables en cada grupo y en cada tiempo de seguimiento.

	LASIK			PRK			TOTAL		
	N	Z de Kolmogorov-Smirnov	p	N	Z de Kolmogorov-Smirnov	p	N	Z de Kolmogorov-Smirnov	p
OSDI_pre	29	1,373	0,046*	27	1,338	0,056	56	1,742	0,005*
OSDI_M3	28	0,970	0,304	26	1,005	0,265	54	1,077	0,196
OSDI_M6	27	0,729	0,663	25	0,968	0,306	52	1,189	0,119
OSDI_M12	22	0,606	0,857	25	1,011	0,258	47	1,135	0,152
BUT_pre	29	1,451	0,030*	27	1,262	0,083	56	1,935	0,001*
BUT_M3	29	0,922	0,363	26	1,092	0,184	55	1,337	0,056
BUT_M6	27	1,573	0,014*	25	1,019	0,25	52	1,855	0,002*
BUT_M12	22	2,164	0,000*	25	1,769	0,004*	47	2,730	0,000*
Schirmersin_pre	29	1,874	0,002*	27	1,314	0,063	56	2,142	0,000*
Schirmersin_M3	29	1,270	0,079	26	1,712	0,006*	55	2,116	0,000*
Schirmersin_M6	27	1,516	0,020*	25	1,448	0,030*	52	2,104	0,000*
Schirmersin_M12	22	1,862	0,002*	25	1,616	0,011*	47	2,439	0,000*
Schirmercon_pre	29	1,262	0,083	27	0,697	0,715	56	1,385	0,043*
Schirmercon_M3	29	1,060	0,211	26	1,077	0,196	55	1,341	0,055
Schirmercon_M6	27	1,139	0,15	25	0,744	0,638	52	1,343	0,054
Schirmercon_M12	22	0,728	0,664	25	0,877	0,425	47	0,999	0,271
Osmolaridad_pre	29	0,602	0,862	27	0,575	0,896	56	0,622	0,834
Osmolaridad_M3	29	0,564	0,908	26	0,762	0,607	55	0,695	0,719
Osmolaridad_M6	27	0,554	0,919	25	0,714	0,687	52	0,622	0,834
Osmolaridad_M12	22	0,482	0,974	25	0,709	0,696	47	0,555	0,917
Estesiometria_pre	29	2,904	0,000*	27	-	-	56	4,006	0,000*
Estesiometria_M3	29	1,463	0,028*	26	2,135	0,000*	55	2,441	0,000*
Estesiometria_M6	27	1,931	0,001*	25	2,481	0,000*	52	3,096	0,000*
Estesiometria_M12	22	2,488	0,000*	25	-	-	47	3,702	0,000*

El asterisco señala las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

4.5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se realizó con el Statistical Package for the Social Sciences version 19.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Se estableció un valor de $P < 0,05$ para definir la significación estadística.

4.5.4.1. Contraste de hipótesis bivariado intragrupo

Se compara en un mismo grupo las medias de las variables a los 3, 6, y 12 meses de la cirugía refractiva con la media preoperatoria para determinar si la diferencia entre las medias es estadísticamente significativa.

Se emplea el test de Wilcoxon para muestras pareadas cuando se compara las medias intragrupo entre los valores a los 3, 6, y 12 meses, y los valores preoperatorios.

4.5.4.2. Contraste de hipótesis bivariado intergrupos

- ▶ Se compara la media de las variables entre los 2 grupos en cada tiempo del seguimiento: preoperatorio, 3, 6 y 12 meses postoperatorios para determinar si existe una diferencia entre las 2 técnicas quirúrgicas.
- ▶ Se compara la diferencia entre las medias a los 3, 6 y 12 meses, y la media preoperatoria (por ejemplo: media variable a los 3 meses - media variable preoperatorio) entre los 2 grupos a los 3, 6 y 12 meses.

Se usa la t de Student para muestras independientes para comparar las medias entre los 2 grupos cuando las variables siguen una distribución normal.

Se usa La U de Mann-Whitney para comparar las medias entre los 2 grupos cuando las variables no siguen una distribución normal y para las variables ordinales (DESS, Tinción corneal).

4.5.4.3. Correlación entre las variables

Se estudia la correlación de las variables en cada tiempo de seguimiento.

Cuando las variables siguen una distribución normal se aplica el coeficiente de correlación de Pearson. Cuando las variables no siguen una distribución normal se aplica el coeficiente de correlación de Spearman. En el caso de las variables ordinales como el Dry Eye Severity Score y la tinción corneal se aplica el coeficiente de correlación de Kendall.

4.5.4.4. Modelo Lineal General

El modelo lineal general para variables repetidas permite corregir variables estadísticamente diferentes entre grupos que podrían sesgar los resultados estadísticos.

5 RESULTADOS

No se observó ninguna complicación en los 112 procedimientos realizados. Ambas técnicas quirúrgicas cumplieron los criterios de seguridad y eficacia.

5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

5.1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y REFRACTIVOS

5.1.1.1. Edad

↪ **Tabla 12_** Tabla de la edad de los pacientes del estudio

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
EDAD	56	21	40	30,38	0,712

N: población total del estudio, DE: Desviación Estándar de la media

↪ **Tabla 13_** Tabla de contingencia de la variable edad en función de los grupos LASIK y PRK

	Procedimiento	N	Media	Desviación típica
EDAD	LASIK	29	32,52	5,369
	PRK	27	28,07	4,287

5.1.1.2. Sexo

↪ **Tabla 14_** Tabla de contingencia de la distribución de la técnica quirúrgica en función del sexo de los pacientes

		SEXO		Total
		Hombre	Mujer	
PROCEDIMIENTO	LASIK	11	18	29
	PRK	11	16	27
Total		22	34	56



Figura 31_ Gráfico circular que muestra la proporción de hombre y mujeres en la muestra de pacientes del estudio

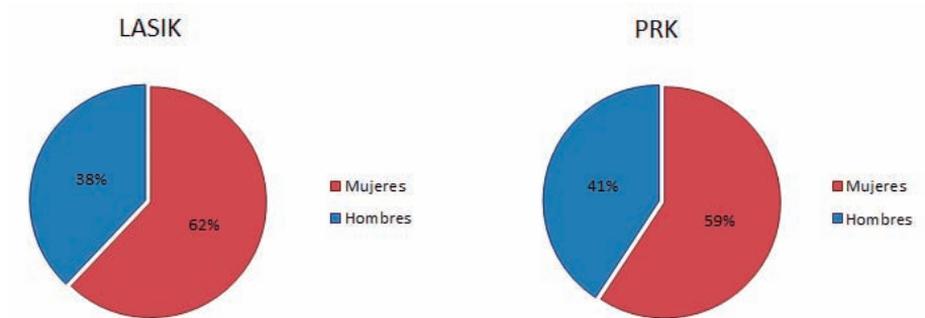


Figura 32_ Gráfico circular que muestra la proporción de hombres y mujeres en los 2 grupos

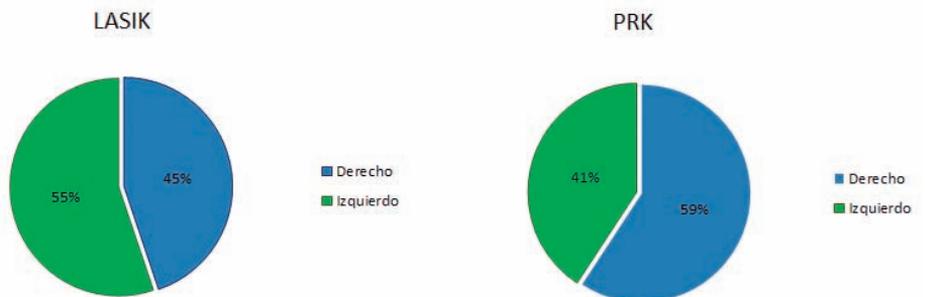
5.1.1.3. Ojo

↳ **Tabla 15_** Tabla de contingencia de la distribución de ojos derechos y ojos izquierdos en función del sexo de los pacientes

		OJO		Total
		Derecho	Izquierdo	
PROCEDIMIENTO	LASIK	13	16	29
	PRK	16	11	27
Total		29	27	56



↳ **Figura 33_** Gráfico circular que muestra la proporción de ojos derechos e izquierdos en la muestra de pacientes del estudio



↳ **Figura 34_** Gráfico circular que muestra la proporción de ojos derechos e izquierdos en los 2 grupos.

5.1.1.4. Equivalente esférico preoperatorio

↩ **Tabla 16_** Medidas de tendencia central y de dispersión de la variable equivalente esférico en cada grupo.

		Procedimiento		Estadístico	Error típico
EE preop	LASIK	Media		-4,2141	,27483
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-4,7771	
			Límite superior	-3,6512	
		Media recortada al 5%		-4,2197	
		Mediana		-4,2500	
		Varianza		2,190	
		Desv. típ.		1,48000	
		Mínimo		-6,50	
		Máximo		-1,75	
		Rango		4,75	
		Amplitud intercuartil		2,50	
		Asimetría		-,105	,434
		Curtosis		-1,163	,845
	PRK	Media		-2,7596	,18813
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-3,1463	
			Límite superior	-2,3729	
		Media recortada al 5%		-2,7588	
		Mediana		-2,6000	
		Varianza		,956	
		Desv. típ.		,97753	
		Mínimo		-4,62	
		Máximo		-,75	
		Rango		3,87	
		Amplitud intercuartil		1,37	
		Asimetría		-,181	,448
		Curtosis		-,461	,872

5.1.1.5. Profundidad de ablación

↩ **Tabla 17_** Medidas de tendencia central y de dispersión de la variable profundidad de ablación en cada grupo.

Procedimiento				Estadístico	Error típico	
Profundidad Ablación	LASIK	Media		64,7090	4,33524	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	55,8286		
			Límite superior	73,5893		
		Media recortada al 5%		65,0986		
		Mediana		56,3800		
		Varianza		545,036		
		Desv. típ.		23,34600		
		Mínimo		15,27		
		Máximo		108,00		
		Rango		92,73		
		Amplitud intercuartil		38,04		
		Asimetría		-,029		,434
		Curtosis		-,571		,845
			PRK	Media		
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior			44,9109		
	Límite superior			55,7321		
Media recortada al 5%				49,7189		
Mediana				49,1300		
Varianza				187,070		
Desv. típ.				13,67735		
Mínimo				26,85		
Máximo				84,53		
Rango				57,68		
Amplitud intercuartil				14,61		
Asimetría				,788	,448	
Curtosis				,422	,872	

5.1.1.6. Equivalente esférico postoperatorio

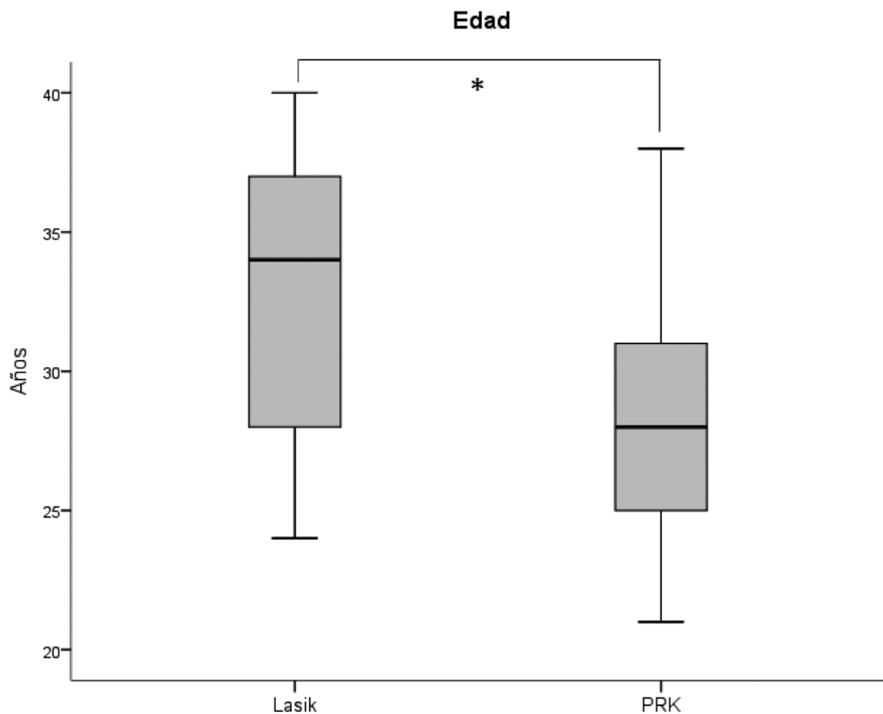
↵ **Tabla 18_** Medidas de tendencia central y de dispersión de la variable equivalente esférico postoperatorio en cada grupo.

Procedimiento				Estadístico	Error típico
EE postoperatorio	LASIK	Media		-,0169	,02040
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-,0587	
			Límite superior	,0249	
		Media recortada al 5%		-,0167	
		Mediana		,0000	
		Varianza		,012	
		Desv. típ.		,10987	
		Mínimo		-,25	
		Máximo		,25	
		Rango		,50	
		Amplitud intercuartil		,00	
		Asimetría		-,729	,434
		Curtosis		2,061	,845
			PRK	Media	
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior			-,0487	
	Límite superior			,0205	
Media recortada al 5%				-,0120	
Mediana				,0000	
Varianza				,008	
Desv. típ.				,08750	
Mínimo				-,25	
Máximo				,25	
Rango				,50	
Amplitud intercuartil				,00	
Asimetría				-,579	,448
Curtosis				5,914	,872

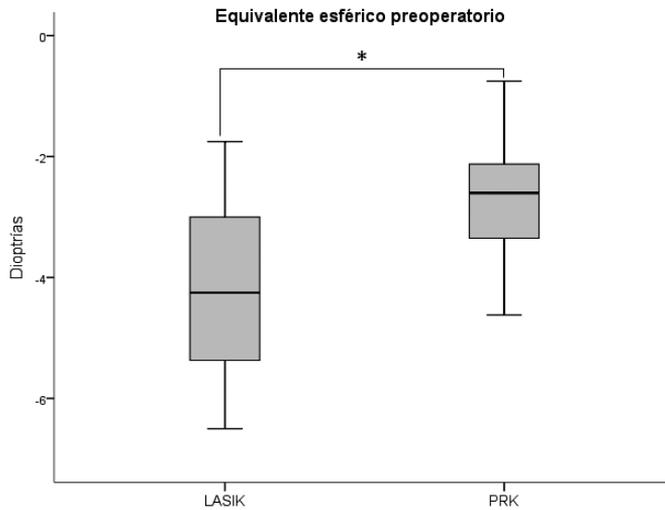
☞ **Tabla 19_** Contraste de hipótesis bivariado de los datos demográficos y refractivos entre ambos grupos.

	LASIK (N=29)	PRK (N=27)	Significación P
Edad (años)	32,52±5,7	28,07±4,3	0,01¹
Sexo (M/H)	1,63	1,45	0,83 ²
Ojo (D/I)	0,81	1,45	0,28 ²
EE preoperatorio (dioptrías)	-4,2±1,48	-2,7±0,97	0,00¹
Profundidad de ablación (micras)	64,7±23,35	50,32±13,67	0,007¹
EE postoperatorio (dioptrías)	-0,02±0,1	-0,01±0,09	0,81 ³

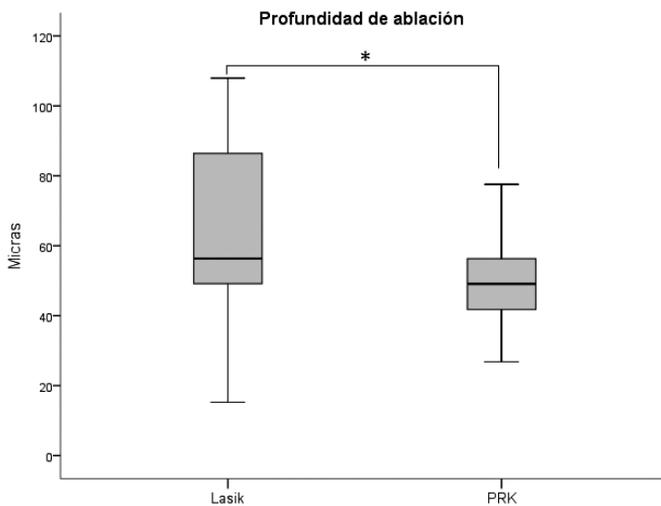
Los valores representan las medias ± la desviación estándar de la media. M=Mujer. H=Hombre. D=derecho. I=Izquierdo. EE= Equivalente Esférico. (¹) Se aplica la prueba T de Student para muestras independientes. (²) Se aplica la prueba Chi cuadrado de Pearson. (³) Se aplica la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. El asterisco señala las diferencias estadísticamente significativas (p<0,05).



☞ **Figura 35_** Diagrama de caja de la variable edad en los 2 grupos LASIK y PRK. El (*) indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos (P<0,05).



◀ **Figura 36_** Diagrama de caja del Equivalente Esférico preoperatorio en los 2 grupos LASIK y PRK. El (*) indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos ($P < 0,05$).



◀ **Figura 37_** Diagrama de caja de la profundidad de ablación en los 2 grupos LASIK y PRK. El (*) indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos ($P < 0,05$).

5.1.2. VARIABLES DEL ESTUDIO

↵ **Tabla 20_ Medias ± intervalo de confianza a 95% para cada variable del estudio en cada tiempo de seguimiento.**

	LASIK (N=29)		PRK (N=27)	
	Media±DE	Rango	Media±DE	Rango
OSDI				
Preoperatorio	6,79±7,005	0-23	7,21±8,293	0-33,40
3 meses	12,53±8,869	0-33,40	9,55±7,691	0-29,20
6 meses	10,25±8,832	0-33,40	8,27±8,707	0-39,60
12 meses	9,31±8,240	0-33,40	6,53±7,833	0-37,50
Tiempo de rotura lagrimal (segundos)				
Preoperatorio	8,28±2,170	3-10	8,41±2,241	2-10
3 meses	8,00±1,690	4-10	8,38±1,627	3-10
6 meses	8,85±1,725	4-10	8,28±2,011	3-10
12 meses	9,68±0,646	8-10	9,04±1,399	5-10
Test de Schirmer sin anestesia (mm)				
Preoperatorio	24,93±7,121	11-30	23,33±7,651	10-30
3 meses	21,31±9,412	5-30	22,15±9,431	3-30
6 meses	23,22±7,713	6-30	22,12±8,992	5-30
12 meses	27,09±5,117	11-30	22,64±8,626	5-30
Test de Schirmer con anestesia (mm)				
Preoperatorio	21,45±8,083	8-30	17,70±9,190	5-30
3 meses	17,76±10,134	3-30	16,23±11,183	2-30
6 meses	16,74±11,009	1-30	17,36±9,495	2-30
12 meses	18,32±10,087	0-30	16,40±10,828	1-30
Tinción corneal (1-5)				
Preoperatorio	0,45±0,686	1-5	0,48±0,700	1-5
3 meses	0,76±0,830	1-5	0,65±0,689	1-5
6 meses	0,48±0,849	1-5	0,32±0,476	1-5
12 meses	0,27±0,767	1-5	0,16±0,473	1-5
Osmolaridad lagrimal (mOsm/L)				
Preoperatorio	296,10±8,217	283-312	297,00±7,216	282-309
3 meses	299,76±9,616	282-319	298,04±10,034	282-319
6 meses	301,33±11,115	281-330	301,80±7,885	285-316
12 meses	303,68±10,621	286-327	302,80±7,528	280-320
Dry Eye Severity Score (1-4)				
Preoperatorio	0,24±0,435	1-4	0,19±0,396	1-4
3 meses	1,00±0,707	1-4	0,85±0,613	1-4
6 meses	0,74±0,813	1-4	0,56±0,583	1-4
12 meses	0,36±0,581	1-4	0,20±0,500	1-4
Estesimetría corneal (mm)				
Preoperatorio	59,66±1,857	50-60	60,00±0,000	60
3 meses	47,41±15,676	10-60	55,77±7,027	40-60
6 meses	51,11±13,681	20-60	57,60±5,972	40-60
12 meses	59,09±2,942	50-60	60,00±0,000	60

DE: Desviación Estándar

5.1.2.1. OSDI

☞ **Tabla 21_** Medias \pm intervalo de confianza a 95% para la variable OSDI en cada tiempo de seguimiento.

	LASIK (N=29)		PRK (N=27)	
	Media \pm DE	Rango	Media \pm DE	Rango
OSDI				
Preoperatorio	6,79 \pm 7,005	0-23	7,21 \pm 8,293	0-33,40
3 meses	12,53 \pm 8,869	0-33,40	9,55 \pm 7,691	0-29,20
6 meses	10,25 \pm 8,832	0-33,40	8,27 \pm 8,707	0-39,60
12 meses	9,31 \pm 8,240	0-33,40	6,53 \pm 7,833	0-37,50

Las medias del OSDI no superan la puntuación de 39,60 en ambos grupos en el postoperatorio. La media preoperatoria del OSDI es menor en el grupo LASIK. Se observa en ambos grupos un aumento de la media en el control de los 3 meses postoperatorios seguido de un descenso progresivo a los 6 y 12 meses postoperatorios.

A los 3 meses de la intervención, la media del OSDI se incrementa un 84.5% en el grupo LASIK frente a un 21.5% en el grupo PRK. A los 6 y 12 meses, los valores se reducen un 18.1% y 9.1% en el grupo LASIK, y un 13.4% y un 21% respectivamente en el grupo PRK. La media del OSDI a los 12 meses del postoperatorio es incluso menor que la media preoperatorio en el grupo intervenido de PRK.

5.1.2.2. Tiempo de rotura lagrimal

☞ **Tabla 22_** Medias \pm intervalo de confianza a 95% para la variable tiempo de rotura lagrimal en cada tiempo de seguimiento.

	LASIK (N=29)		PRK (N=27)	
	Media \pm DE	Rango	Media \pm DE	Rango
Tiempo de rotura lagrimal (segundos)				
Preoperatorio	8,28 \pm 2,170	3-10	8,41 \pm 2,241	2-10
3 meses	8,00 \pm 1,690	4-10	8,38 \pm 1,627	3-10
6 meses	8,85 \pm 1,725	4-10	8,28 \pm 2,011	3-10
12 meses	9,68 \pm 0,646	8-10	9,04 \pm 1,399	5-10

Los valores mínimos del BUT son menores en el grupo intervenido de PRK pero en ninguno de los 2 grupos el valor del BUT llega a ser menor de 2.

En el grupo PRK, los valores del BUT presentan un aumento notable entre los 6 y 12 meses. A los 12 meses de la intervención, la media es superior a la media preoperatoria.

En el grupo LASIK, los valores del BUT presentan un aumento notable entre los 3 y 6 meses. La media a los 6 meses supera la media preoperatoria, y a los 12 meses de la intervención, la media del BUT presenta un incremento del 16,9% comparado con la media preoperatoria.

5.1.2.3. Test de Schirmer sin anestesia

☞ **Tabla 23_** Medias \pm intervalo de confianza a 95% para test de Schirmer sin anestesia en cada tiempo de seguimiento.

	LASIK (N=29)		PRK (N=27)	
	Media \pm DE	Rango	Media \pm DE	Rango
Test de Schirmer sin anestesia (mm)				
Preoperatorio	24,93 \pm 7,121	11-30	23,33 \pm 7,651	10-30
3 meses	21,31 \pm 9,412	5-30	22,15 \pm 9,431	3-30
6 meses	23,22 \pm 7,713	6-30	22,12 \pm 8,992	5-30
12 meses	27,09 \pm 5,117	11-30	22,64 \pm 8,626	5-30

Los valores mínimos del Test de Schirmer sin anestesia se obtuvieron en el grupo intervenido de PRK (3mm a los 3 meses). En los 2 grupos, a los 3 meses de la cirugía las medias disminuyen un 14.5% (grupo LASIK) y un 5.06% (grupo PRK), y se incrementan a los 12 meses.

En el grupo operado de LASIK, la media del test de Schirmer a los 12 meses de la intervención es mayor que la media preoperatoria (+8.7%) mientras que en el grupo PRK la media permanece un 2.3% menor que la media preoperatoria.

5.1.2.4. Test de Schirmer con anestesia

↪ **Tabla 24_** Medias \pm intervalo de confianza a 95% para la variable test de Schirmer con anestesia en cada tiempo de seguimiento.

	LASIK (N=29)		PRK (N=27)	
	Media \pm DE	Rango	Media \pm DE	Rango
Test de Schirmer con anestesia (mm)				
Preoperatorio	21,45 \pm 8,083	8-30	17,70 \pm 9,190	5-30
3 meses	17,76 \pm 10,134	3-30	16,23 \pm 11,183	2-30
6 meses	16,74 \pm 11,009	1-30	17,36 \pm 9,495	2-30
12 meses	18,32 \pm 10,087	0-30	16,40 \pm 10,828	1-30

En ambos grupos, la media del test de Schirmer con anestesia disminuye a los 3 meses de la intervención: un 17.2% en el grupo LASIK y un 8.3% en el grupo PRK. En el grupo LASIK, la media del test de Schirmer aumenta a partir de los 6 meses siendo la media a los 12 meses de la intervención un 14.6% menor que la media preoperatoria. En el grupo PRK, la media del test de Schirmer con anestesia es un 7.3% menor que la media preoperatoria.

5.1.2.5. Tinción corneal

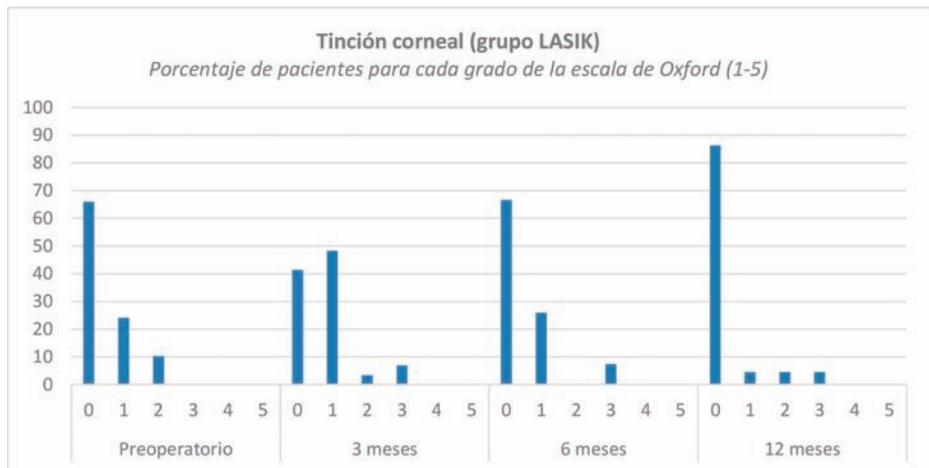
↪ **Tabla 25_** Medias \pm intervalo de confianza a 95% para la variable tinción corneal en cada tiempo de seguimiento.

	LASIK (N=29)		PRK (N=27)	
	Media \pm DE	Rango	Media \pm DE	Rango
Tinción corneal (1-5)				
Preoperatorio	0,45 \pm 0,686	1-5	0,48 \pm 0,700	1-5
3 meses	0,76 \pm 0,830	1-5	0,65 \pm 0,689	1-5
6 meses	0,48 \pm 0,849	1-5	0,32 \pm 0,476	1-5
12 meses	0,27 \pm 0,767	1-5	0,16 \pm 0,473	1-5

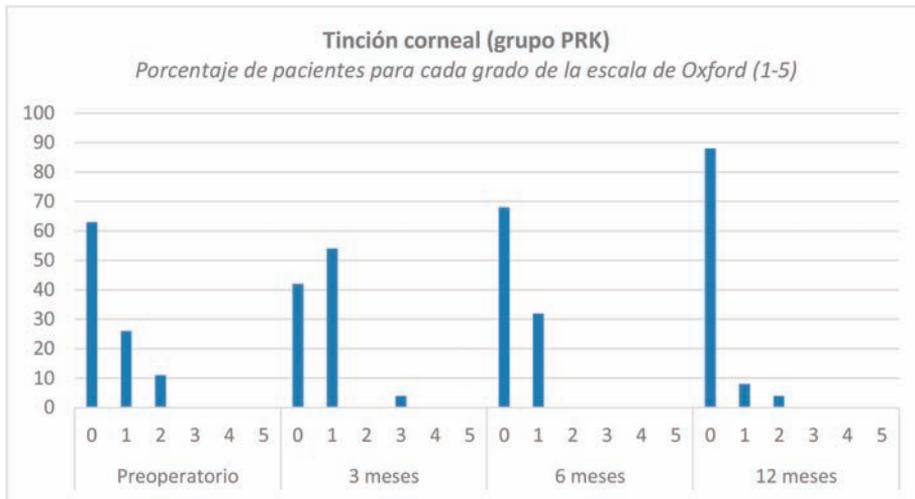
↳ **Tabla 26_** Distribución de los pacientes (en porcentajes) en función del grado de tinción corneal según la escala de Oxford (1-5) y del tiempo de seguimiento según la técnica quirúrgica empleada.

Grado	Preoperatorio						3 meses					
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
LASIK	66	24	10	0	0	0	41	48	3	7	0	0
PRK	63	26	11	0	0	0	42	54	0	4	0	0

Grado	6 meses						12 meses					
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
LASIK	67	26	0	7	0	0	86	5	5	5	0	0
PRK	68	32	0	0	0	0	88	8	4	0	0	0



↳ **Figura 38_** Tinción corneal en el grupo LASIK. Repartición de los pacientes en función del grado de la escala de Oxford y el tiempo de seguimiento.



◀ **Figura 39_** Tinción corneal en el grupo PRK Repartición de los pacientes en función del grado de la escala de Oxford y el tiempo de seguimiento.

La tinción corneal puntuada del 1 al 5 según la severidad (escala de Oxford) no supera el grado 3 en ninguno de los grupos en el postoperatorio. Es de notar que a los 6 meses y al año de la intervención el porcentaje de pacientes con una tinción corneal de grado 0 es mayor que en el preoperatorio en ambos grupos.

5.1.2.6. Osmolaridad lagrimal

◀ **Tabla 27_** Medias \pm intervalo de confianza a 95% para la variable osmolaridad lagrimal en cada tiempo de seguimiento.

	LASIK (N=29)		PRK (N=27)	
	Media \pm DE	Rango	Media \pm DE	Rango
Osmolaridad lagrimal (mOsm/L)				
Preoperatorio	296,10 \pm 8,217	283-312	297,00 \pm 7,216	282-309
3 meses	299,76 \pm 9,616	282-319	298,04 \pm 10,034	282-319
6 meses	301,33 \pm 11,115	281-330	301,80 \pm 7,885	285-316
12 meses	303,68 \pm 10,621	286-327	302,80 \pm 7,528	280-320

La osmolaridad lagrimal tiene una variabilidad baja a lo largo del seguimiento en ambos grupos. En ambos grupos las medias de los valores de la osmolaridad lagrimal presentan un aumento progresivo a los 3, 6 y 12 meses de la intervención.



◀ **Figura 40_** Porcentaje de pacientes que superan el umbral de osmolaridad lagrimal fijado por el fabricante de 308 mOsm/L para el diagnóstico de ojo seco.

En el grupo LASIK, la osmolaridad lagrimal media aumenta de 1.23%, 0.5% y 0.8% a los 3, 6 y 12 meses respecto a los valores del preoperatorio.

En el grupo PRK, la osmolaridad lagrimal media aumenta de 0.4%, 1.3% y 0.3% a los 3, 6 y 12 meses respecto a los valores del preoperatorio.

◀ **Tabla 28_** Incremento en porcentajes y porcentajes acumulados de la media de osmolaridad lagrimal a lo largo del seguimiento en el grupo LASIK y en el grupo PRK.

	Preop		3 meses		6 meses		12 meses
LASIK	296,1	+1,23%	299,76	+0,5%(+1.8%)	301,33	+0,8%(+2.6%)	303,68
PRK	297	+0,4%	298,04	+1,3%(+1.6%)	301,8	+0,3%(+1.96%)	302,8

El porcentaje entre paréntesis representa el porcentaje de incremento de la osmolaridad lagrimal en el momento del seguimiento comparado con el valor preoperatorio.

En ambos grupos se observa un incremento marcado de la osmolaridad lagrimal entre la cirugía y los 3 meses de la intervención en el grupo LASIK, y entre los 3 y los 6 meses de la cirugía en el grupo PRK.

5.1.2.7. Dry Eye Severity Score

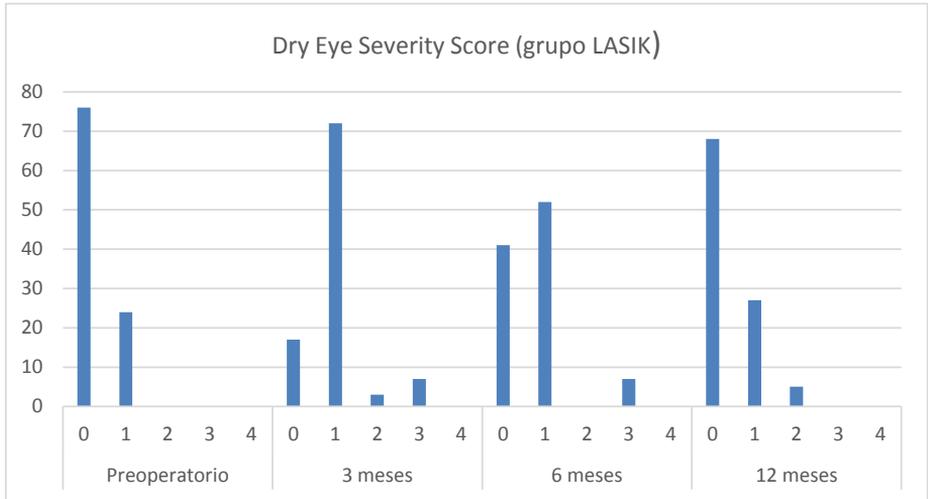
☞ **Tabla 29_** Medias \pm intervalo de confianza a 95% para la variable DESS en cada tiempo de seguimiento.

	LASIK (N=29)		PRK (N=27)	
	Media \pm DE	Rango	Media \pm DE	Rango
Dry Eye Severity Score (1-4)				
Preoperatorio	0,24 \pm 0,435	1-4	0,19 \pm 0,396	1-4
3 meses	1,00 \pm 0,707	1-4	0,85 \pm 0,613	1-4
6 meses	0,74 \pm 0,813	1-4	0,56 \pm 0,583	1-4
12 meses	0,36 \pm 0,581	1-4	0,20 \pm 0,500	1-4

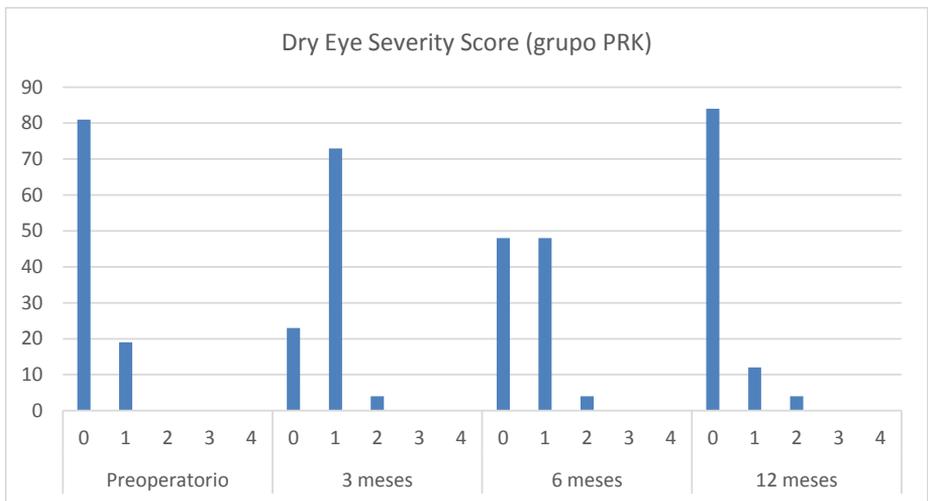
☞ **Tabla 30_** Distribución de los pacientes (en porcentajes) en función de la puntuación del Dry Eye Severity Score (1-4) y del tiempo de seguimiento según la técnica quirúrgica empleada.

Grado	Preoperatorio					3 meses				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
LASIK	76	24	0	0	0	17	72	3	7	0
PRK	81	19	0	0	0	23	73	4	0	0

Grado	6 meses					12 meses				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
LASIK	41	52	0	7	0	68	27	5	0	0
PRK	48	48	4	0	0	84	12	4	0	0



◀ **Figura 41_** Dry Eye Severity Score. Repartición de los pacientes en porcentajes en función del grado y del tiempo de seguimiento.



◀ **Figura 42_** Dry Eye Severity Score. Repartición de los pacientes en porcentajes en función del grado y del tiempo de seguimiento.

El Dry Eye Severity Score puntuado del 1 al 4 según el Dry Eye Workshop (3) no supera el grado 3 en ninguno de los grupos en el postoperatorio. El porcentaje de pacientes con una puntuación de 0 disminuye a los 3 meses de la cirugía en ambos grupos y aumenta progresivamente a los 6 y 12 meses de la intervención sin alcanzar el porcentaje preoperatorio. El porcentaje de pacientes con una puntuación de 1 sigue una evolución contraria a la puntuación 0 ya que el porcentaje de pacientes aumenta notablemente a los 3 meses del postoperatorio y disminuye progresivamente a los 6 y 12 meses después de la operación.

5.1.2.8. Estesiometría corneal

☞ **Tabla 31_** Medias \pm intervalo de confianza a 95% para la variable estesiometría corneal en cada tiempo de seguimiento.

	LASIK (N=29)		PRK (N=27)	
	Media \pm DE	Rango	Media \pm DE	Rango
Estesiometría corneal (mm)				
Preoperatorio	59,66 \pm 1,857	50-60	60,00 \pm 0,000	60
3 meses	47,41 \pm 15,676	10-60	55,77 \pm 7,027	40-60
6 meses	51,11 \pm 13,681	20-60	57,60 \pm 5,972	40-60
12 meses	59,09 \pm 2,942	50-60	60,00 \pm 0,000	60

La media de la estesiometría corneal disminuye en ambos grupos a los 3 meses de la intervención siendo más marcado el descenso de la media en el grupo LASIK (-20.5%) comparado con el grupo PRK (-7.05%). A partir de los 6 meses la media aumenta progresivamente en ambos grupos alcanzando valores preoperatorios a los 12 meses de la intervención.

5.2. CONTRASTE DE HIPÓTESIS BIVARIADO

5.2.1. CONTRASTE INTRAGRUPPO

5.2.1.1. Grupo intervenido de LASIK

↩ **Tabla 32_** Comparativa entre preoperatorio y controles a los 3, 6 y 12 meses para los pacientes intervenidos de LASIK.

	LASIK					
	3 meses/preoperatorio		6 meses/preoperatorio		12 meses/preoperatorio	
	Test Wilcoxon	p	Test Wilcoxon	p	Test Wilcoxon	p
OSDI	-2,60	0,009*	-1,450	0,148	-1,88	0,060
BUT	-0,81	0,416	-1,150	0,249	-2,61	0,009*
Schirmer sin anestesia	-2,26	0,024*	-1,110	0,266	-1,67	0,096
Schirmer con anestesia	-2,07	0,038*	-2,300	0,022*	-0,95	0,344
Tincion corneal	-1,86	0,063	-0,030	0,978	-0,45	0,655
Osmolaridad	-1,50	0,133	-2,060	0,04*	-2,79	0,005*
DESS	-3,75	0,000*	-2,520	0,012*	-1,00	0,317
Estesiometría	-3,36	0,001*	-2,730	0,006*	-0,58	0,564

El asterisco señala las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

↳ 5.2.1.1.1. Resultados por tiempo de seguimiento

- ▶ **A los 3 meses:** se observa una diferencia estadísticamente significativa entre el OSDI, el Schirmer con y sin anestesia, el Dry Eye Severity Score y la estesiometría entre los valores a los 3 meses de la intervención y los valores preoperatorios.
- ▶ **A los 6 meses:** se observa una diferencia estadísticamente significativa entre el Schirmer con anestesia, el Dry Eye Severity Score, la osmolaridad lagrimal y la estesiometría entre los valores a los 6 meses de la intervención y los valores preoperatorios.
- ▶ **A los 12 meses:** se observa una diferencia estadísticamente significativa entre el BUT y la osmolaridad entre los valores a los 12 meses de la intervención y los valores preoperatorios.

› 5.2.1.1.2. Resultados por variables

- ▶ **OSDI.** La puntuación del cuestionario OSDI sólo presenta un cambio estadísticamente significativo con los valores preoperatorios a los 3 meses de la cirugía en el grupo intervenido con la técnica LASIK.
- ▶ **Break Up Time (BUT).** En ambos grupos, los valores medios del BUT disminuyen a los 3 meses de la intervención y vuelven a aumentar progresivamente a los 6 y 12 meses de la operación. El Break Up Time sólo presenta un aumento estadísticamente significativo con los valores preoperatorios a los 12 meses de la cirugía en el grupo intervenido con la técnica LASIK.
- ▶ **Test de Schirmer.** Ambos test de Schirmer presentan un descenso estadísticamente significativo a los 3 meses de la cirugía. El test de Schirmer con anestesia presenta un descenso significativo a los 6 meses.
- ▶ **Tinción corneal.** La tinción corneal no supera el grado 3 de la escala de Oxford en ninguno de los grupos a lo largo del seguimiento. No se encontró ningún caso de tinción corneal severa secundario a la cirugía refractiva corneal. La tinción corneal no presenta cambios estadísticamente significativos en el grupo LASIK en ningún momento del seguimiento.
- ▶ **Osmolaridad lagrimal.** La osmolaridad presenta un cambio estadísticamente significativo comparado con los valores preoperatorios a los 6 y 12 meses de la intervención en ambos grupos.
- ▶ **Dry Eye Severity Score.** Se observan cambios significativos a los 3 y a los 6 meses de la cirugía comparado con los valores preoperatorios en ambos grupos.
- ▶ **Estesiometría.** En el grupo intervenido de LASIK, la estesiometría corneal está estadísticamente disminuida comparado con los valores preoperatorios a los 3 y a los 6 meses de la intervención y vuelve a los valores preoperatorios a los 12 meses de la intervención.

5.2.1.2. Grupo intervenido de PRK

☞ **Tabla 33_** Comparativa entre preoperatorio y controles a los 3, 6 y 12 meses para los pacientes intervenidos de PRK.

	PRK					
	3 meses/preoperatorio		6 meses/preoperatorio		12 meses/preoperatorio	
	Test Wilcoxon	p	Test Wilcoxon	p	Test Wilcoxon	p
OSDI	-1,64	0,100	-0,67	0,505	-0,12	0,903
BUT	-0,80	0,424	-0,28	0,777	-1,40	0,162
Schirmer sin anestesia	-0,03	0,979	-0,48	0,629	-0,31	0,755
Schirmer con anestesia	-0,52	0,600	-0,02	0,984	-0,49	0,627
Tincion corneal	-1,29	0,197	-1,39	0,166	-2,31	0,021*
Osmolaridad	-0,48	0,628	-2,76	0,006*	-2,88	0,004*
DESS	-3,54	0,000*	-2,67	0,008*	-0,38	0,705
Estesiometría	-2,60	0,009*	-1,86	0,063	0,00	1,000

El asterisco señala las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

∨ 5.2.1.2.1. Resultados por tiempo de seguimiento

- ▶ **A los 3 meses:** se observa una diferencia estadísticamente significativa entre el Dry Eye Severity Score y la estesiometría entre los valores a los 3 meses de la intervención y los valores preoperatorios.
- ▶ **A los 6 meses:** se observa una diferencia estadísticamente significativa entre la osmolaridad y la tinción corneal entre los valores a los 6 meses de la intervención y los valores preoperatorios.
- ▶ **A los 12 meses:** se observa una diferencia estadísticamente significativa entre la osmolaridad y la tinción corneal entre los valores a los 12 meses de la intervención y los valores preoperatorios.

5.2.1.2.2. Resultados por variables

- ▶ **OSDI.** La puntuación del cuestionario OSDI no presenta cambios estadísticamente significativos en el grupo PRK en ningún momento del seguimiento.

- ▶ **Break Up Time (BUT).** El BUT no presenta cambios estadísticamente significativos en el grupo PRK en ningún momento del seguimiento.
- ▶ **Test de Schirmer.** El test de Schirmer no presenta cambios estadísticamente significativos en el grupo PRK en ningún momento del seguimiento.
- ▶ **Tinción corneal.** La tinción corneal no supera el grado 3 de la escala de Oxford en ninguno de los grupos a lo largo del seguimiento. No se encontró ningún caso de tinción corneal severa secundario a la cirugía refractiva corneal. Se observan cambios significativos en la tinción corneal a los 12 meses de la cirugía en el grupo intervenido mediante la técnica PRK.
- ▶ **Osmolaridad lagrimal.** La osmolaridad presenta un cambio estadísticamente significativo comparado con los valores preoperatorios a los 6 y 12 meses de la intervención en ambos grupos.
- ▶ **Dry Eye Severity Score.** Se observan cambios significativos a los 3 y a los 6 meses de la cirugía comparado con los valores preoperatorios en ambos grupos.
- ▶ **Estesimetría.** En el grupo intervenido de PRK, la estesimetría corneal está estadísticamente disminuida comparado con los valores preoperatorios a los 3 meses de la intervención y vuelve a los valores preoperatorios a los 6 meses de la intervención.

5.2.1.3. Conclusiones

- ▶ Ambas cirugías refractivas corneales son técnicas seguras para la superficie ocular
- ▶ El grupo de pacientes intervenidos de LASIK presenta globalmente más cambios estadísticamente significativos a lo largo del seguimiento que el grupo de pacientes intervenidos de PRK
- ▶ La mayoría de los cambios observados se registran en el postoperatorio precoz y se normalizan a los 6 o 12 meses. Un ejemplo claro de este patrón sería la estesimetría corneal que presenta una disminución estadísticamente significativa en ambos grupos a los 3 meses postoperatorios y vuelve a sus valores preoperatorios a los 6 y 12 meses en el grupo PRK y LASIK respectivamente
- ▶ Esta comparación intragrupo ha puesto de manifiesto en ambos grupos que la osmolaridad lagrimal presenta alteraciones de inicio más tardío (a los 6 meses de la intervención) y permanece estadísticamente elevada en el último control al año de la cirugía.

5.2.2. CONTRASTE INTERGRUPO

5.2.2.1. Contraste de las medias

↵ **Tabla 34_** Contraste de hipótesis intergrupo en cada tiempo de seguimiento.

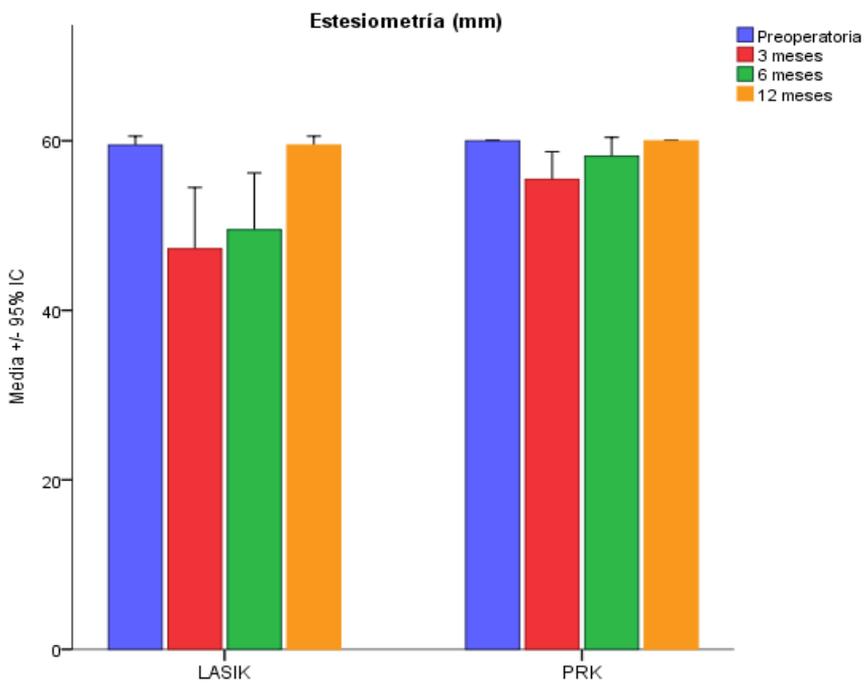
	Preoperatorio			3 meses		
	LASIK	PRK	P	LASIK	PRK	P
OSDI	6,79±7,0	7,21±8,29	0,822 ¹	12,53±8,86	9,55±7,69	0,195 ²
BUT	8,28±2,17	8,41±2,24	0,807 ¹	8,00±1,69	8,38±1,62	0,394 ²
Schirmer sin	24,93±7,12	23,33±7,65	0,223 ¹	21,31±9,41	22,15±9,43	0,617 ¹
Schirmer con	21,45±8,08	17,70±9,19	0,111 ²	17,76±10,13	16,23±11,18	0,597 ²
Tinción Corneal	0,45±0,68	0,48±0,70	0,847 ¹	0,76±0,83	0,65±0,68	0,747 ¹
Osmolaridad	296,10±8,21	297,00±7,21	0,667 ²	299,76±9,61	298,04±10,03	0,519 ²
DESS	0,24±0,43	0,19±0,39	0,612 ¹	1,00±0,70	0,85±0,61	0,393 ¹
Estesiometría	59,66±1,85	60,00±0,00	0,335 ¹	47,41±15,67	55,77±7,02	0,043*¹

	6 meses			12 meses		
	LASIK	PRK	P	LASIK	PRK	P
OSDI	10,25±8,83	8,27±8,70	0,419 ²	9,31±8,24	6,53±7,83	0,241 ²
BUT	8,85±1,72	8,28±2,01	0,23 ¹	9,68±0,64	9,04±1,39	0,112 ¹
Schirmer sin	23,22±7,71	22,12±8,99	0,697 ¹	27,09±5,11	22,64±8,62	0,088 ¹
Schirmer con	16,74±11,0	17,36±9,49	0,829 ²	18,32±10,08	16,40±10,82	0,534 ²
Tinción Corneal	0,48±0,84	0,32±0,47	0,779 ¹	0,27±0,76	0,16±0,47	0,811 ¹
Osmolaridad	301,33±11,1	301,80±7,88	0,863 ²	303,68±10,62	302,80±7,52	0,741 ²
DESS	0,74±0,81	0,56±0,58	0,529 ¹	0,36±0,58	0,20±0,50	0,224 ¹
Estesiometría	51,11±13,6	57,60±5,97	0,06 ¹	59,09±2,94	60,00±0,0	0,127 ¹

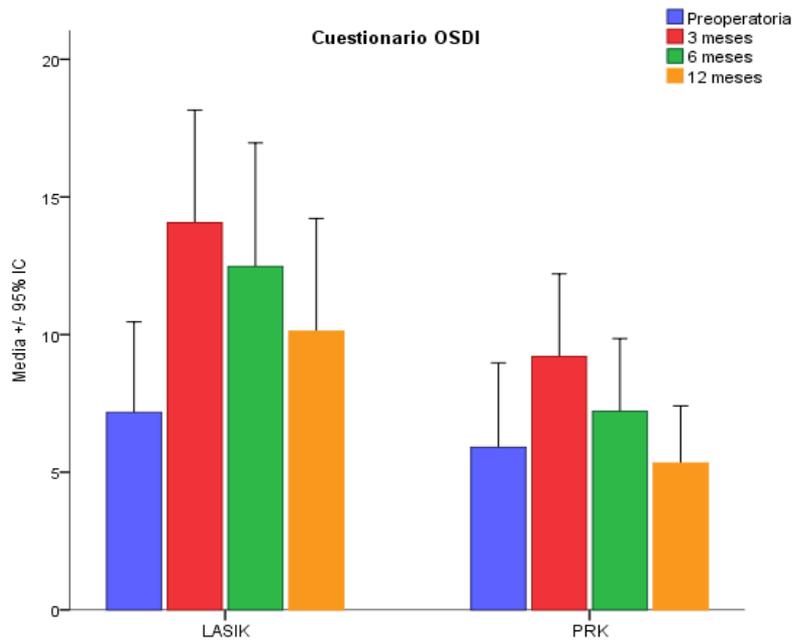
(1) Se aplica la prueba no paramétrica U Mann Whitney. (2) Se aplica la prueba T de Student para muestras independientes. El asterisco señala las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

La estesiometría corneal es la única variable que presenta una disminución estadísticamente significativa en el grupo intervenido de LASIK comparado con el grupo intervenido de PRK a los 3 meses postoperatorios. Para el resto de las variables y tiempos de seguimiento no se aprecia ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las 2 técnicas quirúrgicas.

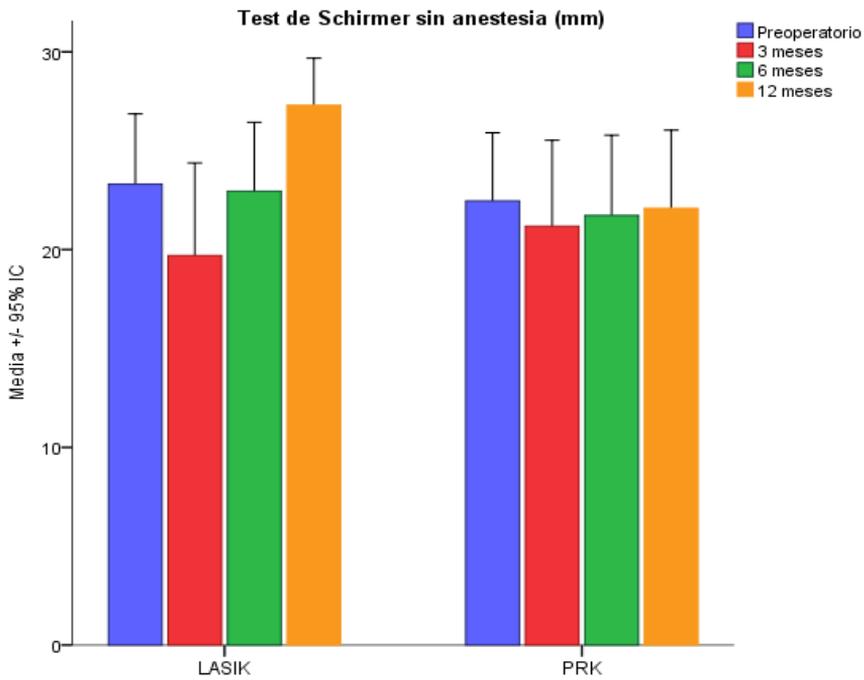
5.2.2.2. Gráficos



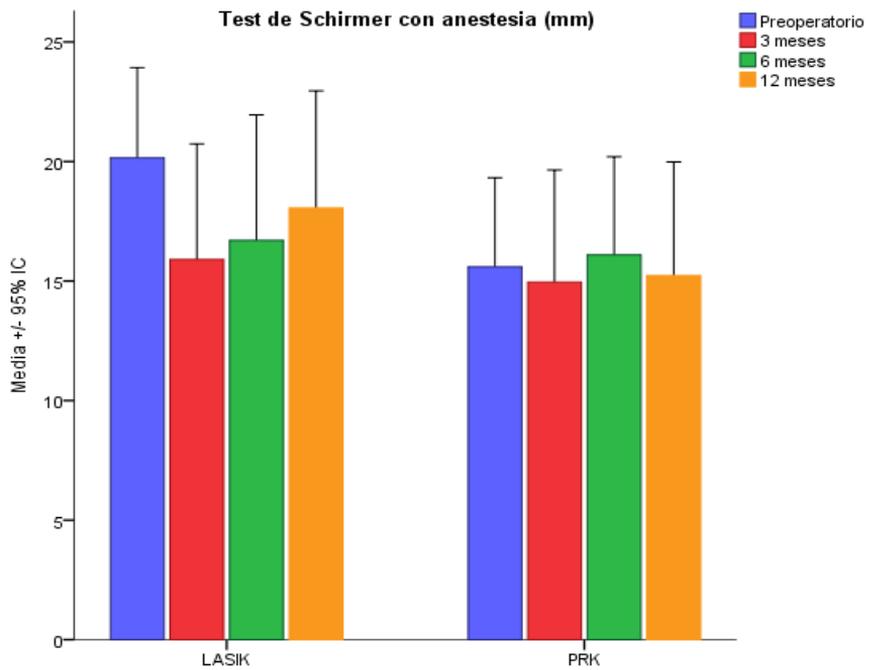
◀ **Figura 43_** Diagrama de barras comparativo de la media +/- intervalo de confianza a 95% de la estesiometría corneal a cada tiempo de seguimiento entre ambos grupos. El (*) indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos ($P < 0,05$) a los 3 meses de la intervención.



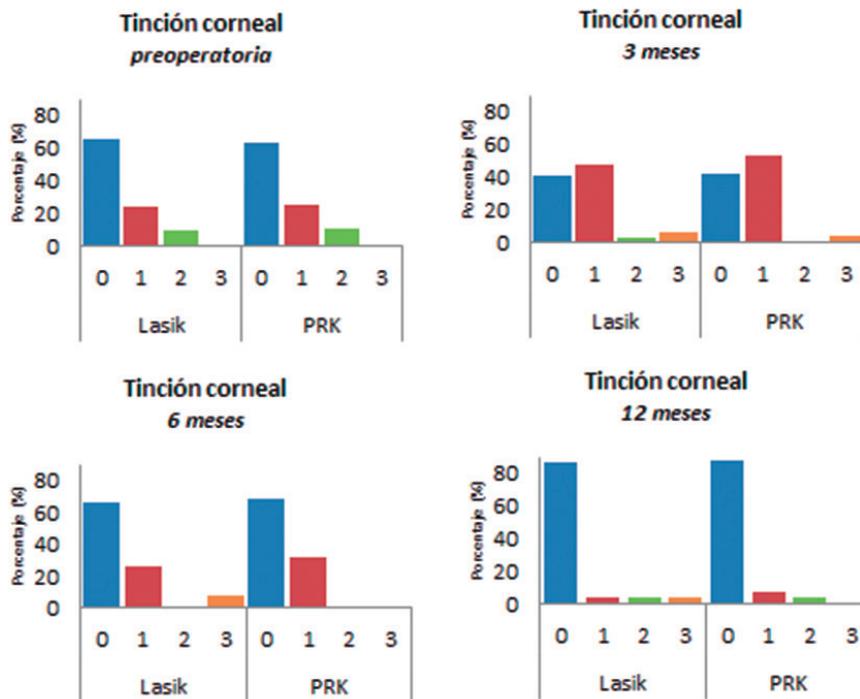
◀ **Figura 44_** Diagrama de barras comparativo de la media +/- intervalo de confianza a 95% del cuestionario OSDI (Ocular Surface Disease Index) a cada tiempo de seguimiento entre ambos grupos. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.



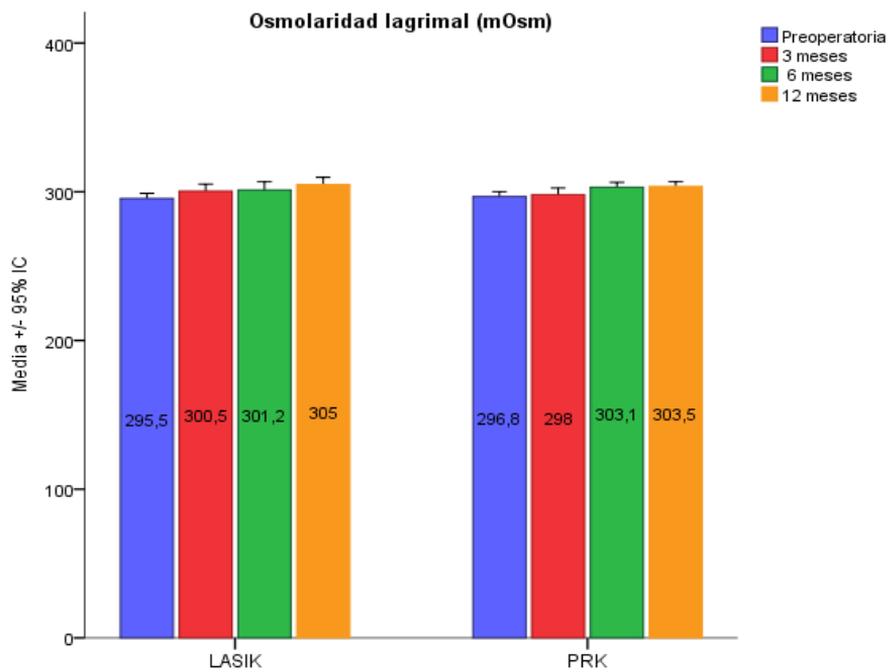
◀ **Figura 45_** Diagrama de barras comparativo de la media +/- intervalo de confianza a 95% del Test de Schirmer sin anestesia a cada tiempo de seguimiento entre ambos grupos. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.



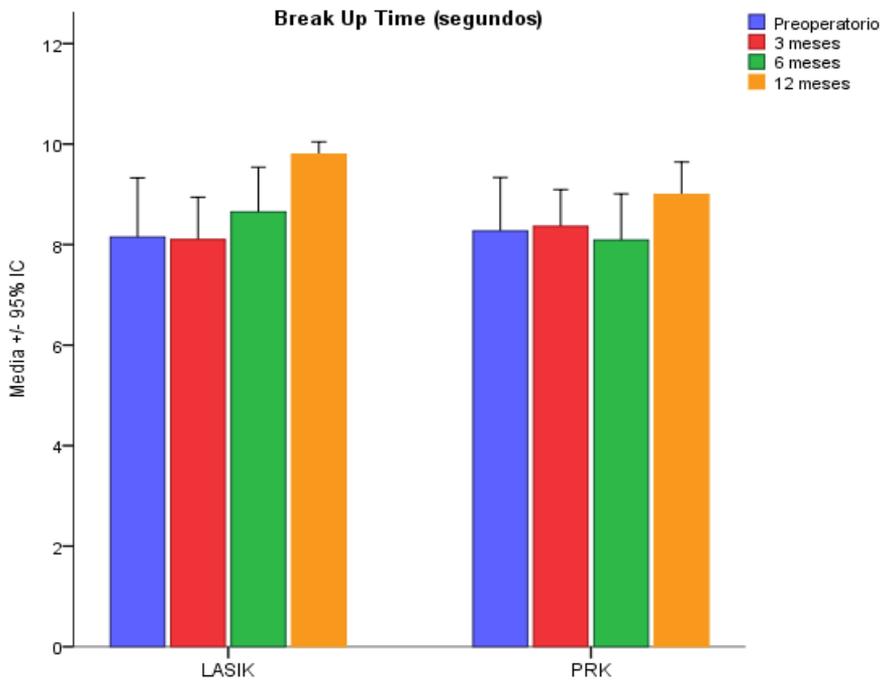
◀ **Figura 46_** Diagrama de barras comparativo de la media +/- intervalo de confianza a 95% del Test de Schirmer con anestesia a lo largo del seguimiento entre ambos grupos. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.



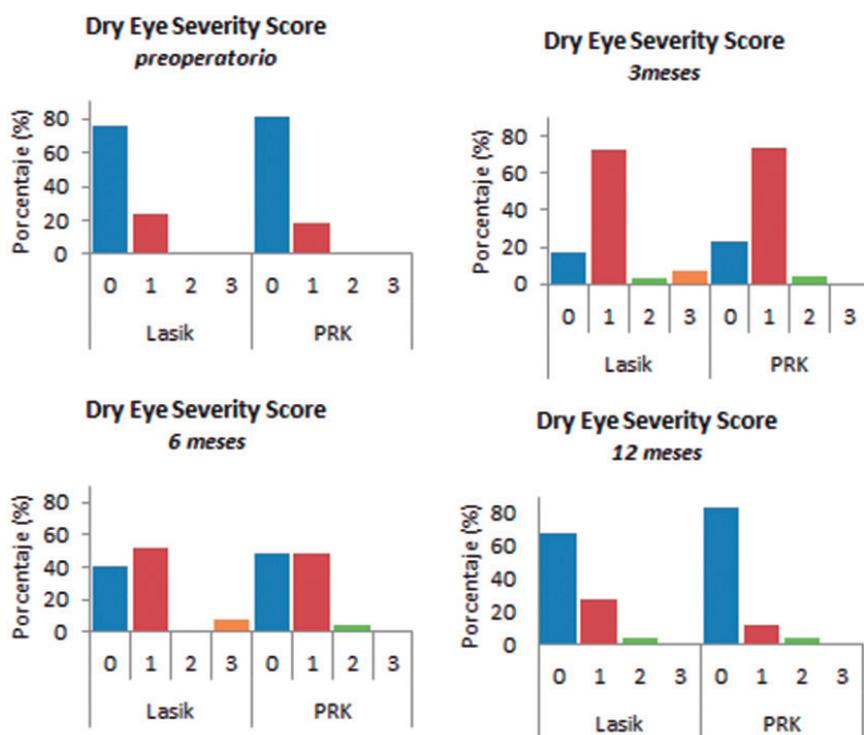
◀ **Figura 47_** Diagramas de barras comparativos del porcentaje de pacientes en cada grado de la Escala de Oxford a cada tiempo de seguimiento en ambos grupos.



◀ **Figura 48_** Diagrama de barras comparativo de la media +/- intervalo de confianza a 95% de la osmolaridad lagrimal a cada tiempo de seguimiento entre ambos grupos. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.



◀ **Figura 49_** Diagrama de barras comparativo de la media +/- intervalo de confianza a 95% del BUT (Break Up Time) a cada tiempo de seguimiento entre ambos grupos. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.



◀ **Figura 50_** Diagramas de barras comparativos del porcentaje de pacientes en cada grado establecido por el DESS (Dry Eye Severity Score) a lo largo del seguimiento en ambos grupos.

5.2.2.3. Contraste de las diferencias

↩ **Tabla 35_** Contraste de hipótesis de la diferencia entre las medias de las variables a cada tiempo de seguimiento y la media preoperatoria entre los 2 grupos.

	LASIK		PRK		P
	Media	DE	Media	DE	
D_OSDI_M3/M0	5,5	10,251	2,71	7,655	0,26 ²
D_OSDI_M6/M0	3,11	9,981	1,24	10,16	0,505 ²
D_OSDI_M12/M0	2,93	9,055	-0,09	8,286	0,239 ²
D_DESS_M3/M0	0,76	0,872	0,69	0,788	0,961 ¹
D_DESS_M6/M0	0,48	0,935	0,4	0,645	0,847 ¹
D_DESS_M12/M0	0,14	0,64	0,04	0,539	0,549 ¹
D_Osmolaridad_M3/M0	3,66	10,761	0,96	10,927	0,361 ²
D_Osmolaridad_M6/M0	5,11	11,972	4,96	7,754	0,956 ²
D_Osmolaridad_M12/M0	8,32	11,269	5,92	9,674	0,436 ²
D_Estesimetria_M3/M0	-12,24	16,068	-4,23	7,027	0,067 ¹
D_Estesimetria_M6/M0	-8,52	14,061	-2,4	5,972	0,111 ¹
D_Estesimetria_M12/M0	-0,45	3,751	0	0	0,529 ¹
D_BUT_M3/M0	-0,28	2,234	-0,08	2,365	0,749 ²
D_BUT_M6/M0	0,56	2,1	-0,08	3,161	0,43 ¹
D_BUT_M12/M0	1,55	2,405	0,76	2,505	0,227 ¹
D_Tincion_M3/M0	0,31	0,85	0,19	0,749	0,588 ²
D_Tincion_M6/M0	0,04	1,018	-0,2	0,707	0,427 ¹
D_Tincion_M12/M0	-0,05	0,486	-0,36	0,7	0,105 ¹
D_Schirmercon_M3/M0	-3,69	10,212	-1	7,233	0,269 ²
D_Schirmercon_M6/M0	-4,44	9,959	0,64	7,147	0,041²
D_Schirmercon_M12/M0	-2,27	10,633	-0,92	7,637	0,615 ²
D_Schirmersin_M3/M0	-3,62	7,871	-0,92	6,657	0,054 ¹
D_Schirmersin_M6/M0	-1,33	7,044	-0,68	7,198	0,742 ²
D_Schirmersin_M12/M0	3,18	8,694	-0,72	8,178	0,12 ²

DE= Desviación estándar de la media. (1) Se aplica la prueba no paramétrica U Mann-Whitney. (2) Se aplica la prueba T de Student para muestras independientes. El asterisco señala las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

La diferencia de los valores del test de Schirmer con anestesia a los 6 meses y en el preoperatorio es la única variable que ha presentado un cambio estadísticamente significativamente entre las 2 técnicas quirúrgicas.

5.2.2.4. Conclusiones

Ambas técnicas quirúrgicas (el LASIK y la PRK) producen un efecto similar sobre la superficie ocular de los pacientes.

5.3. MODELO LINEAL GENERAL PARA VARIABLES REPETIDAS

El estudio descriptivo de los 2 grupos del estudio evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para las variables edad y equivalente esférico (EE). Teniendo en cuenta que la diferencia entre las medias del EE es de 1,5 dioptrías se decidió corroborar esta diferencia valorando la profundidad de ablación entre ambos grupos. Consecuentemente la profundidad de ablación confirmó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Así, el grupo de pacientes operados de LASIK y el grupo de pacientes operados de PRK no son equivalentes en edad y equivalente esférico preoperatorio.

Se decidió aplicar el Modelo Lineal General para variables repetidas considerando las variables edad y equivalente esférico como covariables en el modelo.

5.3.1. COMPARACIÓN INTRAGRUPO CON EL MODELO LINEAL GENERAL

⇐ **Tabla 36_** Tabla comparativa de la significación estadística P obtenida aplicando el Modelo Lineal General (MLG) para medidas repetidas corrigiendo las variables edad y equivalente esférico, y el contraste de hipótesis bivariado en el grupo intervenido de LASIK.

	LASIK					
	3 meses/preoperatorio		6 meses/preoperatorio		12 meses/preoperatorio	
	P	P (MLG)	P	P (MLG)	P	P (MLG)
OSDI	0,009*	0,032*	0,148	0,328	0,060	0,076
BUT	0,416	0,286	0,249	0,956	0,009*	0,032*
Schirmer sin	0,024*	0,015*	0,266	0,384	0,096	0,378
Schirmer con	0,038*	0,061	0,022*	0,108	0,344	0,494
Tincion	0,063	0,075	0,978	0,737	0,655	0,792
Osmolaridad	0,133	0,502	0,04*	0,158	0,005*	0,024*
DESS	0,000*	0,000*	0,012*	0,025*	0,317	0,515
Estesiometria	0,001*	0,000*	0,006*	0,002*	0,564	0,476

El asterisco señala las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

↩ **Tabla 37_** Tabla comparativa de la significación estadística P obtenida aplicando el Modelo Lineal General (MLG) para medidas repetidas corrigiendo las variables edad y equivalente esférico, y el contraste de hipótesis bivariado en el grupo intervenido de PRK.

	PRK					
	3 meses/preoperatorio		6 meses/preoperatorio		12 meses/preoperatorio	
	P	P (MLG)	P	P (MLG)	P	P (MLG)
OSDI	0,100	0,057	0,505	0,347	0,903	0,648
BUT	0,424	0,705	0,777	0,357	0,162	0,088
Schirmer sin	0,979	0,707	0,629	0,711	0,755	0,802
Schirmer con	0,600	0,574	0,984	0,605	0,627	0,448
Tincion	0,197	0,276	0,166	0,263	0,021*	0,012*
Osmolaridad	0,628	0,158	0,006*	0,003*	0,004*	0,001*
DESS	0,000*	0,000*	0,008*	0,016*	0,705	0,566
Estesiometria	0,009*	0,013*	0,063	0,229	1,000	0,998

El asterisco señala las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Sólo se aprecian 3 diferencias de significación observadas entre ambos test estadísticos en el grupo LASIK y ninguna en el grupo PRK. En los 3 casos el contraste de hipótesis había hallado significación donde el modelo lineal general no la encontró por lo que se puede concluir que los resultados obtenidos con el contraste de hipótesis intragrupo no estaban sesgados por las variables edad y equivalente esférico.

5.3.2. COMPARACIÓN INTERGRUPO CON EL MODELO LINEAL GENERAL

⇨ **Tabla 38_** Tabla comparativa de la significación estadística P obtenida en la comparación intergrupos aplicando el Modelo Lineal General (MLG) para medidas repetidas corrigiendo las variables edad y equivalente esférico, y el contraste de hipótesis bivariado.

	Preoperatorio		3 meses	
	P	P(MLG)	P	P(MLG)
OSDI	0,822 ¹	0,360	0,195 ²	0,371
BUT	0,807 ¹	0,522	0,394 ²	0,647
Schirmer sin anestesia	0,223 ¹	0,136	0,617 ¹	0,871
Schirmer con anestesia	0,111 ²	0,218	0,597 ²	0,749
Tinción Corneal	0,847 ¹	0,738	0,747 ¹	0,916
Osmolaridad	0,667 ²	0,883	0,519 ²	0,652
DESS	0,612 ¹	0,129	0,393 ¹	0,443
Estesimetría	0,335 ¹	0,592	0,043*¹	0,490

	6 meses		12 meses	
	P	P(MLG)	P	P(MLG)
OSDI	0,419 ²	0,647	0,241 ²	0,052
BUT	0,23 ¹	0,988	0,112 ¹	0,094
Schirmer sin anestesia	0,697 ¹	0,259	0,088 ¹	0,114
Schirmer con anestesia	0,829 ²	0,573	0,534 ²	0,395
Tinción Corneal	0,779 ¹	0,659	0,811 ¹	0,921
Osmolaridad	0,863 ²	0,445	0,741 ²	0,186
DESS	0,529 ¹	0,508	0,224 ¹	0,314
Estesimetría	0,06 ¹	0,182	0,127 ¹	0,269

El asterisco señala las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Al corregir los posibles sesgos producidos por las variables edad y equivalente esférico con el Modelo Lineal General para medidas repetidas no se obtienen diferencias estadísticamente significativas en la estesimetría corneal a los 3 meses de la intervención.

5.3.3. CONCLUSIONES

Se revisaron un total de 96 comparaciones entre el Modelo Lineal General para medidas repetidas considerando las variables edad y equivalente esférico como covariables en el modelo, y el contraste de hipótesis bivariado: sólo se observaron diferencias en 4 de ellas. En los 4 casos, el contraste de hipótesis había encontrado diferencias estadísticamente significativas mientras que el ajuste del modelo lineal general con las covariables edad y equivalente esférico no encontró significación estadística.

Podemos deducir de este análisis que ambas técnicas quirúrgicas (el LASIK y la PRK) producen un efecto similar sobre la superficie ocular de los pacientes.

5.4. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES

5.4.1. ESTUDIO POR VARIABLES

⇐ **Tabla 39_** Correlación entre las variables de estudio a lo largo del seguimiento.

	Preoperatorio		3 meses		6 meses		12 meses	
	R	p	R	p	R	p	R	p
OSDI / Osmolaridad	-0,013	0,922	-0,059	0,67	-0,037	0,796	0,016	0,914
OSDI / Estesiometría	-0,059	0,664	-0,136	0,328	-0,201	0,153	-0,189	0,204
OSDI / BUT	0,07	0,608	-0,109	0,431	-0,032	0,821	0,008	0,955
OSDI / Schimer con	0,233	0,084	0,103	0,461	0,056	0,692	0,016	0,913
OSDI / Schirmer sin	0,212	0,116	0,078	0,573	0,131	0,353	0,026	0,864
Osmolaridad / Estesiometría	-0,15	0,268	-0,189	0,168	0,126	0,374	0,043	0,775
Osmolaridad / BUT	0,14	0,302	0,036	0,793	-0,245	0,08	0,017	0,912
Osmolaridad / Schimer con	-0,055	0,688	0,151	0,27	-0,389	0,004*	-0,139	0,352
Osmolaridad / Schirmer sin	-0,136	0,318	-0,024	0,86	-0,274	0,049*	-0,067	0,652
Estesiometría / BUT	-0,129	0,344	0,236	0,083	-0,193	0,169	0,033	0,826
Estesiometría / Schimer con	-0,165	0,223	0,29	0,032*	0,108	0,447	-0,008	0,958
Estesiometría / Schirmer sin	-0,125	0,359	0,265	0,051	0,133	0,348	-0,013	0,93
BUT / Schimer con	-0,021	0,876	0,248	0,068	0,181	0,2	-0,117	0,433
BUT / Schirmer sin	0,013	0,927	0,155	0,259	0,14	0,322	-0,167	0,261
Schimer con / Schirmer sin	0,74	0*	0,746	0*	0,76	0*	0,482	0,001*
DESS / OSDI	0,58	0*	0,324	0,004*	0,471	0*	0,586	0*
DESS / Estesiometría	0,07	0,602	-0,179	0,145	-0,265	0,042*	-0,119	0,411
DESS / BUT	0,021	0,865	-0,142	0,228	-0,069	0,581	0,06	0,661
DESS / Tinción Corneal	-0,061	0,637	0,625	0*	0,669	0*	0,558	0*
DESS / Schimer con	0,195	0,094	-0,011	0,924	0,064	0,588	-0,101	0,413
DESS / Schirmer sin	0,226	0,062	0,141	0,231	0,044	0,719	0,022	0,866
Tinción Corneal / OSDI	0,057	0,615	-0,055	0,625	0,041	0,726	0,334	0,008*
Tinción Corneal / Estesiometría	-0,143	0,273	-0,302	0,014*	-0,277	0,035*	0,079	0,585
Tinción Corneal / BUT	-0,171	0,146	-0,241	0,041*	-0,204	0,103	-0,04	0,773
Tinción Corneal / Schimer con	0,034	0,766	-0,119	0,297	-0,007	0,953	-0,069	0,575
Tinción Corneal / Schirmer sin	0,053	0,648	-0,018	0,876	-0,03	0,805	0,045	0,734

El asterisco señala las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

- ▶ **OSDI.** El OSDI presenta una alta correlación con el DESS ya que los síntomas referidos por el paciente y plasmados en el cuestionario son uno de los criterios para determinar el grado de severidad según el DESS.
- ▶ **Break Up Time (BUT).** El Break Up Time sólo presenta una correlación con la tinción corneal a los 3 meses postoperatorios.
- ▶ **Test de Schirmer.** El test de Schirmer con anestesia presenta una correlación con la estesiometría corneal a los 3 meses postoperatorios. Ambos Test de Schirmer presentan una alta correlación con la osmolaridad a los 6 meses postoperatorios.
- ▶ **Tinción corneal.** La tinción corneal presenta una alta correlación con el DESS ya que los signos clínicos forman parte del estadiaje de la gravedad del ojo seco según el DESS. También está correlacionado con el OSDI (12 meses postoperatorios), la estesiometría corneal (6 y 12 meses postoperatorios) y el BUT (6 meses postoperatorios).
- ▶ **Osmolaridad lagrimal.** La osmolaridad presenta una correlación con los Test de Schirmer a los 6 y 12 meses.
- ▶ **Dry Eye Severity Score.** El DESS presenta una correlación alta con la tinción corneal y el cuestionario OSDI ya que ambas variables se incorporan en determinación del estadio del DESS.
- ▶ **Estesiometría.** La estesiometría corneal presenta una correlación con el Test de Schirmer con anestesia (3 meses postoperatorios), el DESS (6 meses postoperatorios) y la tinción corneal (3 y 6 meses postoperatorios).

5.4.2. CONCLUSIONES

El estudio de las correlaciones entre las variables a lo largo del seguimiento ha detectado correlaciones puntuales entre variables que no permiten sacar conclusiones claras. Las variables relacionadas entre ellas como son el DESS con la tinción corneal y el OSDI presentan correlaciones constantes en el tiempo.

6 DISCUSIÓN

6.1. DISCUSIÓN DE LOS MÉTODOS

La mayoría de los pacientes interesados por la cirugía refractiva corneal presentan un síndrome de ojo seco secundario al uso continuo de lentes de contacto (el 74% de los pacientes de nuestro estudio) por lo que muchos de los tests diagnósticos suelen estar alterados en el preoperatorio (tinción corneal, BUT). Para optimizar la relevancia de los resultados, nuestro estudio se diseñó inicialmente con criterios de inclusión estrictos en cuanto a edad, equivalente esférico y parámetros de síndrome de ojo seco preoperatorios. Se estableció como único criterio de exclusión dentro de los tests diagnósticos de ojo seco el test de Schirmer I < 10 mm tras 5 minutos, y se usaron los valores preoperatorios como valores control para el análisis estadístico. La evaluación exhaustiva de la superficie ocular permitió un análisis de los síntomas (OSDI), de los signos (BUT, tinción corneal) y de los cambios funcionales (Test de Schirmer, osmolaridad lagrimal, estesiometría corneal) observados tras la cirugía refractiva corneal en ambos grupos.

La diferencia estadísticamente significativa observada entre los grupos para las variables edad y equivalente esférico (EE) evidencia que el grupo de pacientes operados de LASIK y el grupo de pacientes operados de PRK no son equivalentes en edad y equivalente esférico preoperatorios en nuestro estudio.

Esta diferencia es debida a que aunque las indicaciones de ambas técnicas quirúrgicas se solapan parcialmente, el grado de ametropía, las características morfológicas corneales, las exigencias profesionales de los pacientes o las diferencias en la recuperación postoperatoria también influyen en la toma de decisión. Así, desde un punto de vista clínico, a partir de -4,50 dioptrías el riesgo de haze postoperatorio tras la PRK es significativo por lo que aunque no esté contraindicada esta técnica quirúrgica y dispongamos de Mitomocina C para disminuir el riesgo de haze postoperatorio, el LASIK suele ser la técnica comúnmente más indicada para este rango de dioptrías. Asimismo, muchos pacientes intervenidos de PRK solicitan la cirugía refractiva corneal para ajustarse a los requisitos visuales de las oposiciones; son pacientes jóvenes en los que la PRK es la técnica quirúrgica de elección por las profesiones de riesgo a las que se orientan. Estas circunstancias explican las diferencias observadas a pesar de haber establecido unos criterios de inclusión ajustados para edad mínima y para EE máximo.

Desde un punto de vista estadístico, esta diferencia entre los dos grupos puede inducir sesgos en los resultados por lo que se decidió aplicar el modelo lineal general para variables repetidas considerando las variables edad y equivalente esférico como covariables en el modelo. El análisis estadístico aplicando el modelo general lineal coincidió con los resultados previamente obtenidos con el contraste de hipótesis bivariado confirmando que las variables edad y equivalente esférico no estaban induciendo sesgos.

6.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Las técnicas de queratomileusis in situ asistida por láser (LASIK) y queratectomía fotorrefractiva (PRK) son técnicas seguras y eficaces cuya complicación postoperatoria más notable es el síndrome de ojo seco (SOS), ya que más del 90% de los pacientes intervenidos presenta síntomas transitorios en el postoperatorio. Los pacientes refieren molestias oculares, fluctuaciones visuales y precisan el uso diario de lágrimas artificiales, lo cual puede llegar a afectar su calidad de vida y comprometer su nivel de satisfacción.

El síndrome de ojo seco es una enfermedad multifactorial. La superficie ocular y las glándulas lagrimales constituyen una unidad funcional encargada de mantener la integridad de la película lagrimal. La secreción y la composición de la película lagrimal están reguladas por la interacción entre los nervios sensoriales aferentes de la superficie ocular y los nervios eferentes del sistema nervioso autónomo que inervan la glándula lagrimal. Se han descrito muchos factores implicados en el SOS que aparece tras la cirugía refractiva corneal. La causa más avalada es el daño nervioso iatrogénico ocasionado por la cirugía. Por un lado, en la técnica LASIK el colgajo corneal secciona el plexo nervioso sub-basal y el plexo subepitelial en toda la circunferencia corneal exceptuando la bisagra, y por otro lado, la fotoablación con el láser Excímero altera los nervios estromales en ambas técnicas, aunque el daño se produce a mayor profundidad en la técnica LASIK que en la técnica PRK. También se ha descrito una pérdida de células caliciformes asociada a la succión del anillo empleado con el microqueratomo o con el láser de femtosegundos para el corte del colgajo. Asimismo, el tratamiento fotoablativo miópico produce un cambio en la forma corneal que puede alterar la adecuación entre los párpados y la superficie anterior de la córnea y comprometer la correcta distribución de la película lagrimal sobre la superficie ocular con el parpadeo. Prueba de ello es la línea de depósito férrico que se observa frecuentemente en el área del flap y que refleja una alteración en la dinámica lagrimal.

6.2.1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS GENERALES

La cirugía refractiva corneal produce una alteración del flujo lagrimal con repercusiones a nivel anatómico y funcional aunque estos cambios son temporales y de bajo grado. Los resultados de nuestro estudio muestran que tanto el LASIK como la PRK son técnicas seguras para la superficie ocular: durante todo el seguimiento, la tinción corneal no superó el grado 3/5 de la escala de Oxford y el DESS no pasó el grado 3/4, coincidiendo con los resultados obtenidos en otros estudios (191; 16). Por otro lado, no encontramos diferencias significativas entre el efecto de ambas técnicas quirúrgicas sobre los parámetros del flujo lagrimal, a excepción del mayor descenso de la estesiometría corneal a los 3 meses en el grupo LASIK. Si bien

el síndrome de ojo seco tras el LASIK ha sido ampliamente estudiado, el efecto de la PRK sobre la superficie ocular ha sido menos documentado (ver tabla 29). Sólo encontramos un estudio de Lee et al. del año 2000 (192) que compara el efecto de las técnicas LASIK y PRK sobre la osmolaridad lagrimal. Lee et al. observaron mayor prevalencia de SOS tras la cirugía de LASIK que tras la PRK. Sin embargo, en este estudio la osmolaridad lagrimal se mide mediante descenso crioscópico y el colgajo corneal se obtiene con un microqueratomo. La diferencia de los resultados obtenidos puede atribuirse a los cambios tecnológicos recientes (láser de femtosegundos para cortar el colgajo corneal y comercialización del aparato TearLab) que han modificado la técnica quirúrgica y los medios diagnósticos. Otro estudio más reciente de Dooley et al. (191) no encontró diferencias entre el LASIK y el LASEK, siendo estos resultados bastante comparables con nuestro estudio.

⇐ **Tabla 40_** Tabla comparativa de los diferentes estudios realizados que comparan el LASIK con una técnica de cirugía refractiva corneal superficial.

	N	EE	Láser	Obtención	Osmómetro	Otras variables	Follow-up
	LASIK/PRK	Preop	Excimer	Flap			(meses)
	Eyes (patients)	LASIK/PRK		(micras)			
LEE (192) (2000) LASIK vs PRK	39(25)/36(21)	-6.76/-4.32	Coherent Schwind	MK (160)	Descenso crioscópico (Fiske One Ten)	Schirmer II, TBUT	6
DOOLEY (191)(2012) LASIK vs LASEK	50(50)/35(35)	-2.9/-4.1	?	? (110-120)	Impedancia eléctrica (Tear Lab)	Osmolaridad, OSDI, Schirmer II, TBUT, Tinción corneal	12
CARRACEDO (171)(2014) LASIK vs PRK	92(46)/25(15)	-2.21+/-2.6 / -1.35 +/- 0.88	Technolas 217 flying spot	MK (120-140)	No	DEQ, TBUT, diadenosinas polifosfatos	3
SAUVAGEOT (2014) LASIK vs PRK	29(29)/27(27)	-4,2±1,48/ -2,7±0,97	Excimer WaveLight® Allegretto Wave® Eye-Q Laser	IntraLase™ FS (100)	Impedancia eléctrica (Tear Lab)	Osmolaridad, OSDI, Schirmer I, TBUT, Tinción corneal, estesimetría	12
DENOYER (16)(2014) LASIK vs SMILE	30(30)/30(30)	-4,42±1,78/ -4,65±2,38	Excimer WaveLight® Allegretto Wave® Eye-Q Laser	IFSS00, AMO	Impedancia eléctrica (Tear Lab)	Osmolaridad, OSDI, Schirmer I, TBUT, Tinción corneal, estesimetría, IVCM	6
HASSAN (193) (2013) LASIK	30 (15)	-	In Pro Gauss	MK (120-140)	Impedancia eléctrica (Tear Lab)	Pliegues conjuntivales, DGM, Test Schirmer I, tinción corneal, BUT, OSDI.	2

6.2.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS POR VARIABLES

A los 12 meses de la intervención, todas las variables vuelven a sus valores basales preoperatorios excepto la osmolaridad lagrimal.

6.2.2.1. *Tiempo de rotura lagrimal*

En nuestro estudio, la media del tiempo de rotura lagrimal (BUT) estaba por debajo del valor de corte de 10 segundos en ambos grupos en el preoperatorio, siendo más baja en el grupo LASIK sin que esta diferencia sea significativa entre ambos grupos. Esta circunstancia se explica porque el 74% de los pacientes del estudio eran portadores diarios de lentes de contacto antes de la intervención. Las lentes de contacto dañan la superficie ocular y alteran los tests diagnósticos. Por el mismo motivo, se observó una mejoría progresiva de los valores medios del BUT en ambos grupo por encima de los valores preoperatorios, siendo esa mejoría significativa en el grupo LASIK a los 12 meses de la intervención.

6.2.2.2. *Tinción corneal*

Asimismo, a partir de los 6 meses de la intervención el porcentaje de pacientes con una tinción corneal de grado 0 en la escala de Oxford supera el porcentaje preoperatorio. Estos parámetros experimentan una mejora significativa tras la cirugía refractiva corneal probablemente liada a la interrupción del uso de lentes de contacto.

6.2.2.3. *Test de Schirmer*

La mayoría de los estudios únicamente incluyen el test de Schirmer I (sin anestesia) en en los tests diagnósticos. Decidimos incluir también el test de Schirmer con anestesia que anula la secreción refleja producida por la tira de papel y valora la producción de las glándulas lagrimales accesorias. Por un lado, en el grupo LASIK, la disminución significativa del test de Schirmer con anestesia a los 6 meses de la cirugía coincide con la alteración de la estesiometría y de la osmolaridad lagrimal. El aumento significativo del test de Schirmer sin anestesia en el grupo LASIK a los 12 meses coincide con el restablecimiento de la estesiometría corneal. Por otro lado, observamos una correlación significativa entre ambos tests de Schirmer y la osmolaridad lagrimal a los 6 meses de la intervención, así como una correlación entre el test de Schirmer con anestesia y la estesiometría a los 3 meses de la intervención. Es de notar la estrecha relación entre estos 3 parámetros que miden aspectos más funcionales de la superficie ocular.

6.2.2.4. *Cuestionario OSDI*

El aumento de los valores del OSDI y del DESS a los 3 meses de la intervención en el grupo LASIK comparado con el grupo PRK, podría estar relaciona-

do con la pauta corticoidea postoperatoria indicada en las PRK para reducir el riesgo de haze corneal. La duración de tratamiento corticoideo se establece en función de la profundidad de ablación y suele durar entre 3 y 5 meses. Como ya hemos comentado anteriormente el efecto anti-inflamatorio de la cortisona modula el ciclo del SOS y mejora tanto los signos como los síntomas asociados a esta patología. En vista de estos resultados, la instauración de una pauta cortisónica postoperatoria en los pacientes intervenidos de LASIK podría disminuir los síntomas asociados a la sequedad ocular y mejorar su nivel de satisfacción.

6.2.2.5. Osmolaridad lagrimal

El Tear Lab es un equipo diagnóstico portátil, de uso fácil y no invasivo que obtiene medidas precisas de la osmolaridad lagrimal mediante impedancia eléctrica. Los valores obtenidos en nuestro estudio con este dispositivo son similares a los valores obtenidos en otros estudios (194; 193; 193). Los valores presentados por Lee et al. (195) y Denoyer et al. (16) son notablemente superiores. Si bien en el estudio de Lee et al. esta diferencia seguramente es debida a que la medición de la osmolaridad lagrimal se realizó por descenso crioscópico, los resultados del grupo de Denoyer et al. no concuerdan con los valores obtenidos en otros estudios.

↵ **Tabla 41_** Tabla comparativa de los valores medios de la osmolaridad lagrimal (mOsm/L) a los largo del seguimiento en los estudios publicados

			LEE	DOOLEY	DENOYER	HASSAN	SAUVAGEOT
OSMOLARIDAD (mOsm/L)	Preoperatorio	LASIK	297,7	291,4		303,62	296,1
		PRK	301,63	291,2			297
	3 meses	LASIK	481,27	296,1	316	303,58	299,76
		PRK	401,83	293			298
	6 meses	LASIK	399,63	292,6	300		301,33
		PRK	344,2	291,1			301,8
	12 meses	LASIK		299,6			303,68
		PRK		300,8			302,8

En nuestro estudio, la osmolaridad lagrimal presentó un aumento significativo a los 6 y 12 meses de la cirugía en ambos grupos. Asimismo, Dooley et al. encontraron diferencias significativas de la osmolaridad lagrimal tras el LASIK al año (194) pero no encontraron diferencias tras el LASEK. Hassan et al. no encontraron diferencias a los 2 meses del LASIK, mientras que Lee et al. no encontraron diferencias tras un año de seguimiento. Estas diferencias pueden justificarse por las diferencias en la técnica quirúrgica (uso de microqueratomo y técnica LASEK) y por la inclusión de pacientes miopes e hipermétropes en el estudio de Dooley et al. Estos últimos precisan de un patrón de ablación diferente al perfil de ablación miópico lo que podría sesgar los resultados obtenidos. En nuestro estudio, la osmolaridad lagrimal se mantiene alterada en ambos grupos un año después de la intervención, por lo que un mayor seguimiento será necesario para valorar el efecto de la cirugía refractiva corneal sobre la osmolaridad lagrimal.

6.2.2.6. *Estesiometría corneal*

Las características técnicas propias a cada uno de los procedimientos condicionan los cambios observados en la sensibilidad corneal y en la morfología de los nervios. En la técnica LASIK, el láser de femtosegundos secciona las fibras nerviosas sub basales y los nervios estromales superficiales en el borde del flap pero preserva toda la inervación a nivel de la bisagra. A continuación, la fotoablación altera todos los nervios sub basales y subepiteliales localizados en la zona de tratamiento. La fotoablación destruye los nervios del estroma medio en ambas técnicas quirúrgicas, aunque la mayor profundidad de ablación en el LASIK podría lesionar troncos nerviosos de mayor calibre que en la PRK. En ambas técnicas, los nervios estromales posteriores a la zona de ablación y los nervios por fuera del margen de la zona de tratamiento permanecen intactos. En nuestro estudio, la sensibilidad corneal disminuye de manera significativa a los 3 meses en ambos grupos y sigue significativamente disminuida a los 6 meses en el grupo intervenido de LASIK. La estesiometría vuelve a valores preoperatorios a los 6 meses en el grupo PRK y a los 12 meses en el grupo LASIK. Muchos estudios han utilizado el estesiómetro de Cochet-Bonnet para medir el tiempo de recuperación de la sensibilidad corneal tras la cirugía refractiva corneal. Se han encontrado tiempos de recuperación de 3 semanas (78), 3 (75), 6 (57) y 12 meses (63; 121; 196; 73) tras el LASIK, y de 1 (197), 3 (198) y 6 (12) meses tras la PRK. La comparación de los resultados obtenidos en los estudios es poco valorable debido las diferencias o a la falta de información sobre los rangos de miopía tratados, el diámetro y el espesor del flap corneal y la localización de la bisagra. El uso de estesiómetros de no contacto capaces de estimular diferentes terminaciones nerviosas ha intentado aportar información más específica sobre el efecto de la cirugía refrac-

tiva corneal sobre la superficie ocular. Las fibras mielinizadas A δ son fibras de gran calibre, rectilíneas y discurren paralelas a la córnea por el plexo sub basal. Las fibras C no mielinizadas son fibras de pequeño calibre que discurren brevemente por el plexo sub basal y bifurcan perpendicularmente hacia el epitelio. Las fibras A δ responden a estímulos mecánicos mientras que las fibras A δ responden a estímulos térmicos y químicos. Así, el contacto del hilo de nylon del estesiómetro de Cochet Bonnet con la córnea estimula principalmente las fibras A δ . El aire comprimido que utilizan los estesiómetros de no contacto genera una estimulación térmica y mecánica activándose las fibras A δ y C. Los tiempos de recuperación de la sensibilidad corneal medida con un estesiómetro de no contacto varían desde 1 mes (199), 14 semanas (88) y 6 meses (42). Las diferencias en los resultados obtenidos con el estesiómetro de contacto y el estesiómetro de no contacto podrían atribuirse a las diferentes fibras nerviosas activadas con su estímulo.

La valoración anatómica de la inervación corneal mediante visualización por tomografía de coherencia óptica (OCT) o microscopía confocal permite obtener una imagen detallada y valorar de manera cuantitativa la densidad nerviosa, el número de ramas nerviosas largas, y el número de ramificaciones de los plexos nerviosos corneales. Varios estudios obtienen tiempos de recuperación de la densidad del plexo basal tras LASIK de 1 (63), 2 (62) y 5 años (60), y de 1 semana, 1 mes y 6 meses (63) tras PRK. También se observó que las fibras nerviosas regeneradas son más finas y más tortuosas que las fibras nerviosas originales.

En nuestro estudio, la estesiometría corneal es la única variable que presenta una disminución estadísticamente significativa en el grupo intervenido de LASIK comparado con el grupo intervenido de PRK a los 3 meses postoperatorios. Lee y Wu también encontraron que el LASIK inducía mayor reducción de la sensibilidad corneal que la PRK (198; 63). Darwish en cambio, no encontró diferencias significativas entre los 2 grupos (199). Estas discrepancias pueden ser debidas a las diferencias en las técnicas quirúrgicas empleadas (uso de microqueratomo o láser de femtosegundos, equivalente esférico preoperatorio, localización de la bisagra...).

Desde un punto de vista teórico, la conservación de la estructura nerviosa de la bisagra y la mayor profundidad de ablación en el LASIK por un lado, y la ablación completa de los nervios sub basales y subepiteliales y la menor profundidad de ablación en la PRK por otro lado, son condicionantes que dificultan medir la repercusión cada técnica quirúrgica en el proceso regenerativo funcional y estructural de la red nerviosa corneal.

6.3. PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio presenta una evaluación completa de los parámetros de ojo seco que incluye datos morfológicos y funcionales. El seguimiento de un año tras la intervención incluyendo los controles a los 3 y 6 meses permite sacar conclusiones fiables. Los resultados obtenidos con los avances quirúrgicos y diagnósticos actuales demuestran que el estado de la superficie ocular del paciente antes de la intervención debería condicionar la elección de una u otra técnica quirúrgica para la corrección de su ametropía. Sin embargo, sería interesante añadir el estudio morfológico cualitativo y cuantitativo de la intervención corneal mediante microscopia in vivo confocal, la medición de la sensibilidad corneal con un estesiómetro de no contacto y la determinación de la frecuencia de parpadeo para completar la valoración.

Los resultados de la osmolaridad lagrimal al año de la intervención en ambos grupos exigen ampliar el período de seguimiento para determinar el efecto de la cirugía refractiva corneal sobre este parámetro.

7

CONCLUSIONES

- ▶ Las técnicas de LASIK y PRK son seguras para la superficie ocular. La variación inducida en sus parámetros es leve y transitoria.
- ▶ Ambas técnicas quirúrgicas producen un efecto similar sobre la superficie ocular de los pacientes. El estado de la superficie ocular del paciente antes de la intervención no debería condicionar la elección de una u otra técnica quirúrgica para la corrección de su ametropía.
- ▶ El tratamiento corticoideo estándar instaurado tras PRK podría enmascarar el efecto de la técnica sobre la superficie ocular durante los primeros meses del tratamiento. Sería oportuno valorar la conveniencia de instaurar una pauta similar tras la técnica LASIK con el fin de reducir los síntomas de los pacientes y mejorar el estado de la superficie ocular los primeros meses tras la intervención.
- ▶ El Test de Schirmer sin anestesia (en el grupo LASIK), el cuestionario OSDI (en el grupo PRK), el tiempo de rotura lagrimal (en ambos grupos) y la tinción corneal (en ambos grupos) mejoran sus valores preoperatorios al año de la intervención siendo las mejorías de la tinción corneal (en el grupo PRK) y el BUT (en el grupo LASIK) estadísticamente significativas. Esta circunstancia refleja una mejoría del estado de la superficie ocular a largo plazo tras la cirugía refractiva corneal. El cese del uso de las lentes de contacto tras la intervención podría explicar este hallazgo.
- ▶ A los 12 meses de la intervención, todas las variables vuelven a sus valores basales preoperatorios excepto la osmolaridad lagrimal.
- ▶ En ambos grupos, la osmolaridad lagrimal presenta alteraciones de inicio tardío, y permanece significativamente aumentada un año después de la cirugía. Un seguimiento más largo será necesario para completar el estudio de la evolución de la osmolaridad lagrimal tras la cirugía refractiva corneal.

8 RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

/ TABLAS

☞ Tabla 1_ Tabla comparativa entre la técnica laser in situ keratomileusis (LASIK) y la queratectomía fotorrefractiva (PRK) (41)	47
☞ Tabla 2_ Factores de riesgo del síndrome de ojo seco (3)	49
☞ Tabla 3_ Índices de refracción de los diferentes medios del globo ocular	52
☞ Tabla 4_ Valores de corte, sensibilidad y especificidad de la osmolaridad: revisión de la bibliografía publicada (124)	69
☞ Tabla 5_ Ejemplos de solutos compatibles que protegen las células de entornos hiperosmolares en otros organismos vivos (156)	74
☞ Tabla 6_ Recomendaciones terapéuticas para el SOS establecidas en función del grado de severidad establecido por un panel de expertos internacionales con el método Delphi (182)	80
☞ Tabla 7_ Protocolo de seguimiento del estudio	89
☞ Tabla 8_ Tabla de puntuación del cuestionario OSDI para ojo seco	95
☞ Tabla 9_ Cuestionario OSDI	96
☞ Tabla 10_ Escala de puntuación de la severidad del síndrome de ojo seco en función de los signos y síntomas (182) (3)	100
☞ Tabla 11_ Distribución de las variables en cada grupo y en cada tiempo de seguimiento	111
☞ Tabla 12_ Tabla de la edad de los pacientes del estudio	115
☞ Tabla 13_ Tabla de contingencia de la variable edad en función de los grupos LASIK y PRK	115
☞ Tabla 14_ Tabla de contingencia de la distribución de la técnica quirúrgica en función del sexo de los pacientes	115
☞ Tabla 15_ Tabla de contingencia de la distribución de ojos derechos y ojos izquierdos en función del sexo de los pacientes	117
☞ Tabla 16_ Medidas de tendencia central y de dispersión de la variable equivalente esférico en cada grupo	118
☞ Tabla 17_ Medidas de tendencia central y de dispersión de la variable profundidad de ablación en cada grupo	119
☞ Tabla 18_ Medidas de tendencia central y de dispersión de la variable equivalente esférico postoperatorio en cada grupo	120
☞ Tabla 19_ Contraste de hipótesis bivariado de los datos demográficos y refractivos entre ambos grupos	121
☞ Tabla 20_ Medias \pm intervalo de confianza a 95% para cada variable del estudio en cada tiempo de seguimiento	123
☞ Tabla 21_ Medias \pm intervalo de confianza a 95% para la variable OSDI en cada tiempo de seguimiento	124
☞ Tabla 22_ Medias \pm intervalo de confianza a 95% para la variable tiempo de rotura lagrimal en cada tiempo de seguimiento	124

☞ Tabla 23_ Medias \pm intervalo de confianza a 95% para test de Schirmer sin anestesia en cada tiempo de seguimiento	125
☞ Tabla 24_ Medias \pm intervalo de confianza a 95% para la variable test de Schirmer con anestesia en cada tiempo de seguimiento	126
☞ Tabla 25_ Medias \pm intervalo de confianza a 95% para la variable tinción corneal en cada tiempo de seguimiento	126
☞ Tabla 26_ Distribución de los pacientes (en porcentajes) en función del grado de tinción corneal según la escala de Oxford (1-5) y del tiempo de seguimiento según la técnica quirúrgica empleada	127
☞ Tabla 27_ Medias \pm intervalo de confianza a 95% para la variable osmolaridad lagrimal en cada tiempo de seguimiento	128
☞ Tabla 28_ Incremento en porcentajes y porcentajes acumulados de la media de osmolaridad lagrimal a lo largo del seguimiento en el grupo LASIK y en el grupo PRK	129
☞ Tabla 29_ Medias \pm intervalo de confianza a 95% para la variable DESS en cada tiempo de seguimiento	130
☞ Tabla 30_ Distribución de los pacientes (en porcentajes) en función de la puntuación del Dry Eye Severity Score (1-4) y del tiempo de seguimiento según la técnica quirúrgica empleada	130
☞ Tabla 31_ Medias \pm intervalo de confianza a 95% para la variable estesiometría corneal en cada tiempo de seguimiento	132
☞ Tabla 32_ Comparativa entre preoperatorio y controles a los 3, 6 y 12 meses para los pacientes intervenidos de LASIK	133
☞ Tabla 33_ Comparativa entre preoperatorio y controles a los 3, 6 y 12 meses para los pacientes intervenidos de PRK	135
☞ Tabla 34_ Contraste de hipótesis intergrupo en cada tiempo de seguimiento	137
☞ Tabla 35_ Contraste de hipótesis de la diferencia entre las medias de las variables a cada tiempo de seguimiento y la media preoperatoria entre los 2 grupos	146
☞ Tabla 36_ Tabla comparativa de la significación estadística P obtenida aplicando el Modelo Lineal General (MLG) para medidas repetidas corrigiendo las variables edad y equivalente esférico, y el contraste de hipótesis bivariado en el grupo intervenido de LASIK	148
☞ Tabla 37_ Tabla comparativa de la significación estadística P obtenida aplicando el Modelo Lineal General (MLG) para medidas repetidas corrigiendo las variables edad y equivalente esférico, y el contraste de hipótesis bivariado en el grupo intervenido de PRK	149
☞ Tabla 38_ Tabla comparativa de la significación estadística P obtenida en la comparación intergrupos aplicando el Modelo Lineal General (MLG) para medidas repetidas corrigiendo las variables edad y equivalente esférico, y el contraste de hipótesis bivariado	150
☞ Tabla 39_ Correlación entre las variables de estudio a lo largo del seguimiento. El color rojo señala las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$)	151
☞ Tabla 40_ Tabla comparativa de los diferentes estudios realizados que comparan el LASIK con una técnica de cirugía refractiva corneal superficial	158
☞ Tabla 41_ Tabla comparativa de los valores medios de la osmolaridad lagrimal (mOsm/L) a los largo del seguimiento en los estudios publicados	160

/ FIGURAS

◀ Figura 1_ Estructura histológica de la córnea (dibujo original de Alex Barrios)	24
◀ Figura 2_ Nervio trigémino (V par craneal) y sus ramas. De la primera rama el nervio oftálmico (V1) salen las ramas que inervan el globo ocular	29
◀ Figura 3_ Imágen obtenida de Architecture of Human Corneal Nerves. Investigative Ophthalmology & Visual Science, April 1997, Vol. 38, No. 5. Linda J. Mutter, Gijs F.J. M. Vrensen, Liesbeth Pels, Bob Nunes Cardozo and Ben Willekens	30
◀ Figura 4_ Características funcionales de las fibras sensoriales oculares (esquema de J. Gallar. Cursos Monográficos. Congreso Internacional 2010). A. Diagrama del globo ocular mostrando la distribución, tamaño y localización en la superficie ocular, cuerpo ciliar e iris, de los campos receptores de las fibras mecanosensibles, polimodales y sensibles al frío. B. Representación esquemática de la presencia de actividad espontánea en reposo y la descarga de impulsos evocada en cada tipo funcional de receptor sensorial como respuesta a las diferentes modalidades de estímulo	32
◀ Figura 5_ Imagen publicada con la autorización de la revista The Ocular Surface. Esquema de la regulación del arco neural (modificado por Dartt) (18)	37
◀ Figura 6_ Retrato del Dr. Jose Ignacio Barraquer	40
◀ Figura 7_ Microqueratomo de Barraquer utilizado en la queratomileusis y para realizar queratoplastias laminares	40
◀ Figura 8_ El botón corneal obtenido tras el corte con el microqueratomo se coloca en un criolito montado en un torno que congela el botón corneal para facilitar el esculpido	41
◀ Figura 9_ Esculpido de la córnea congelada con un queratomo mecánico para cambiar su curvatura	41
◀ Figura 10_ En la miopía las imágenes se forman por delante de la retina por lo que se corrige con una lente divergente	43
◀ Figura 11_ Mecanismo de acción del láser de femtosegundos. Mediante la emisión de 15.000 pulsos infrarrojos por segundo se separa el tejido a nivel molecular sin transferencia de calor o impactos al tejido circundante. El haz de pulsos de láser de muy corta duración genera un plasma que se expande a gran velocidad y desplaza el tejido próximo. El plasma extendido continúa a través del tejido como un frente de onda. Cuando el frente de onda pierde energía y velocidad, las ondas acústicas desaparecen y el plasma se enfría tomando la forma de una burbuja. Cuando estas burbujas confluyen se crea un entramado en el interior de la córnea que por efecto presión separa esa porción de tejido	46
◀ Figura 12_ Distribución normal de la osmolaridad lagrimal en ojos normales y en ojos de pacientes con SOS. La intersección entre las dos curvas define un valor de corte de 315.6 mOsm/L. (123)	62
◀ Figura 13_ Esquema de la teoría del círculo vicioso que contribuye a la etiopatogenia del síndrome de ojo seco adaptado por Baudoin (156). Los factores de riesgo o causantes se encuentran en el círculo exterior y los mecanismos patológicos internos en el círculo interior. MMP: Metaloproteinasas de la matriz. LPS: Lipopolisacáridos. MGD: Disfunción de las glándulas de Meibomio	72

◀ Figura 14_ Test Inflamadry para medir en la consulta los niveles de la enzima MMP-9 que es un marcador inflamatorio de la superficie ocular	77
◀ Figura 15_ Aparato Tear Lab para la medición de la osmolaridad lagrimal	97
◀ Figura 16_ Estesiómetro de Cochet-Bonnet	98
◀ Figura 17_ Escala de Oxford para cuantificar la tinción corneal	99
◀ Figura 18_ Láser de femtosegundos IntraLase™ FS empleado para la obtención del flap corneal	102
◀ Figura 19_ Blefarostato, cono de aplanación, anillo de succión con jeringa de vacío para la realización del flap corneal con el láser de femtosegundos	103
◀ Figura 20_ Tras colocar el blefarostato, se centra el anillo de succión sobre el limbo corneal. El “docking” o acoplamiento se realiza visualizando el centrado y la presión de aplanación en la pantalla del monitor del láser	103
◀ Figura 21_ Con el joystick se encaja el cono de aplanación perpendicularmente en el anillo de succión	104
◀ Figura 22_ El procedimiento dura 15 segundos. El láser de femtosegundos realiza un flap corneal de 8,9mm de diámetro a una profundidad de 100 micras con una bisagra superior. Las burbujas de gas crean un plano opaco que dificulta el reconocimiento de iris del láser Excimer por lo que se espera un tiempo antes de levantar el flap para dar tiempo a que se reabsorban las burbujas	104
◀ Figura 23_ Láser Excimer WaveLight® Allegretto Wave® Eye-Q Laser de Alcon	105
◀ Figura 24_ Se coloca un campo protector estéril sobre el ojo del paciente y un blefarostato	106
◀ Figura 25_ Con una espátula se levanta el flap	106
◀ Figura 26_ Se realiza el tratamiento con el láser Excimer en el lecho estromal. La duración del tratamiento depende de la profundidad y del diámetro de la ablación. El sistema de “tracker” centrado previamente en el centro pupilar compensa pequeños movimientos oculares involuntarios e interrumpe el tratamiento en caso de movimientos oculares que puedan comprometer el resultado del tratamiento	107
◀ Figura 27_ Se limpian los restos celulares estromales con suero fisiológico y se recoloca el flap sobre el lecho estromal. Con una hemosteta se secan los bordes del flap para favorecer su correcta adhesión y comprobar su centramiento. Se retiran el blefarostato y el campo quirúrgico	107
◀ Figura 28_ Tras colocar un campo quirúrgico y un blefarostato, se coloca una esponja de 9 mm impregnada de alcohol 20% durante 1min sobre el epitelio corneal	109
◀ Figura 29_ Tras lavar abundantemente con suero fisiológico, con un cuchillete Desmarres se desepiteliza la córnea del paciente dejando un defecto epitelial circular de unos 9mm correspondiente a la zona previamente marcada con la esponja	109
◀ Figura 30_ Tras realizar el tratamiento refractivo con el láser Excimer según el mismo protocolo que en la técnica de LASIK, se coloca una lente de contacto terapéutica	109
◀ Figura 31_ Gráfico circular que muestra la proporción de hombre y mujeres en la muestra de pacientes del estudio	116
◀ Figura 32_ Gráfico circular que muestra la proporción de hombres y mujeres en los 2 grupos	116
◀ Figura 33_ Gráfico circular que muestra la proporción de ojos derechos e izquierdos en la muestra de pacientes del estudio	117

◀ Figura 34_ Gráfico circular que muestra la proporción de ojos derechos e izquierdos en los 2 grupos	117
◀ Figura 35_ Diagrama de caja de la variable edad en los 2 grupos LASIK y PRK. El (*) indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos ($P < 0,05$)	121
◀ Figura 36_ Diagrama de caja del Equivalente Esférico preoperatorio en los 2 grupos LASIK y PRK. El (*) indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos ($P < 0,05$)	122
◀ Figura 37_ Diagrama de caja de la profundidad de ablación en los 2 grupos LASIK y PRK. El (*) indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos ($P < 0,05$)	122
◀ Figura 38_ Tinción corneal en el grupo LASIK. Repartición de los pacientes en función del grado de la escala de Oxford y el tiempo de seguimiento	127
◀ Figura 39_ Tinción corneal en el grupo PRK. Repartición de los pacientes en función del grado de la escala de Oxford y el tiempo de seguimiento	128
◀ Figura 40_ Porcentaje de pacientes que superan el umbral de osmolaridad lagrimal fijado por el fabricante de 308 mOsm/L para el diagnóstico de ojo seco	129
◀ Figura 41_ Dry Eye Severity Score. Repartición de los pacientes en porcentajes en función del grado y del tiempo de seguimiento	131
◀ Figura 42_ Dry Eye Severity Score. Repartición de los pacientes en porcentajes en función del grado y del tiempo de seguimiento	131
◀ Figura 43_ Diagrama de barras comparativo de la media +/- intervalo de confianza a 95% de la estesiometría corneal a cada tiempo de seguimiento entre ambos grupos. El (*) indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos ($P < 0,05$) a los 3 meses de la intervención	138
◀ Figura 44_ Diagrama de barras comparativo de la media +/- intervalo de confianza a 95% del cuestionario OSDI (Ocular Surface Disease Index) a cada tiempo de seguimiento entre ambos grupos. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos	139
◀ Figura 45_ Diagrama de barras comparativo de la media +/- intervalo de confianza a 95% del Test de Schirmer sin anestesia a cada tiempo de seguimiento entre ambos grupos. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos	140
◀ Figura 46_ Diagrama de barras comparativo de la media +/- intervalo de confianza a 95% del Test de Schirmer con anestesia a lo largo del seguimiento entre ambos grupos. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos	141
◀ Figura 47_ Diagramas de barras comparativos del porcentaje de pacientes en cada grado de la Escala de Oxford a cada tiempo de seguimiento en ambos grupos	142
◀ Figura 48_ Diagrama de barras comparativo de la media +/- intervalo de confianza a 95% de la osmolaridad lagrimal a cada tiempo de seguimiento entre ambos grupos. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.....	143
◀ Figura 49_ Diagrama de barras comparativo de la media +/- intervalo de confianza a 95% del BUT (Break Up Time) a cada tiempo de seguimiento entre ambos grupos. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.....	144
◀ Figura 50_ Diagramas de barras comparativos del porcentaje de pacientes en cada grado establecido por el DESS (Dry Eye Severity Score) a lo largo del seguimiento en ambos grupos	145

9 BIBLIOGRAFIA

1. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye WorkShop. 5(2):75–92, 2007, Ocul Surf.
2. TearLab® Osmolarity System for diagnosing dry eye. Versura P, Campos EC. Mar;13(2):119-29, 2013, Expert Rev Mol Diagn.
3. Kanski, Jack. Oftalmología Clínica . Elsevier España, 2012.
4. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Sep;120(9):1778-85, 2013, Ophthalmology.
5. The permeability of corneal epithelium and endothelium. Mishima S, Hedbys B. Jan;6(1)10-32, 1967, Exp Eye Res.
6. Some effects of hydrostatic pressure on corneal hydration. Mayes K, Hodson S. Oct;26: 141-145, 1978, Exp Eye Res.
7. The interblink interval in normal and dry eye subjects. Johnston PR, Rodriguez J, Lane KJ, Ousler G, Abelson MB. 7:253-9., 2013, Clin Ophthalmol.
8. Blink patterns and lid-contact times in dry-eye and normal subjects. Ousler GW 3rd, Abelson MB, Johnston PR, Rodriguez J, Lane K, Smith LM. May 5:8:869-74, 2014, Clin Ophthalmol.
9. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. Tomlinson A, Khanal S. Apr;3(2):81-95, 2005, Ocul Surf.
10. Corneal nerves: structure, contents and function. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. May;76(5):521-42, 2003, Exp Eye Res.
11. Apoptosis, necrosis, proliferation and myofibroblast generation in the stroma following LASIK and PRK. Mohan RR, Hutcheon AE, Choi R, Hong J, Lee J, Mohan RR, Ambrósio R Jr, Zieske JD, Wilson SE. Jan;76(1):71-87, 2003, Exp Eye Res.
12. Recovery of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation after laser in situ keratomileusis. Gallar J, Acosta MC, Moilanen JA, Holopainen JM, Belmonte C, Tervo TM. May-Jun;20(3):229-35, 2000, J Refract Surg.
13. Meijering, E. Neuron Tracing in Perspective. Cytometry Part A, vol. 77, no. 7 . July 2010, págs. pp. 693-704.
14. Dry eye disease after refractive surgery: comparative outcomes of Small Incision Lenticule Extraction versus LASIK. Denoyer A, Landman E, Trinh L, Faure JF, Auclin F, Baudouin C. Apr;122(4):669-76 , 2015, Ophthalmology.
15. Subbasal nerve morphology, corneal sensation, and tear film evaluation after refractive femto-second laser lenticule extraction. Vestergaard AH, Grønbech KT, Grauslund J, Ivarsen AR, Hjortdal JØ. Nov;251(11):2591-600, 2013, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.
16. The aging lacrimal gland: changes in structure and function. Rocha E, Alves M, Rios JD, Dartt DA. Oct;6(4):162-74, 2008, Ocul Surf.
17. Neurogenic inflammation: a first line of defense for the ocular surface. Beuerman RW, Stern ME. Oct;3(4 Suppl):S203-6, 2005, Ocul Surf.

18. Immunologists getting nervous: neuropeptides, dendritic cells and T cell activation. Lambrecht BN. 2(3):133-8. Epub 2001 Apr 19, 2001, *Respir Res*.
19. Extending the understanding of sensory neuropeptides. De Swert KO, Joos GF. Mar 8;533(1-3):171-81, 2006, *Eur J Pharmacol*.
20. LASIK complications: etiology, management, and prevention. Melki SA, Azar DT. 46(2):95-116, 2001, *Surv Ophthalmol*.
21. Comparative study of stromal bed of LASIK flaps created with femtosecond lasers (IntraLase FS150, WaveLight FS200) and mechanical microkeratome. Kymionis GD, Kontadakis GA, Naoumidi I, Kankariya VP, Panagopoulou S, Manousaki A, Grentzelos MA, Pallikaris IG. Jan;98(1):133-7, 2014, *Br J Ophthalmol*.
22. In vitro evidence of nerve growth factor effects on human conjunctival epithelial cell differentiation and mucin gene expression. Lambiase A, Micera A, Pellegrini G, Merlo D, Rama P, De Luca M, Bonini S, Bonini S. Oct;50(10):4622-4630, 2009, *Invest Ophthalmol Vis Sci*.
23. Alterations of tear neuromediators in dry eye disease. Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, Cortes M, Mantelli F, Bonini S. Aug;129(8):981-6, 2011, *Arch Ophthalmol*.
24. Evaluation of current techniques of corneal epithelial removal in hyperopic photorefractive keratectomy. Griffith M, Jackson WB, Lafontaine MD, Mintsoulis G, Agapitos P, Hodge W. Aug;24(8):1070-8, 1998, *J Cataract Refract Surg*.
25. Alcohol versus brush PRK: visual outcomes and adverse effects. Sia RK, Ryan DS, Stutzman RD, Psolka M, Mines MJ, Wagner ME, Weber ED, Wroblewski KJ, Bower KS. Aug;44(6):475-81, 2012, *Lasers Surg Med*.
26. Urokinase-type plasminogen activator to prevent haze after photorefractive keratectomy, and pregnancy as a risk factor for haze in rabbits. Csutak A, Silver DM, Tözsér J, Hassan Z, Berta A. May;45(5):1329, 2004, *Invest Ophthalmol Vis Sci*.
27. Reducing peak corneal haze after photorefractive keratectomy in rabbits: prednisolone acetate 1.00% versus cyclosporine A 0.05%. Nien CJ, Flynn KJ, Chang M, Brown D, Jester JV. May;37(5):937-44, 2011, *J Cataract Refract Surg*.
28. Ascorbate prophylaxis with mitomycin-C for corneal haze after laser-assisted sub-epithelial keratectomy. Yulish M, Beiran I, Miller B, Pikkell J. Jun;14(6):382-5, 2012, *Isr Med Assoc J*.
29. Effects of mitomycin-C on tear film, corneal biomechanics, and surface irregularity in mild to moderate myopic surface ablation: preliminary results. Mohammadi SF, Ashrafi E, Norouzi N, Abdolahinia T, Mir-Aboutalebi M, Jabbarvand M. April 10, 2014, *J Cataract Refract Surg*.
30. Randomized dose-response analysis of mitomycin-C to prevent haze after photorefractive keratectomy for high myopia. Hofmeister EM, Bishop FM, Kaupp SE, Schallhorn SC. Sep;39(9):1358-65, 2013, *J Cataract Refract Surg*.
31. The U.S. Army Surface Ablation Study: Comparison of PRK, MMC-PRK, and LASEK in Moderate to High Myopia. Sia RK, Ryan DS, Edwards JD, Stutzman RD, Bower KS. Apr;30(4):256-64, 2014, *J Refract Surg*.
32. Comparison of standard and low dose intraoperative mitomycin C in prevention of corneal haze after photorefractive keratectomy. Razmjoo H, Kooshanmehr MR, Peyman A, Kor Z, Mohammadesmaeil E. Feb;4(2):204-7, 2013, *Int J Prev Med*.

33. Barraquer RI, De Toledo MC, Torres E. *Distrofias y Degeneraciones Corneales*. Barcelona, Ed.ES-PAXS. Publicaciones Médicas, 2004.
34. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. Seile T, Quurke AW. 24:1007-1009, 1998, *JCataract Refract Surg*.
35. Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis. Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis NI. 27:1796-1802, 2001, *JCataract Refract Surg*.
36. Corneal ectasia after myopic laser in situ keratomileusis: a long-term study. Spadea L, Cantera E, Cortes M, Conocchia NE, Stewart CW. 6:1801-13, 2012, *Clin Ophthalmol*.
37. Pregnancy may trigger late onset of keratectasia after LASIK. Hafezi F, Koller T, Derhartunian V, Seiler T. Apr;28(4):242-3, 2012, *J Refract Surg*.
38. Post-LASIK keratectasia triggered by eye rubbing and treated with topography-guided ablation and collagen cross-linking-a case report. Padmanabhan P, Aiswaryah R, Abinaya Priya V. May;31(5):575-80, 2012, *Cornea*.
39. Laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) versus photorefractive keratectomy (PRK) for myopia. Shortt AJ, Allan BD, Evans JR. Jan 31;1:CD005135, 2013, *Cochrane Database Syst Rev*.
40. Laser in situ keratomileusis in 2010 – a review. Sutton GL, Kim P. 38(2):192–210, 2010, *Clin Experiment Ophthalmol*.
41. Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. Yu EY, Leung A, Rao S, Lam DS. 107(12):2131–2135, 2000, *Ophthalmology*.
42. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. De Paiva C, Chen Z, Koch D. 141(3):438–445, 2006, *Am J Ophthalmol*.
43. Psychological aspects of excimer laser surgery for myopia: reasons for seeking treatment and patient satisfaction. McGhee CN, Orr D, Kidd B, Stark C, Bryce IG, Anastas CN. 80(10):874–879, 1996, *Br J Ophthalmol*.
44. A long-term study of photorefractive keratectomy; 12-year follow-up. Rajan MS, Jaycock P, O'Brart D, Nystrom HH, Marshall J. Oct;111(10):1813-24, 2004, *Ophthalmology*.
45. Associations between subjective happiness and dry eye disease: a new perspective from the Osaka study. Kawashima M, Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Komuro A, Sonomura Y, Kato H, Kinoshita S, Mimura M, Tsubota K. Apr 1;10(4), 2015, *PLoS One*.
46. Dynamic wavefront aberrations and visual acuity in normal and dry eyes. Wang Y, Xu J, Sun X, Chu R, Zhuang H, He JC. May;92(3):267-73, 2009, *Clin Exp Optom*.
47. Dynamic changes in the tear film in dry eyes. Montés-Micó R, Alió JL, Charman WN. May;46(5):1615-9, 2005, *Invest Ophthalmol Vis Sci*.
48. Wavefront analysis of higher-order aberrations in dry eye patients. Montés-Micó R, Cáliz A, Alió JL. May-Jun;20(3):243-7, 2004, *J Refract Surg*.
49. Post-blink changes in total and corneal aberrations. Montés-Micó R, Alió JL, Muñoz G, Pérez-Santonja JJ, Charman WN. Apr;111(4):758-67, 2004, *Ophthalmology*.
50. Temporal changes in optical quality of air-tear film interface at anterior cornea after blink. Montés-Micó R, Alió JL, Muñoz G, Charman WN. Jun;45(6):1752-7, 2004, *Invest Ophthalmol Vis Sci*.
51. Post-blink changes in the ocular modulation transfer function as measured by a double-pass method. Montés-Micó R, Alió JL, Charman. Dec;46(12):4468-73, 2005, *Invest Ophthalmol Vis Sci*.

52. Changes in ocular aberrations after artificial tears instillation in dry eye patients. Montés-Micó R, Cáliz A, Alió JL. Aug;30(8):1649-52, 2004, J Cataract Refract Surg.
53. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. Nov;17(6):584-9, 1998, Cornea.
54. The effects of LASIK on the ocular surface. Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD. Jan;2(1):34-44, 2004, Ocul Surf.
55. Corneal recovery after LASIK for high myopia: a 2-year prospective confocal microscopic study. Moilanen JA, Holopainen JM, Vesaluoma MH, Tervo TM. 92(10):1397-1402, 2008, Br J Ophthalmol.
56. Corneal reinnervation after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: an in vivo study with a confocal videomicroscope. Kauffmann T, Bodanowitz S, Hesse L, Kroll P. 5(6):508-512, 1996, Ger J Ophthalmol.
57. Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. Linna TU, Vesaluoma MH, Perez-Santonja JJ, Petroll WM, Alio JL, Tervo TM. 41(2):393-397, 2000, Invest Ophthalmol Vis Sci.
58. Change to corneal morphology after refractive surgery (myopic laser in situ keratomileusis) as viewed with a confocal microscope. Perez-Gomez I, Efron N. 80(10):690-697, 2003, Optom Vis Sci.
59. Corneal healing after uncomplicated LASIK and its relationship to refractive changes: a six-month prospective confocal study. Avunduk AM, Senft CJ, Emerah S, Varnell ED, Kaufman HE. 45(5):1334-1339, 2004, Invest Ophthalmol Vis Sci.
60. Recovery of corneal subbasal nerve density after PRK and LASIK. Erie JC, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. 140(6):1059-1064, 2005, Am J Ophthalmol.
61. Structural-functional correlations of corneal innervation after LASIK and penetrating keratoplasty. Stachs O, Zhivov A, Kraak R, Hovakimyan M, Wree A, Guthoff R. 26(3):159-167, 2010, J Refract Surg.
62. Corneal reinnervation after LASIK: prospective 3-year longitudinal study. Calvillo MP, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. 45(11):3991-3996, 2004, Invest Ophthalmol Vis Sci.
63. Comparison of corneal nerve regeneration and sensitivity between LASIK and laser epithelial keratomileusis (LASEK). Lee SJ, Kim JK, Seo KY, Kim EK, Lee HK. 141(6):1009-101, 2006, Am J Ophthalmol.
64. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. Ambrosio R, Tervo T, Wilson S. 24(4):396-407, 2008, J Refract Surg.
65. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC. 108(7):1230-1235, 2001, Ophthalmology.
66. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. Jan;12(1):32-45, 2014, Ocul Surf.
67. Laser in situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. Wilson SE, Ambrsio R. 132(3):405-406, 2001, Am J Ophthalmol.
68. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. Wilson S. 108(6):1082-1087, 2001, Ophthalmology.
69. Ocular surface changes in laser in situ keratomileusis induced neurotrophic epitheliopathy. Savini G, Barboni P, Zanini M, Tseng SC. 20(6):803-809, 2004, J Refract Surg.
70. Preoperative characteristics and a potential mechanism of chronic dry eye after LASIK. Konomi K, Chen LL, Tarko RS. 49(1):168-174, 2008, Invest Ophthalmol Vis Sci.

71. Dry eye after LASIK for myopia: incidence and risk factors. Shoja MR, Besharati MR. 17(1):1–6, 2007, Eur J Ophthalmol.
72. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. Benitez-del-Castillo JM, del Rio T, Iradier T, Hernandez JL, Castillo A, Garcia-Sanchez J. 20(1):30–32, 2001, Cornea.
73. Corneal barrier function, tear film stability, and corneal sensation after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. Nejima R, Miyata K, Tanabe T. 139(1):64–71, 2005, Am J Ophthalmol.
74. Corneal sensitivity and some properties of the tear film after laser in situ keratomileusis. Patel S, Perez-Santonja JJ, Alio JL, Murphy PJ. 17(1):17–24, 2001, J Refract Surg.
75. Effect of laser in situ keratomileusis on tear secretion and corneal sensitivity. Michaeli A, Slomovic AR, Sakhichand K, Rootman DS. 20(4):379–383, 2004, J Refract Surg.
76. Corneal sensation after cataract and refractive surgery. Kohlhaas M. 24(10):1399–1409, 1998, J Cataract Refract Surg.
77. Change in corneal sensitivity following laser in situ keratomileusis. Kim WS, Kim JS. 25(3):368–373, 1999, J Cataract Refract Surg.
78. Corneal sensation after laser in situ keratomileusis. Chuck RS, Quiros PA, Perez AC, McDonnell PJ. 26(3):337–339, 2000, J Cataract Refract Surg.
79. Effect of myopic LASIK on human corneal sensitivity. Nassaralla BA, McLeod SD, Nassaralla JJ Jr. 110(3):497–502, 2003, Ophthalmology.
80. Comparison of corneal sensation following photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. Kanellopoulos AJ, Pallikaris IG, Donnenfeld ED, Detorakis S, Koufala K, Perry HD. 23(1):34–38, 1997, J Cataract Refract Surg.
81. Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for low myopia. Perez-Santonja JJ, Sakla HF, Cardona C, Chipont E, Alio JL. 127(5):497–504, 1999, Am J Ophthalmol.
82. Dry eyes and corneal sensation after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser flap creation: Effect of hinge position, hinge angle, and flap thickness. Mian SI, Li AY, Dutta S, Musch DC, Shtein RM. Dec;35(12):2, 2009, J Cataract Refract Surg.
83. Polymorphism in THBS1 gene is associated with post-refractive surgery chronic ocular surface inflammation. Contreras-Ruiz L, Ryan DS, Sia RK, Bower KS, Dartt DA, Masli S. Mar 26, 2014, Ophthalmology.
84. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome laser in situ keratomileusis for myopia: meta-analysis of randomized controlled trials. Zhang ZH1, Jin HY, Suo Y, Patel SV, Montés-Micó R, Manche EE, Xu X. Dec;37(12):2151-9, 2011, J Cataract Refract Surg.
85. Intralase femtosecond laser vs mechanical microkeratome in LASIK for myopia: a systematic review and meta-analysis. Chen S1, Feng Y, Stojanovic A, Jankov MR 2nd, Wang Q. Jan;28(1):15-24, 2012, J Refract Surg.
86. Femtosecond laser versus mechanical keratome flaps in wavefront-guided in situ keratomileusis: prospective contralateral eye study. Durrie DS, Kezirian GM. 31(1):120-126, 2005, J Cataract Refract Surg.
87. Comparison of corneal flap morphology using AS-OCT in LASIK with the WaveLight FS200 femtosecond laser versus a mechanical microkeratome. Zhang Y, Chen YG, Xia YJ. May;29(5):320-4, 2013, J Refract Surg.

88. Subbasal nerve density and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis: femtosecond laser vs mechanical microkeratome. Patel SV, McLaren JW, Kittleson KM, Bourne WM. Nov;128(11):1413-9, 2010, Arch Ophthalmol.
89. Comparison of goblet cell density after femtosecond laser and mechanical microkeratome in LASIK. Rodriguez AE, Rodriguez-Prats JL, Hamdi IM, Galal A, Awadalla M, Alio JL. Jun;48(6):2570-5, 2007, Invest Ophthalmol Vis Sci.
90. . Corneal cell response after flap creation using a mechanical microkeratome or a 200 kHz femtosecond laser. Mayer WJ, Grueterich M, Wolf AH, Lackerbauer CA, Eibl K, Kampik A, Kook D. Jul;39(7):1088-92, 2013, J Cataract Refract Surg.
91. Dry eye after LASIK with a femtosecond laser or a mechanical microkeratome. Sun CC, Chang CK, Ma DH, Lin YF, Chen KJ, Sun MH, Hsiao CH, Wu PH. Oct;90(10):1048-56, 2013, Optom Vis Sci.
92. Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: Mechanical microkeratome versus femtosecond laser. Salomão MQ, Ambrósio R Jr, Wilson SE. Oct;35(10):1756-60, 2009, J Cataract Refract Surg.
93. A review of quality of life measures in dry eye questionnaires. Grubbs JR Jr, Tolleson-Rinehart S, Huynh K, Davis RM. Feb;33(2):215-8, 2014, Cornea.
94. Patient history in screening for dry eye conditions. McMonnies C, Ho A. 58(4):296-301, 1987, J Am Optom Assoc 1987.
95. Relation between sign and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. Schein OD, Tielsch JM, Muñoz B, Bandeen-Roche K, West S. 104: 1395-1401, 1997, Ophthalmology.
96. Validación cuestionario para diagnóstico de ojo seco. Donate J, Benitez del Castillo JM, Fernandez C, Garcia Sanchez J. 77: 493-500, 2002, Arch Soc Esp Oftalmol.
97. Correlation of tear clearance rate and fluorophotometric assessment of tear turnover. Xu K, Tsubota K. 79:1042-5, 1995, Br J Ophthalmol .
98. Tear dynamics and dry eye. Tsubota K. 17 (4): 565–596, 1998, Retinal and EyeResearch.
99. Tear clearance measurement in patients with dry eye syndrome using quantitative lacrimal scintigraphy. Gencoglu EA, Dursun D, Akova YA, Cengiz F, Yalcin H, Koyuncu A. Oct;19(7):581-7, 2005, Ann Nucl Med.
100. Basal values, intra-day and inter-day variations in tear film osmolarity and tear fluorescein clearance. García N, Tesón M, Enríquez-de-Salamanca A, Mena L, Sacristán A, Fernández I, Calonge M, González-García MJ. Jan 8, 2014, Curr Eye Res.
101. New method for evaluation of early phase tear clearance by anterior segment optical coherence tomography. Zheng X, Kamao T, Yamaguchi M, Sakane Y, Goto T, Inoue Y, Shiraishi A, Ohashi Y. Mar;92(2):e105-11, 2014, Acta Ophthalmol.
102. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. Alfonso A, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SCG, Pflugfelder SC. 106 (4): 803–810, 1999, Ophthalmol.
103. A standardized visual scale for evaluation of tear fluorescein clearance. Macri A, Ronaldo M, Pflugfelder S. 107 (7): 1338–1343, 2000, Ophthalmol .
104. Tear function index. Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. 113: 84-88, 1995, A new measure of dry eye.
105. Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjögren's syndrome. Kaye SB, Sims G, Willoughby C, Field AE, Longman L, Brown MC. 85: 193-199, 2001, Br J Ophthalmol.

106. Tear function index validation for dry eye diagnosis. Vico E, Benítez del Castillo JM, Giménez RA, Fernández C, García Sánchez J. *Jun*;79(6):265-71, 2004, *Arch Soc Esp Oftalmol*.
107. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian T, Wang W, Xu J. *May*;32(5):716-21, 2013, *Cornea*.
108. Interexaminer reproducibility of optical coherence tomography for measuring the tear film meniscus. Canan H, Altan-Yaycioglu R, Ulas B, Sizmaz S, Coban-Karatas M. *Apr 21, 2014, Curr Eye Res*.
109. Preocular tear film characteristics of nonwears and soft contact lens wearers. Guillon M, Guillon JP, Styles E, Maissa C. *Vol 74 N°5, 1997, Optometry and Vision Science*.
110. Tear meniscus dimensions in tear dysfunction and their correlation with clinical parameters. Tung CI, Perin AF, Gumus K, Pflugfelder SC. *Feb*;157(2):301-310, 2014, *Am J Ophthalmol*.
111. Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K. *104:223-35, 1997, Ophthalmology*.
112. Diagnostic tests in keratoconjunctivitis sicca. Farris RL, Gilbard JP, Stuchell RN, Mandel ID. *9:23-8., 1983, CLAO J*.
113. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O. *17:38-56, 1998, Cornea*.
114. AAO Preferred Practice Pattern in dry eye syndrom. 2013. <http://one.aaopt.org/preferred-practice-pattern/dry-eye-syndrome-ppp--2013>.
115. Lacrimal drainage system. Tanenbaum M, McCord CD J. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 13, 2009.
116. Influence of eye position on the Schirmer tear test. Bitton E, Wittich W. *Dec 18, 2013, Cont Lens Anterior Eye*.
117. The repeatability of clinical measurements of dry eye. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. *Apr*;23(3):272-85, 2004, *Cornea*.
118. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. Tavakoli M, Begum P, McLaughlin J, Malik RA: *Dec 30, 2014, Muscle Nerve*.
119. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. *Mar*;78(3):513-25, 2004, *Exp Eye Res*.
120. Assessing the sensory function of the ocular surface: implications of use of a non-contact air jet aesthesiometer versus the Cochet-Bonnet aesthesiometer. Golebiowski B, Papas E, Stapleton F. *May*;92(5):408-13, 2011, *Exp Eye Res*.
121. Recovery of corneal sensation after myopic correction by laser in situ keratomileusis with a nasal or superior hinge. Kumano Y, Matsui H, Zushi I, Mawatari A, Matsui T, Nishida T, Miyazaki M. *Apr*;29(4):757-61, 2003, *J Cataract Refract Surg*.
122. Precision and accuracy of Tearlab osmometer in measuring osmolarity of salt solutions. Yoon D, Galaria-Rathod N, Oh C, Asbell PA. *Apr 18, 2014, Curr Eye Res*.
123. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. *Oct*;47(10):4309-15, 2006, *Invest Ophthalmol Vis Sci*.
124. Tear osmolarity in the diagnosis and management. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C. *151(5), 792-798, 2011, Am. J. Ophthalmol*.

125. An objective approach to dry eye disease severity. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK. 51(12):6125–6130, 2010, *Invest Ophthalmol Vis Sci*.
126. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C. 151:792-8, 2011, *Am J Ophthalmol*.
127. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye. Versura P, Profazio V, Campos EC. 35(7), 553–564, 2010, *Curr. Eye Res*.
128. Comparison of human tear film osmolarity measured by electrical impedance and freezing point depression techniques. Tomlinson A, McCann LC, Pearce EI. 29(9), 1036–1041, 2010, *Cornea*.
129. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C. 30(12), 1289–1292, 2011, *Cornea*.
130. Reproducibility and repeatability of the OcuSense TearLab™ osmometer. Eperjesi F, Aujla M, Bartlett H. Aug;250(8):1201-5, 2012, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.
131. Comparison of ocular surface disease index and tear osmolarity as markers of ocular surface dysfunction in video terminal display workers. Fenga C, Aragona P, Di Nola C, Spinella R. Mar 13, 2014, *Am J Ophthalmol*.
132. The value of tear osmolarity as a metric in evaluating the response to dry eye therapy in the clinic and in clinical trials. Pepose JS, Sullivan BD, Foulks GN, Lemp MA. Jan;157(1):4-6, 2014, *Am J Ophthalmol*.
133. What is the value of incorporating tear osmolarity measurement in assessing patient response to therapy in dry eye disease? Amparo F, Jin Y, Hamrah P, Schaumberg DA, Dana R. 157(1):69-77, 2014, *Am J Ophthalmol*.
134. Tear osmolarity in Sjögren syndrome. Bunya VY, Langelier N, Chen S, Pistilli M, Vivino FB, Massaro-Giordano G. Jul;32(7):922-7, 2013, *Cornea*.
135. Evaluation of tear osmolarity in non-Sjögren and Sjögren Syndrome dry eye patients with the TearLab system. Lemp MA, Foulks GN, Pepose JS. Mar;32(3):379-81, 2013, *Cornea*.
136. Evaluation of tear osmolarity in non-Sjögren and Sjögren syndrome dry eye patients with the TearLab system. Szalai E1, Berta A, Szekanecz Z, Szűcs G, Módis L Jr. Aug;31(8):867-71, 2012, *Cornea*.
137. Effects of lubricating agents with different osmolalities on tear osmolarity and other tear function tests in patients with dry eye. Cömez AT, Tufan HA, Kocabıyık O, Gencer B. Nov;38(11):1095-103, 2013, *Curr Eye Res*.
138. Effect of pterygium surgery on tear osmolarity. Türkyılmaz K, Oner V, Sevim M, Kurt A, Sekeryapan B, Durmuş M. 2013:863498, 2013, *J Ophthalmol*.
139. Tear osmolarity and ocular changes in pterygium. Julio G, Lluch S, Pujol P, Alonso S, Merindano D. Dec;31(12):1417-21, 2012, *Cornea*.
140. Comparison of the effects of first and second generation silicone hydrogel contact lens wear on tear film osmolarity. Iskeleli G, Karakoc Y, Ozkok A, Arici C, Ozcan O, Ipcioglu O. Oct 18;6(5):666-70, 2013, *Int J Ophthalmol*.
141. Contact lens interactions with the tear film. Mann A, Tighe B. Dec;117:88-98., 2013, *Exp Eye Res*.
142. Ocular surface assessment in soft contact lens wearers; the contribution of tear osmolarity among other tests. Muselier-Mathieu A, Bron AM, Mathieu B, Souchier M, Brignole-Baudouin F, Acar N, Brétilon L, Creuzot-Garcher C. Mar 18, 2013, *Acta Ophthalmol*.

143. Diurnal pattern of tear osmolarity and its relationship to corneal thickness and deswelling. Niimi J, Tan B, Chang J, Zhou Y, Ghanekar A, Wong M, Lee A, Lin MC. Aug 22, 2013, *Cornea*.
144. Effect of chronic anti-glaucoma medications and trabeculectomy on tear osmolarity. Lee SY, Wong TT, Chua J, Boo C, Soh YF, Tong L. Oct;27(10):1142-50, 2013, *Eye (Lond)*.
145. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. Labbé A, Terry O, Brasnu E, Van Went C, Baudouin C. Sep;31(9):994-9, 2012, *Cornea*.
146. Tear osmolarity in unilateral pseudoexfoliation syndrome. **Öncel BA, Pinarci E, Akova YA.** Sep;95(5):506-9, 2012, *Clin Exp Optom*.
147. Increased tear osmolarity in patients with severe cases of conjunctivochalasis. Fodor E, Kosina-Hagyó K, Bausz M, Németh J. Jan;37(1):80-4, 2012, *Curr Eye Res*.
148. Evaluation of ocular surface and tear film function following modified Hughes tarsconjunctival flap procedure. Klein-Theyer A, Horwath-Winter J, Rabensteiner Dieter F, Haller-Schober EM, Riedl R, Boldin I. May;92(3):286-90, 2014, *Acta Ophthalmol*.
149. Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy. Iskeleli G, Karakoc Y, Abdula A. Jul-Aug;52(4):323-6, 2008, *Jpn J Ophthalmol*.
150. Tear film osmolarity in ocular mucous membrane pemphigoid. Miserocchi E, Iuliano L, Berchicci L, Bandello F, Modorati G. May 22, 2014, *Cornea*.
151. Tear osmolarity and dry eye symptoms in diabetics. Fuerst N, Langelier N, Massaro-Giordano M, Pistilli M, Stasi K, Burns C, Cardillo S, Bunya VY. Mar 10;8:507-15, 2014, *Clin Ophthalmol*.
152. Tear film osmolarity in patients with diabetes mellitus. Sa dık HM, Ugurbas SH, Can M, Tetiko lu M, Ugurbas E, U urba SC, Alpay A, Uçar F. 50(1):1-5, 2013, *Ophthalmic Res*.
153. Tear osmolarity in premature infants. Ryan A, Lanigan B, O'Keefe M. Nov-Dec;49(6):348-52, 2012, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*.
154. Tear osmolarity and ocular surface changes in patient with polycystic ovary syndrome. Gonen T, Celik C, Oznur M, Abali R, Gonen KA, Horozoglu F, Aksu E, Keskinbora KH. Jun;38(6):621-5, 2013, *Curr Eye Res*.
155. Tear osmolarity and dry eye symptoms in women using oral contraception and contact lenses. Chen SP, Massaro-Giordano G, Pistilli M, Schreiber CA, Bunya VY. Apr;32(4):423-8, 2013, *Cornea*.
156. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, Akova YA, Geerling G, Labetoulle M, Rolando M. Oct;11(4):246-58, 2013, *Ocul.Surf*.
157. Changes in the tear proteins of diabetic patients. Grus FH, Sabuncuo P, Dick HB, Augustin AJ, Pfeiffer N. Oct 31;2:4, 2002, *BMC Ophthalmol*.
158. Two-dimensional analysis of tear protein patterns of diabetic patients. Herber S, Grus FH, Sabuncuo P, Augustin AJ. May;22(9):1838-44, 2001, *Electrophoresis*.
159. Analysis of tearprotein patterns as a diagnostic tool for the detection of dry eyes. Grus FH, Augustin AJ, Evangelou NG, Toth-Sagi K. Apr-Jun;8(2):90-7, 1998, *Eur. J. Ophthalmol*.
160. Analysis of tear protein patterns for the diagnosis of dry eye. Grus FH, Sabuncuo P, Herber S, Augustin AJ. 506, 1213e1216, 2002, *Adv. Exp. Med. Biol*.
161. Autoantibody profiles in tear fluid as a diagnostic tool in glaucoma. Grus FH, Boehm N, Beck S, Schlich M, Lossbrandt U, Pfeiffer, N. 51, 6110, 2010, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* .

162. Proteomics of tear fluid in thyroid-associated orbitopathy. Matheis N, Okrojek R, Grus FH, Kahaly GJ. 22, 1039e1045, 2012, *Thyroid*.
163. Comparison of tear protein levels in breast cancer patients and healthy controls using a de novo proteomic approach. Schmidt M, Kolbl H, Pfeiffer N, Grus FH. 28, 429e438, 2012, *Oncol. Rep.*
164. Lacryglobin in human tears, a potential marker for cancer. Evans V, Vockler C, Friedlander M, Walsh B, Willcox MD. 29, 161e163, 2001, *Clin. Exp. Ophthalmol.*
165. Characterization of human tear proteome using multiple proteomic analysis techniques. Li N, Wang N, Zheng J, Liu XM, Lever OW, Erickson PM, Li L. 4, 2052e2061, 2005, *J. Proteome Res.*
166. Investigation of the human tear film proteome using multiple proteomic approaches. Green-Church KB, Nichols KK, Kleinholz NM, Zhang L, Nichols JJ. 14, 456e470, 2008, *Mol. Vis.*
167. Tears as a source of biomarkers for ocular and systemic diseases. Von Thun Und Hohenstein-Blaul N, Funke S, Grus FH. Dec;117:126-37, 2013, *Exp Eye Res.*
168. Lacrimal proline rich 4 (LPRR4) protein in the tear fluid is a potential biomarker of dry eye syndrome. Aluru SV, Agarwal S, Srinivasan B, Iyer GK, Rajappa SM, Padmanabhan P, Subramanian N, Narayanasamy A. 7(12):e51979, 2012, *PLoS One*.
169. Presence of diadenosine polyphosphates in human tears. Pintor J, Carracedo G, Alonso MC, Bautista A, Peral A. Jan;443(3):432-6, 2002, *Pflugers Arch.*
170. Effects of diadenosine polyphosphates on tear secretion in New Zealand white rabbits. Pintor J, Peral A, Hoyle CH, Redick C, Douglass J, Sims I, Yerxa B. Jan;300(1):291-7, 2002, *J Pharmacol Exp Ther.*
171. Diadenosine polyphosphates after laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy refractive techniques. Carracedo G, Cacho I, Sanchez-Naves J, Pintor J. Feb;92(1):e5-e11, 2014, *Acta Ophthalmol.*
172. Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. Sambursky R, Davitt WF 3rd, Laskany R, Tauber S, Starr C, Friedberg M, Dirks MS, McDonald M. Jan;131(1):24-8, 2013, *JAMA Ophthalmol.*
173. MMP-9 and the perioperative management of LASIK surgery. Sambursky R, O'Brien TP. Jul;22(4):294-303, 2011, *Curr Opin Ophthalmol.*
174. The practical detection of mmp-9 diagnoses ocular surface disease and may help prevent its complications. HE, Kaufman. Feb;32(2):211-6, 2013, *Cornea.*
175. Correlation of tear film osmolarity and 2 different mmp-9 tests with common dry eye tests in a cohort of non-dry eye patients. Schargus M, Ivanova S, Kakkassery V, Dick HB, Joachim S. Apr 23, 2015, *Cornea.*
176. Tear cathepsin S-A candidate biomarker for Sjögren's syndrome. Hamm-Alvarez SF, Janga SR, Edman MC, Madrigal S, Shah M, Frousiakis SE, Renduchintala K, Zhu J, Bricel S, Silka K, Bach D, Heur M, Christianakis S, Arkfled DG, Irvine J, Mack WJ, Stohl W. Mar 18, 2014, *Arthritis Rheumatol.*
177. Effect of contact lenses on the protein composition in tear film: a proteinchip study. Kramann C, Boehm N, Lorenz K, Wehrwein N, Stoffelns BM, Pfeiffer N, Grus FH. 249, 233e243, 2011, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*
178. Effects of multipurpose contact lens solutions on the proteincomposition of the tear film. Grus FH, Kramann C, Bozkurt N, Wiegel N, Bruns K, Lackner N, Pfeiffer. N. 28, 103e112, 2005, *Cont. Lens Anterior Eye .*

179. Longitudinal analysis of taurine induced effects on the tear proteome of contact lens wearers and dry eye patients using a RP-RP Capillary-HPLC-MALDI TOF/TOF MS approach. Funke S, Azimi D, Wolters D, Grus FH, Pfeiffer N. 75, 3177e3190, 2012, *J. Proteomics*.
180. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Apr;5(2):108-52, 2007, *Ocul Surf*.
181. Perceptions of dry eye disease management in current clinical practice. Williamson JF, Huynh K, Weaver MA, Davis RM. Mar;40(2):111-5, 2014, *Eye Contact Lens*.
182. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, Dua HS, Hom M, Karpecki PM, Laibson PR, Lemp MA, Meisler DM, Del Castillo JM, O'Brien TP, Pflugfelder SC, Rolando M, Schein OD, Seitz B, Tseng SC, van Setten G, Wilson SE, Yiu SC. Sep;25(8):900-7, 2006, *Cornea*.
183. Impact of wildfire smoke in Buenos Aires, Argentina, on ocular surface. Berra M, Galperín G, Dawidowski L, Tau J, Márquez I, Berra A. Mar-Apr;78(2):110-4, 2015, *Arq Bras Oftalmol*.
184. Scleral contact lenses may help where other modalities fail. Segal O, Barkana Y, Hourvitz D, Behrman S, Kamun Y, Avni I, Zadok D. May;22(4):308-10, 2003, *Cornea*.
185. Punctal plugs for treatment of post-LASIK dry eye. Yung YH, Toda I, Sakai C, Yoshida A, Tsubota K. May;56(3):208-13, 2012, *Jpn J Ophthalmol*.
186. Effects of silicone punctal plugs for tear deficiency dry eye patients. Shi S, Chen W, Zhang X, Ma HX, Sun L. Feb;49(2):151-4, 2013, *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*.
187. Evaluation of a thermosensitive atelocollagen punctal plug treatment for dry eye disease. Kojima T, Matsumoto Y, Ibrahim OM, Wakamatsu TH, Dogru M, Tsubota K. Feb;157(2):311-317, 2014, *Am J Ophthalmol*.
188. Efficacy of punctal occlusion in management of dry eyes after laser in situ keratomileusis for myopia. Alfawaz AM, Algehedan S, Jastaneiah SS, Al-Mansouri S, Mousa A, Al-Assiri A. Mar;39(3):257-62, 2014, *Curr Eye Res*.
189. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Oct;22(7):640-50, 2003, *Cornea*.
190. Reliability of 4 clinical grading systems for corneal staining. Sook Chun Y, Park IK. May;157(5):1097-102, 2014, *Am J Ophthalmol*.
191. Comparison of dry-eye disease severity after laser in situ keratomileusis and laser-assisted subepithelial keratectomy. Dooley I, D'Arcy F, O'Keefe M. Jun;38(6):1058-64, 2012, *J Cataract Refract Surg*.
192. Comparison of tear secretion and tear film instability after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. Lee JB, Ryu CH, Kim J, Kim EK, Kim HB. 26(9):1326-1331, 2000, *J Cataract Refract Surg*.
193. Comparison of tear secretion and tear film instability after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. Lee JB, Ryu CH, Kim J, Kim EK, Kim HB. Sep;26(9):1326-31, 2000, *J Cataract Refract Surg*.
194. Assessment of tear osmolarity and other dry eye parameters in post-LASIK eyes. Hassan Z, Szalai E, Berta A, Modis L Jr, Nemeth G. Jul;32(7):e142-5, 2013, *Cornea*.
195. Comparison of dry-eye disease severity after laser in situ keratomileusis and laser-assisted subepithelial keratectomy. Dooley I, D'Arcy F, O'Keefe M. Jun;38(6):1058-64, 2012, *J Cataract Refract Surg*.

196. Corneal sensation after myopic and hyperopic LASIK: clinical and confocal microscopic study. Bragheeth MA, Dua HS. 89(5):580–585, 2005, *Br J Ophthalmol*.
197. Corneal sensation after laser epithelial keratomileusis for the correction of myopia. Herrmann WA, Shah C, Gabler B, Winkler von Mohrenfels C, Hufendiek K, Lohmann CP. Jan;243(1):33-7, 2005, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.
198. Recovery of corneal sensitivity after laser-assisted subepithelial keratectomy. Wu Y, Chu RY, Zhou XT, Dai JH, Qu XM, Rao S, Lam D. May;32(5):785-8, 2006, *J Cataract Refract Surg*.
199. Subbasal nerve fiber regeneration after LASIK and LASEK assessed by noncontact esthesiometry and in vivo confocal microscopy: prospective study. Darwish T, Brahma A, O'Donnell C, Efron N. 33(9):1515–1521, 2007, *J Cataract Refract Surg*.
200. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. 17(6):584–589, 1998, *Cornea*.
201. Conjunctival changes induced by LASIK suction ring in a rabbit model. Shin SY, Lee YJ. 38(6):343–349, 2006, *Ophthalmic Res*.
202. Comparison of goblet cell density after femtosecond laser and mechanical microkeratome in LASIK. Rodriguez AE, Rodriguez-Prats JL, Hamdi IM, Galal A, Awadalla M, Alio JL. 48(6):2570–2575, 2007, *Invest Ophthalmol Vis Sci*.
203. Effect of suction ring application during LASIK on goblet cell density. Rodriguez-Prats JL, Hamdi IM, Rodriguez AE, Galal A, Alio JL. 23(6):559–562, 2007, *J Refract Surg*.
204. Corneal iron deposits after laser in situ keratomileusis. Vongthongsri A, Chuck RS, Pepose JS. 127(1):85–86, 1999, *Am J Ophthalmol*.
205. Tear osmolarity as a biomarker for dry eye disease severity. Suzuki M, Massingale ML, Ye F. 51(9):4557–4561, 2010, *Invest Ophthalmol Vis Sci*.
206. Ocular surface management of photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. Albietsz JM, McLennan SG, Lenton LM. 19(6):636–644, 2003, *J Refract Surg*.
207. PflugfelderA randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B. 138(3):444–457, 2004, *Am J Ophthalmol*.
208. Laser-assisted in situ keratomileusis for patients with dry eye. Toda I, Asano-Kato N, Hori-Komai Y, Tsubota K. 120(8):1024–1028, 2002, *Arch Ophthalmol*.
209. Dry eye after LASIK enhancement by flap lifting. Toda I, Kato-Asano N, Hori-Komai Y, Tsubota K. 22(4):358–362, 2006, *J Refract Surg*.
210. The effect of tear film and ocular surface management on myopic LASIK outcomes. Albietsz J, Lenton L, McLennan S. 506(Pt A):711–717, 2002, *Adv Exp Med Biol*.
211. Effect of laser in situ keratomileusis for hyperopia on tearfilm and ocular surface. Albietsz JM, Lenton LM, McLennan SG. 18(2):113–123, 2002, *J Refract Surg*.
212. Dry eye after LASIK: comparison of outcomes for Asian and Caucasian eyes. Albietsz JM, Lenton LM, McLennan SG. 88(2):89–96, 2005, *Clin Exp Optom*.
213. Experience during the learning curve of laser in situ keratomileusis. Gimbel HV, Basti S, Kaye GB, Ferensowicz M. 22(5):542–550, 1996, *J Cataract Refract Surg*.

214. Laser-assisted in situ keratomileusis complications in diabetes mellitus. Fraunfelder FW, Rich LF. 21(3):246–248, 2002, *Cornea*.
215. Tear volume and stability after LASIK. Patel S, Alio JL, Artola A, Martinez MJ. 23(3):290–298, 2007, *J Refract Surg*.
216. Mapping the entire human corneal nerve architecture. He J, Bazan NG, Bazan HE. 91(4):513–523, 2010, *Exp Eye Res*.
217. Nerve growth factor concentration and implications in photorefractive keratectomy vs laser in situ keratomileusis. Lee HK, Lee KS, Kim HC, Lee SH, Kim EK. 139(6):965–971, 2005, *Am J Ophthalmol*.
218. Effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after laser in situ keratomileusis using a femtosecond laser. Mian SI, Shtein RM, Nelson A, Musch DC. 33(7):1190–1194, 2007, *J Cataract Refract Surg*.
219. Fifteen-year follow-up after LASIK: case report. Kymionis GD, Tsiklis N, Pallikaris AI, Bouzoukis DI, Pallikaris IG. 23(9):937–940, 2007, *J Refract Surg*.
220. IntraLase femtosecond laser vs mechanical microkeratomes in LASIK for myopia: a systematic review and meta-analysis. Chen S, Feng Y, Stojanovic A, Jankov MR 2nd, Wang Q. *Jan*;28(1):15-24, 2012, *J Refract Surg*.
221. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. *May*; 118(5):615-21, 2000, *Arch Ophthalmol*.
222. Triple clasificación de Madrid para el ojo seco. Murube J. 78(11), 2003, *Arch Soc Esp Oftal*.
223. Chemokines and neuromodulation. Mélik-Parsadaniantz S1, Rostène W. *Jul* 31;198(1-2):62-8, 2008, *J Neuroimmunol*.
224. Analysis of the antibody repertoire in tears of dry-eye patients. Grus FH, Dick B, Augustin AJ, Pfeiffer N. 215, 430e434, 2001, *Ophthalmologica*.
225. Clinical evaluation of the therapeutic effects of atelocollagen absorbable punctal plugs. Hirai K, Takano Y, Uchio E, Kadonosono K. 6:133-8., 2012, *Clin Ophthalmol*.
226. Tear osmolarity in Sjogren syndrome. Bunya VY, Langelier N, Chen S, et al. 32:922-7, 2013, *Cornea*.
227. An objective approach to dry eye. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK. 51(12), 6125–6130, 2010, *Invest. Ophthalmol. Vis*.
228. Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for low myopia. Pérez-Santonja JJ, Sakla HF, Cardona C, Chipont E, Alió JL. *May*;127(5):497-50, 1999, *Am J Ophthalmol*.
229. Increased levels of diadenosine polyphosphates in dry eye. Peral A, Carracedo G, Acosta MC, Gallar J, Pintor. *Sep*;47(9):4053-8, 2006, *J.Invest Ophthalmol Vis Sci*.
230. Diadenosine polyphosphates after laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy refractive techniques. Carracedo G, Cacho I, Sanchez-Naves J, Pintor J. *Feb*;92(1):e5-e11, 2014, *Acta Ophthalmol*.
231. Java Applets for Power and Sample Size [Computer software]. Retrieved 10/10/2012 from <http://www.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power>. Lenth, R. V.
232. Comparison of corneal sensitivity, tear function and corneal staining following laser in situ keratomileusis with two femtosecond laser platforms. Petznick A, Chew A, Hall RC, Chan CM, Rosman M, Tan D, Tong L, Mehta JS. 7:591-8, 2013, *Clin Ophthalmol*.

