

# UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA)



## Análisis de la osmolaridad lagrimal en pacientes sometidos a diferentes técnicas de cirugía refractiva corneal.

*Trabajo de investigación presentado por Noelia García Sánchez para  
optar al grado de doctor por la Universidad de Valladolid*

*Dirigida por: Dra. María Jesús González García y Dr. Miguel José  
Maldonado López.*



## **AGRADECIMIENTOS**

## **ABREVIATURAS**

ASA: ablación de superficie avanzada

AV: agudeza visual

D: dioptrías

DLK: "Diffuse lamellar keratitis", queratitis lamelar difusa

DS: desviación estándar

Epi-LASEK: "epithelial laser keratomileusis"

Epi-LASIK: "epithelial laser in-situ keratomileusis"

h: horas

IC: intervalo de confianza

KCS: "Keratoconjunctivitis sicca", queratoconjunctivitis seca

LASEK: "Laser epitelial keratomileusis"

LASIK: "Laser in-situ keratomileusis"

LC: lente de contacto

M: media

Max: máximo

Min: mínimo

mOsm/ L: miliosmoles por litro

nl: nanolitros

OSDI: "Ocular Surface Disease Index", índice de enfermedad de la superficie ocular

PL: película lagrimal

PRK: "photorefractive keratectomy", queratectomía fotorrefractiva

s: segundos

SBK: "Sub-Bowman keratomileusis"

SO: superficie ocular

SOS: síndrome de ojo seco

T-BUT: "Tear Break-up Time", tiempo de rotura lagrimal

μl: microlitros

μm: micras

# ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN .....	11
1.1.	ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DE LA CÓRNEA.....	12
	Epitelio corneal.....	13
	Membrana de Bowman.....	14
	Estroma corneal.....	14
	Capa de Dua.....	15
	Membrana de Descemet.....	15
	Endotelio.....	15
1.2.	PELÍCULA LAGRIMAL.....	17
	Dinámica de la PL.....	19
	Osmolaridad lagrimal .....	20
1.3.	SÍNDROME DE OJO SECO .....	24
	Definición.....	24
	Clasificación del SOS .....	26
	Diagnóstico del SOS .....	26
1.4.	CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL .....	28
1.4.1.	CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL CON ABLACIÓN CON LÁSER EXCIMER .....	29
	Cirugía refractiva corneal lamelar .....	29
	Cirugía refractiva corneal de superficie.....	31
	Cirugía de superficie vs LASIK .....	33
1.5.	SOS Y CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL CON LÁSER EXCIMER .....	34
1.6.	USUARIOS DE LENTES DE CONTACTO .....	36
2.	JUSTIFICACIÓN .....	37
3.	HIPÓTESIS .....	40
4.	OBJETIVOS .....	42
4.1.	OBJETIVO PRINCIPAL .....	43
4.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	43
5.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	44
5.1.	TIPO DE ESTUDIO.....	45
5.2.	MUESTRA.....	45
5.3.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	45
	Criterios de inclusión .....	45
	Criterios de exclusión .....	46

5.4. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	47
5.5. DESCRIPCIÓN DE LOS TESTS .....	51
5.6. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO .....	58
5.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	60
6. RESULTADOS.....	64
6.1. GRUPO MUESTRAL .....	65
6.2. TESTS CLÍNICOS.....	66
6.3. EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO .....	74
6.4. EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO ANALIZANDO EL EFECTO DE LAS LENTES DE CONTACTO.....	94
6.5. RELACIÓN DE LA OSMOLARIDAD CON EL RESTO DE VARIABLES. ....	99
7. DISCUSIÓN .....	111
7.1. DE LA METODOLOGÍA UTILIZADA.....	112
7.2. DE LAS LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....	117
7.3. DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS TESTS CLÍNICOS Y SU EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO.....	118
8. CONCLUSIONES.....	132
8.1. CONCLUSIÓN GENERAL .....	133
8.2. CONCLUSIONES ESPECÍFICAS.....	133
9. BIBLIOGRAFÍA .....	135
10. ANEXOS.....	156

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

**Figura 1.** Aspecto biomicroscópico frontal de la córnea.

**Figura 2.** Imagen que muestra las diferentes capas de la córnea.

**Figura 3.** Imagen del endotelio corneal.

**Figura 4.** Imagen de la estructura de una lágrima normal y sus componentes.

**Figura 5.** Representación gráfica de la distribución normal de la osmolaridad lagrimal en sujetos sanos.

**Figura 6.** Unidad Funcional Lagrimal.

**Figura 7.** Osmómetro TearLab®.

**Figura 8.** Recogida de lágrima a través del dispositivo de medida TearLab®.

**Figura 9.** Osmómetro Fiske® 210.

**Figura 10.** Recogida de lágrima mediante un capilar de 2µl.

**Figura 11.** Escala gráfica de la hiperemia conjuntival bulbar.

**Figura 12.** Escala gráfica de Oxford para la evaluación de la tinción corneal y conjuntival.

**Figura 13.** Valores obtenidos en la sintomatología en cada visita para ambas técnicas.

**Figura 14.** Datos de la osmolaridad TearLab en cirugía ASA.

**Figura 15.** Valores obtenidos en la osmolaridad medida con el osmómetro Fiske en cada visita, para el grupo intervenido con ASA y para el grupo intervenido con LASIK.

**Figura 16.** Valores obtenidos en la hiperemia en cada visita, para el grupo intervenido con ASA y para el grupo intervenido con LASIK.

**Figura 17.** Muestra los cambios experimentados en el T-BUT en cada visita, para el grupo intervenido con ASA y para el grupo intervenido con LASIK.

**Figura 18.** Valores obtenidos para la tinción corneal con fluoresceína durante los seis meses de seguimiento.

**Figura 19.** Valores obtenidos en el test de Schirmer con anestesia en cada visita, para el grupo intervenido con ASA y para el grupo intervenido con LASIK

**Figura 20.** Muestra los valores obtenidos para el test de OSDI en cada visita para los pacientes intervenidos con cirugía ASA.

**Figura 21.** Muestra los valores obtenidos para el test de OSDI en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía LASIK.

**Figura 22.** Muestra los valores obtenidos para el test de OSDI en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía ASA y cirugía LASIK.

**Figura 23.** Muestra los valores obtenidos para la osmolaridad TearLab en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía ASA.

**Figura 24.** Muestra los valores obtenidos en el análisis de la osmolaridad Fiske en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía ASA.

**Figura 25.** Muestra los valores obtenidos en el análisis de la osmolaridad Fiske en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía LASIK

**Figura 26.** Muestra los valores obtenidos en el análisis de la osmolaridad Fiske en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía ASA y LASIK.

**Figura 27.** Muestra los valores obtenidos para la hiperemia en los pacientes intervenidos con cirugía ASA en el seguimiento a seis meses.

**Figura 28.** Valores obtenidos para la hiperemia en sujetos intervenidos con técnica LASIK en el seguimiento a seis meses.

**Figura 29.** Muestras los valores de hiperemia conjuntival tanto en los pacientes intervenidos con ASA como con LASIK.

**Figura 30.** Muestra los valores obtenidos en el T-BUT en cada visita para los pacientes intervenidos con cirugía ASA.

**Figura 31.** Muestra los valores obtenidos en el T-BUT en cada visita para los pacientes intervenidos con cirugía LASIK.

**Figura 32.** Muestra los valores obtenidos en T-BUT en cada visita para los pacientes intervenidos con cirugía ASA y LASIK.

**Figura 33.** Muestra el número de sujetos que presentaron tinción grado 0 y tinción > 0 en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía ASA.

**Figura 34.** Muestra el número de sujetos que presentaron tinción grado 0 y tinción mayor que 0 en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía LASIK.

**Figura 35.** La figura muestra el cambio en la tinción con fluoresceína experimentado en ambas técnicas de cirugía.

**Figura 36.** Muestra los valores obtenidos en el test de Schirmer con anestesia en cada visita para los pacientes intervenidos con cirugía ASA.

**Figura 37.** Muestra los valores obtenidos en el análisis del test de Schirmer en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía ASA.



**Figura 38.** Muestra los valores obtenidos en el test de Schirmer con anestesia en cada visita, para los pacientes intervenidos con cirugía ASA y LASIK.

**Figura 39.** Representación gráfica de la correlación positiva que mostró la osmolaridad TearLab inicial con el test de OSDI en la visita inicial, en cirugía ASA.

**Figura 40.** Representación gráfica de la correlación positiva que mostró la osmolaridad TearLab inicial con la hiperemia a los tres meses, en cirugía ASA.

**Figura 41.** Representación gráfica de la correlación negativa que mostró la osmolaridad TearLab inicial con el T-BUT en la visita inicial, en cirugía ASA.

**Figura 42.** Representación gráfica de la correlación negativa que mostró la osmolaridad TearLab inicial con el T-BUT en la visita del mes, en cirugía ASA.

**Figura 43.** Representación gráfica de la correlación negativa que mostró la osmolaridad inicial con el T-BUT en la visita de los tres meses, en cirugía ASA.

**Figura 44.** Representación gráfica de la correlación negativa que mostró la osmolaridad Fiske inicial con el T-BUT en la visita inicial, en cirugía ASA.

**Figura 45.** Representación gráfica de la correlación negativa que mostró la osmolaridad Fiske inicial con el T-BUT al mes en cirugía ASA.

**Figura 46.** Representación gráfica de la correlación negativa que mostró la osmolaridad Fiske inicial con el T-BUT en la visita inicial, en cirugía LASIK.

**Figura 47.** Representación gráfica de la correlación negativa que mostró la osmolaridad inicial con el test de Schirmer en la visita de los seis meses en cirugía ASA.

**Figura 48.** Representación gráfica de la correlación negativa que mostró la osmolaridad inicial con el test de Schirmer a los seis meses, en cirugía LASIK.

## **ÍNDICE DE TABLAS**

**Tabla 1.** Clasificación del grado de SOS según la puntuación obtenida en el test de OSDI.

**Tabla 2.** Distribución de la edad, refracción y usuarios de LC en la visita de inclusión.

**Tabla 3.** Valores obtenidos en la sintomatología, en cada visita, para ambas técnicas.

**Tabla 4.** Valores obtenidos de osmolaridad medida con el osmómetro TearLab, en cada visita, para cirugía ASA.

**Tabla 5.** Valores obtenidos de osmolaridad Fiske 210, en cada visita, para ambas técnicas.

**Tabla 6.** Valores obtenidos para la hiperemia conjuntival, en cada visita, para ambas técnicas.

**Tabla 7.** Valores del T-BUT, en cada visita, para ambas técnicas de cirugía.

**Tabla 8.** Valores obtenidos en la tinción corneal, en cada visita, para ambas técnicas de cirugía.

**Tabla 9.** Valores obtenidos en el test de Schirmer, en cada visita, para ambas técnicas de cirugía.

**Tabla 10.** Valores obtenidos en el test de OSDI para los sujetos usuarios de LC y no usuarios en ambas técnicas de cirugía.

**Tabla 11.** Valores obtenidos en la osmolaridad medida con TearLab, para los sujetos usuarios de LC y no usuarios en cirugía ASA.

**Tabla 12.** Valores obtenidos en la osmolaridad medida con Fiske 210 para los sujetos usuarios de LC y no usuarios en ambas técnicas de cirugía.

**Tabla 13.** Valores obtenidos en el T-BUT para los sujetos usuarios de LC y no usuarios en ambas técnicas de cirugía.

**Tabla 14.** Valores obtenidos de tinción corneal con fluoresceína, para los sujetos usuarios de LC y no usuarios en ambas técnicas de cirugía.

**Tabla 15.** Valores obtenidos en el test de Schirmer, para los sujetos usuarios de LC y no usuarios en ambas técnicas de cirugía.

**Tabla 16.** Relación de la osmolaridad con el resto de variables estudiadas

# ***1. INTRODUCCIÓN.***

---

### **1.1. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DE LA CÓRNEA**

La córnea forma parte del segmento anterior del ojo, es un tejido avascular y está dividida en diferentes capas. (Figura 1).

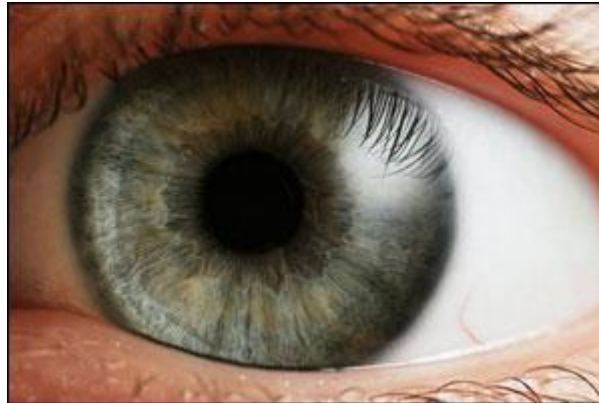
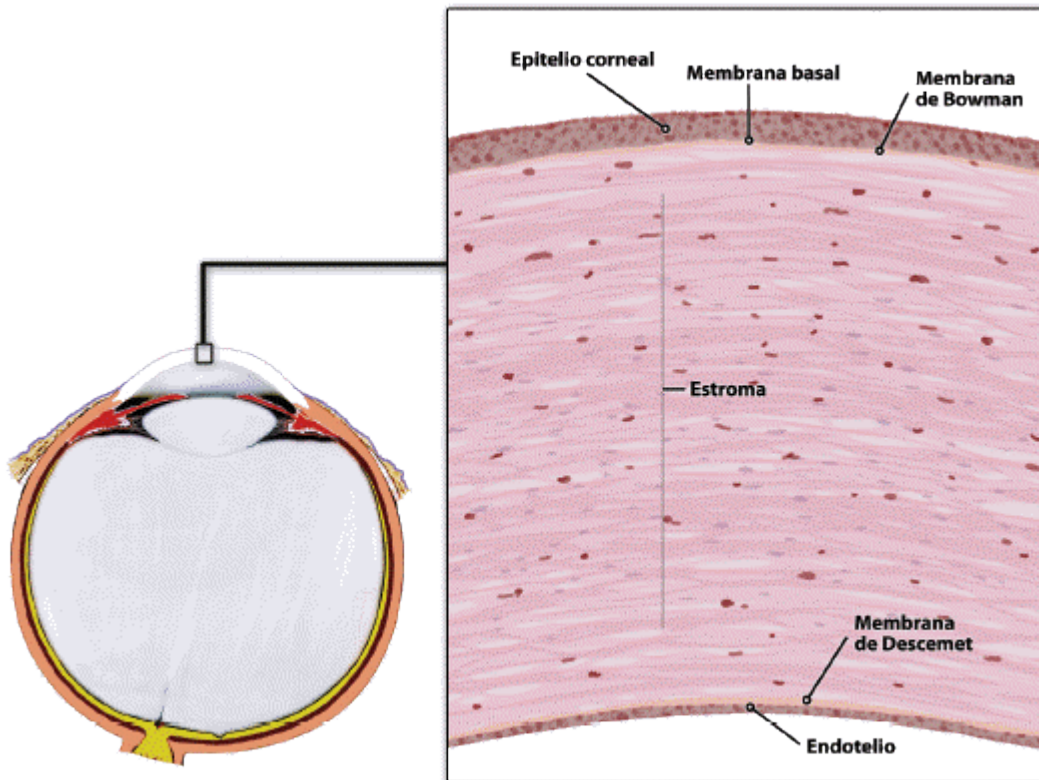


Figura 1. Aspecto biomicroscópico frontal de la córnea mediante iluminación difusa, imagen propia.

Sus funciones son de vital importancia para el funcionamiento del sistema visual, en primer lugar contribuye al 74% del poder dióptrico del ojo humano con una potencia media de 43,25 dioptrías (D) (Krachmer y cols., 1997) y constituye una barrera protectora del ojo frente a agentes externos.

Mide horizontalmente entre 11 y 12 mm y verticalmente entre 10 y 11 mm (Rodríguez y cols., 1982; Atchison, 1989). Tiene una morfología cóncavo-convexa y se caracteriza por un engrosamiento progresivo hacia la periferia teniendo un espesor de aproximadamente 0,5mm en el centro y llegando a alcanzar 1mm en la periferia (Bennett y Rabbetts, 1998).

Histológicamente se divide en cinco capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio hasta la aparición de una reciente publicación donde se describe una capa más, la capa de Dua que se sitúa por delante de la membrana de Descemet (Dua y cols., 2013).



**Figura 2.** Imagen que muestra las diferentes capas de la córnea y la situación de la córnea en el globo ocular. Tomada de: (Fernández y cols, 2008)

A continuación se describen cada una de las capas que componen la córnea:

### **Epitelio corneal**

El epitelio corneal es escamoso estratificado y no queratinizado caracterizado por una extrema uniformidad y constituyendo la primera barrera defensiva del globo ocular.

Tiene un espesor central de unas 50-56 micras ( $\mu\text{m}$ ) que se distribuye entre 5 y 7 capas de células epiteliales estratificadas en el centro y unas 8-10 capas en la periferia (Li y cols., 1997). Se renueva cada 7 días a partir de las mitosis de las células basales que a su vez derivan de las células madre limbares (Hanna y cols., 1961).

En las capas superficiales el epitelio es escamoso y tiene unas vellosidades que actúan para estabilizar la película lagrimal (PL), a medida que se avanza hacia el nivel intermedio las células son poligonales, llegando a ser cilíndricas en la base (Rodríguez y cols., 1982).

Entre sus funciones están la de mantener la transparencia y proteger frente a las agresiones externas a parte de la función refractiva que tiene. Posee una alta resistencia a la abrasión propia del parpadeo y a cuerpos extraños (Gipson, 1994).

### **Membrana de Bowman**

La membrana de Bowman está situada debajo del epitelio y está compuesta por una capa acelular, de aproximadamente unas 8-12  $\mu\text{m}$ . Está compuesta por fibras de colágeno dispuestas aleatoriamente (Hay, 1980, Komai y Ushiki, 1991) que según van siendo más profundas se van ordenando y aumentan de tamaño y longitud.

Es una capa que aparece solo en humanos y proporciona una función de refuerzo, resistente a la deformación y al paso de cuerpos y organismos extraños (Barraquer y cols., 2004). Esta membrana no tiene capacidad de regenerarse y si se lesiona se llega a formar otra capa similar pero sin llegar a alcanzar las características iniciales (Arffa y Grayson, 1999).

### **Estroma corneal**

El estroma es la capa que proporciona la mayor parte de la estructura de la córnea, alrededor del 90% (Gipson, 1994). Es transparente y está compuesta por tejido conectivo denso que está formado por colágeno, proteoglicanos que mantienen las uniones de las fibras de colágeno y queratocitos. Tiene una estructura en lamelas de tamaño parecido y paralelas a la superficie que se entrelazan entre si formando uniones (Moller-Pederson y cols., 1994). El colágeno es principalmente de tipo I. La red lamelar presenta diferencias regionales, entrecruzándose más densamente en el tercio anterior que en los dos tercios posteriores.

Los queratocitos son los encargados de la síntesis del colágeno y los proteoglicanos juegan un papel muy importante en la estabilidad de las lamelas y en la cicatrización (Komai y Tatsuo, 1991; Müller y cols., 1995).

### **Capa de Dua**

Es una capa que se sitúa delante de la membrana de Descemet. Al igual que el estroma está compuesta por colágeno tipo I principalmente. El descubrimiento de esta nueva capa puede tener un impacto considerable en la cirugía corneal posterior y en el entendimiento de la biomecánica corneal y la patología corneal posterior como los hydrops y distrofias pre-Descemet (Dua y cols., 2013).

### **Membrana de Descemet**

Es una lámina de unas 10-12  $\mu\text{m}$  de espesor, es acelular y está compuesta de colágeno. Se puede denominar como una verdadera membrana y se divide en una zona anterior menos uniforme y una posterior más homogénea. Su función es dar elasticidad por su capacidad de deformarse debido al alto contenido en colágeno. Es capaz de regenerarse y se desprende fácilmente del estroma (Johnson y cols., 1982, Arffa y Grayson, 1999).

### **Endotelio**

El endotelio es la capa más interna de la córnea formada por una única capa de células aplanadas y hexagonales con bordes bien delimitados (Figura 3).

La función del endotelio es regular la hidratación y nutrición de la córnea permitiendo el paso de nutrientes con el agua a través de unos espacios intercelulares (Watsky y cols., 1989).

El endotelio no presenta actividad mitótica y tiene una pérdida celular fisiológica a lo largo de los años de vida. Cuando existe una agresión o simplemente debido al paso del tiempo, las células van cambiando su densidad y su disposición debido a que cuando una célula muere su espacio es remplazado por las células adyacentes (Waring y cols., 1982). Ante esa pérdida lo que se produce es un polimegatismo (aumento de tamaño de las células) y un pleomorfismo (aumento en la variación de la forma) lo que indica un mayor compromiso funcional de las células endoteliales (Polse y cols., 1990; Barraquer y cols., 2004). En el nacimiento del ser humano se calcula que tenemos una densidad celular de unas 3500 células/mm pero el número va decreciendo

gradualmente con una tasa de decrecimiento de un 0,6% al año. Se ha demostrado que para mantener la transparencia corneal es necesario tener entre 700 y 1000 células/mm (Martínez de la Casa y cols., 2004), por debajo de ese número el riesgo de presentar un edema corneal es muy elevado.

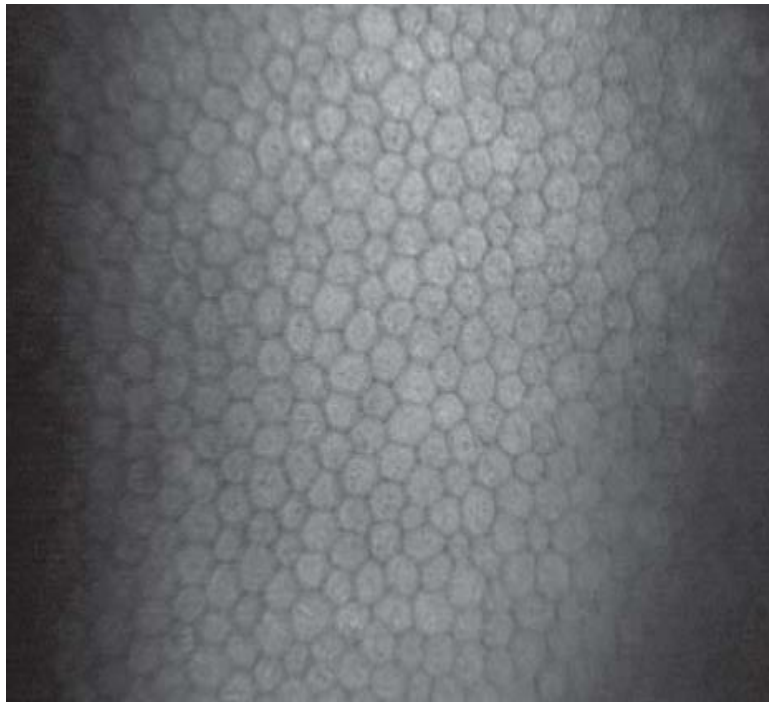


Figura 3. Imagen de un endotelio corneal donde se aprecia la hexagonalidad de sus células, imagen propia.

La córnea tiene unas características muy definidas siendo el tejido más densamente inervado del cuerpo humano (Müller y cols., 1997; Felipe y cols., 1999). Las fibras nerviosas sensoriales se extienden desde los nervios ciliares largos que derivan de la rama oftálmica del nervio trigémino (Müller y cols., 1997). La sensibilidad de la córnea es recogida por tres tipos diferentes de fibras nerviosas (Belmonte y cols., 2004): las fibras mecanosensoriales (aproximadamente el 20%) que son activadas por fuerzas mecánicas, las fibras nociceptivas polimodales (aproximadamente el 70%) que responden a una gran cantidad de estímulos, y las fibras frías (aproximadamente el 10%) termorreceptores que responden a una disminución de temperatura en la



superficie ocular (SO). La inervación corneal ayuda a la regeneración del epitelio y al mantenimiento de una córnea sana. La degeneración y la alteración de la inervación corneal afecta al mantenimiento y a la capacidad de regeneración del epitelio pudiendo provocar lo que se denomina queratitis neurotrófica (Müller y cols., 2003).

Para conseguir la transparencia, que es una de sus características más importantes, se tienen que dar ciertas cualidades como son la ausencia de vasos sanguíneos y linfáticos, la cantidad adecuada de proteoglicanos y la adecuada hidratación, por ello la nutrición de la córnea depende de la glucosa de difusión desde el humor acuoso y el oxígeno que se difunde a través de la PL. Además la córnea periférica se suministra con el oxígeno del limbo.

### **1.2. PELÍCULA LAGRIMAL**

Entre la córnea y el medio exterior se encuentra la PL, capa de extrema importancia ya que protege al ojo evitando la deshidratación de los epitelios corneal y conjuntival, posee factores antisépticos y arrastra los productos de desecho; a la vez que permite las funciones ópticas y de transmisión de la luz (Lambers, 1994).

La PL se compone principalmente de agua, y en su estructura tradicional propuesta por Wolff (Wolff, 1954) está constituida por tres capas diferentes, una capa de mucina sobre el epitelio, una capa acuosa que compone la mayoría de la PL y una capa de lípidos que evita la evaporación. Diversos estudios han cuestionado este modelo y ha sido propuesta una estructura acuosa/mucínica tipo gel que va decreciendo su intensidad hasta la capa lipídica (Dilly, 1994; Beuerman y cols., 2004). El gel mucososo está secretado por las glándulas lagrimales (principal y accesorias), el epitelio de la SO y las células caliciformes y está unido al glicocáliz mediante enlaces.

Hoy en día se sabe que la lágrima está compuesta por una mezcla de muchas moléculas (Figura 4) (Pflugfelder y cols., 2004) que vamos a pasar a describir a continuación:

Las lágrimas están compuestas principalmente por lípidos, proteínas, enzimas, metabolitos, electrolitos e iones de hidrógeno. Los lípidos están presentes en la superficie evitando la evaporación, se encuentran una gran cantidad de clases de lípidos principalmente ésteres de cera, hidrocarburos, triglicéridos y ésteres de colesterol. Las proteínas son las encargadas de defender el globo ocular de infecciones externas y se suelen dividir en dos grupos, el grupo A donde se encuentra la albúmina, IgG y transferrina entre otras y el grupo B sintetizadas por la glándula lagrimal como la lisozima, lactoferrina e IgA. Las proteínas que se encuentran en mayor concentración en la lágrima humana son la albúmina, globulina y lisozima. La albúmina lagrimal representa alrededor del 60% de las proteínas de la lágrima, la globulina un 24% y la lisozima con su gran capacidad de lisar bacterias representa un 18%. Las propiedades anticuerpo residen en las globulinas y han sido reconocidas diferentes clases: IgA, IgG, IgM, IgE, IgD, la inmunoglobulina A es la principal en las lágrimas. También encontramos en la PL normal una serie de metabolitos como son la glucosa, urea, aminoácidos y otros. Los electrolitos que predominan son el sodio y el potasio mientras que los iones negativos son el cloruro y el bicarbonato. Las enzimas presentes en la lágrima parecen proceder de la conjuntiva y entre las más presentes están la deshidrogenasa láctica y las enzimas lisosómicas.

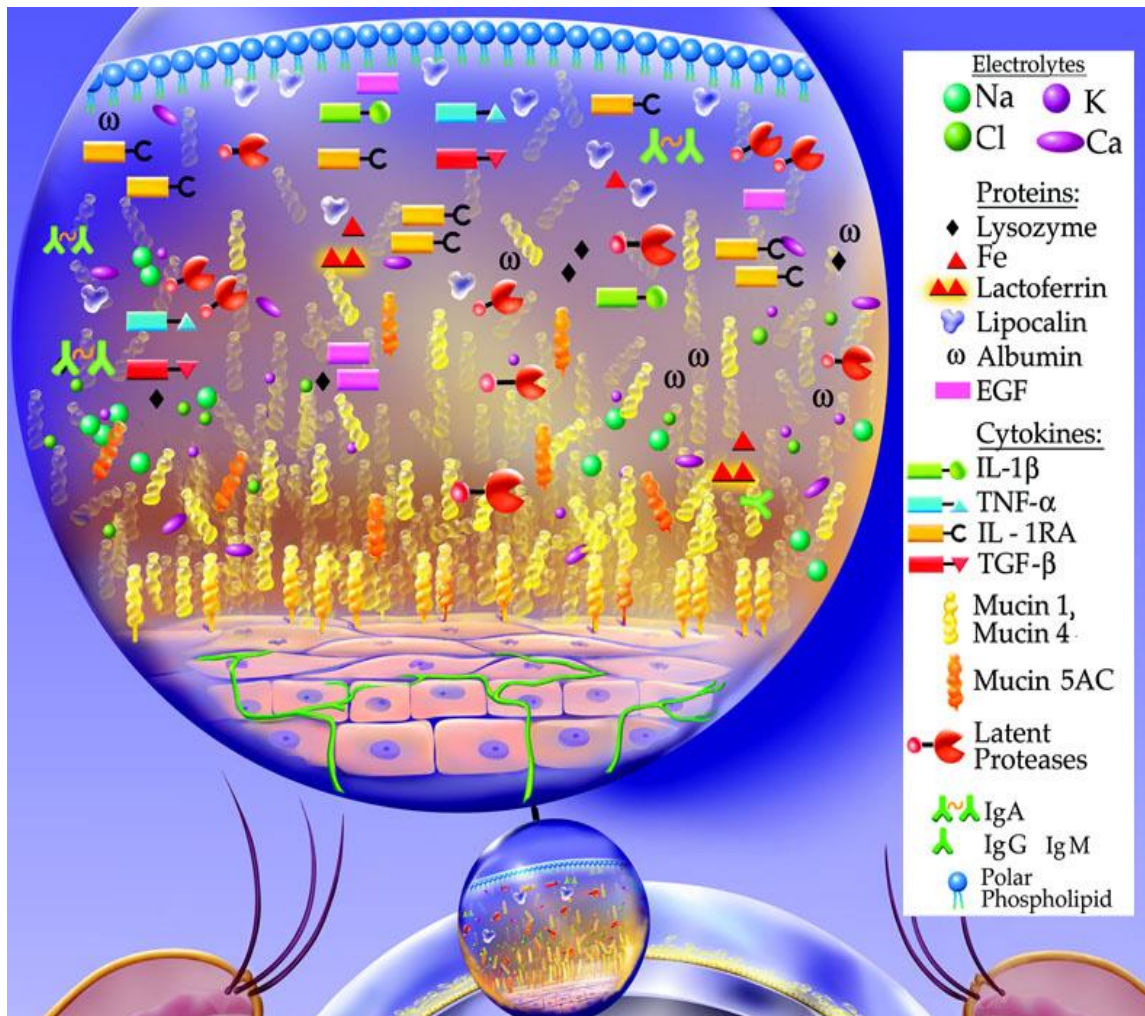


Figura 4. Imagen de la estructura de una lágrima normal y sus componentes. Tomada de Pflugfelder, SC; Beuerman RW; Stern, ME, eds. *Dry Eye and Ocular Surface Disorders*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc., 2004.

Entre las propiedades físicas de la lágrima cabe destacar el pH que se aproxima al del plasma sanguíneo (aproximadamente 7,4), y la presión osmótica que depende de la presencia de electrolitos y que luego explicaremos con más detenimiento.

### Dinámica de la PL

La dinámica de la PL consta de cuatro fases: producción evaporación, drenaje y absorción.

La producción de la lágrima es un proceso complejo controlado principalmente por la glándula lagrimal principal y las glándulas accesorias pero también por la SO, los párpados y los nervios sensitivos y motores, en definitiva por la unidad funcional

lagrimal que se describirá en profundidad más adelante (Stern y cols., 1998a; Stern y cols., 2004). La PL interacciona con el medio ambiente y por eso es susceptible de evaporarse y verse afectada por factores como la humedad, la temperatura o el aire (Borchman y cols., 2009). La evaporación se ha demostrado que podría ser uno de los mayores factores que contribuyen al adelgazamiento de la PL y por tanto de un incremento de la osmolaridad lagrimal y de la inestabilidad (King-Smith y cols., 2008). El drenaje de la lágrima se produce a través de los puntos lagrimales (Mishima y cols., 1966). La eliminación de la lágrima permite que esta se renueve y elimine toxinas, células inflamatorias y otros productos de desecho importantes (Tsubota, 1998). La eliminación se hace mediante el parpadeo a través del punto lagrimal inferior donde se elimina la gran mayoría de la PL (Murgatroyd y cols., 2004). La absorción ocurre a través de la córnea, la conjuntiva y el epitelio del conducto nasolagrimal este último acapara la mayor cantidad (Craig, 2002).

### **Osmolaridad lagrimal**

La osmolaridad es un indicador de la dinámica lagrimal que representa un valor del balance entre la producción, evaporación, drenaje y absorción (Tomlinson, 2005).

La osmolalidad está definida como el número total de partículas de soluto en un kilogramo de solución y la osmolaridad como el número de osmoles de partículas de soluto por litro de solución (Deardorff, 1980), ambas definiciones hacen referencia a la cantidad de partículas osmóticamente activas pero la definición de osmolaridad no es independiente a un cambio en el volumen debido a la temperatura. Sin embargo las cantidades de fluido en la PL son tan pequeñas comparadas con el resto de fluidos corporales que cuando se habla de osmolaridad/osmolalidad lagrimal, ambos conceptos son intercambiables.

Para evaluar la osmolaridad lagrimal las mediciones se han basado en determinar alguna de las propiedades coligativas de una solución tal como el punto de congelación, el punto de ebullición, la presión de vapor o la presión osmótica (Sweeney y Beuchat, 1993). Estas propiedades cambian de forma directamente proporcional a la concentración de soluto.

El punto de congelación es la propiedad coligativa que permite fácilmente y con gran precisión determinar la concentración de una solución, debido a esto los osmómetros que funcionan mediante punto de congelación, hasta hoy en día, se han considerado como el “gold standard”, por presentar una mejor repetibilidad (Mercier y cols., 1978). En el mercado actualmente existen varios osmómetros que utilizan esta propiedad.

La manera más rápida y precisa de medir el punto de congelación de una solución es sobreenfriándola varios grados por debajo de su punto de congelación. En dicho estado la solución es inestable y la agitación mecánica induce la cristalización. El calor de fusión liberado eleva la temperatura de la muestra a un valor de meseta en el cual hay un equilibrio entre las fases líquida y sólida. La temperatura a la cual se produce ese equilibrio es, por definición, el punto de congelación de la solución.

También se realizan medidas de la osmolaridad lagrimal mediante conductividad eléctrica de fluidos (Ogasawara y cols., 1996) basada en el principio de que el aumento de las concentraciones de soluto disueltas en una solución disminuye la impedancia eléctrica, y en este caso el instrumento mediría la transmisión eléctrica de la carga de la solución. El único instrumento disponible actualmente en el mercado que utiliza esta tecnología se basa en un micro chip que permite realizar medidas in vivo en la PL. El mismo instrumento realiza la recogida y el análisis sin tener que transferir la muestra (Sullivan y cols., 2005). El volumen requerido es solo de 50 nanolitros (nl) y proporciona un resultado de la osmolaridad instantáneo.

Fue en 1952 (Balik, 1952) cuando aparecieron los primeros datos que relacionaban al ojo seco con un incremento de la osmolaridad pero debido a que los métodos existentes, en ese tiempo, para su medida requerían grandes cantidades de lágrima y no eran fáciles de utilizar, no fue hasta la década de 1980 donde la asociación entre SOS y osmolaridad fue más aceptada (Gilbard y cols., 1978; Gilbard y Farris, 1979; Farris y cols., 1983; Gilbard y cols., 1984; Gilbard, 1985). Hoy en día desde la introducción de la osmolaridad lagrimal en la definición del síndrome de ojo seco (SOS), está ya comúnmente aceptado que el SOS va acompañado de un incremento de la osmolaridad lagrimal.

Las causas que producen ese aumento de osmolaridad fueron enumeradas por Gilbard hace años (Gilbard, 1985) entre las que encontramos: 1: la glándula lagrimal reduce la secreción y aumenta la salinidad, 2: la PL disminuye su volumen pero la evaporación se mantiene constante, 3: se reduce el intercambio lagrimal con la misma evaporación y 4: hay una alteración de la capa lipídica y la mucina que altera los solutos.

Los valores de normalidad en la osmolaridad lagrimal en humanos se encuentran entre 289 y 304 miliosmoles por litro (mOsm/L), Tomlinson realizó un meta-análisis de las publicaciones sobre osmolaridad lagrimal entre los años 1978 y 2004 (Tomlinson, 2006) encontrando un valor medio de  $302,2 \pm 9,7$  mOsm/L para ojos normales y de  $326,9 \pm 22,1$  mOsm/L para sujetos con SOS (Figura 5).

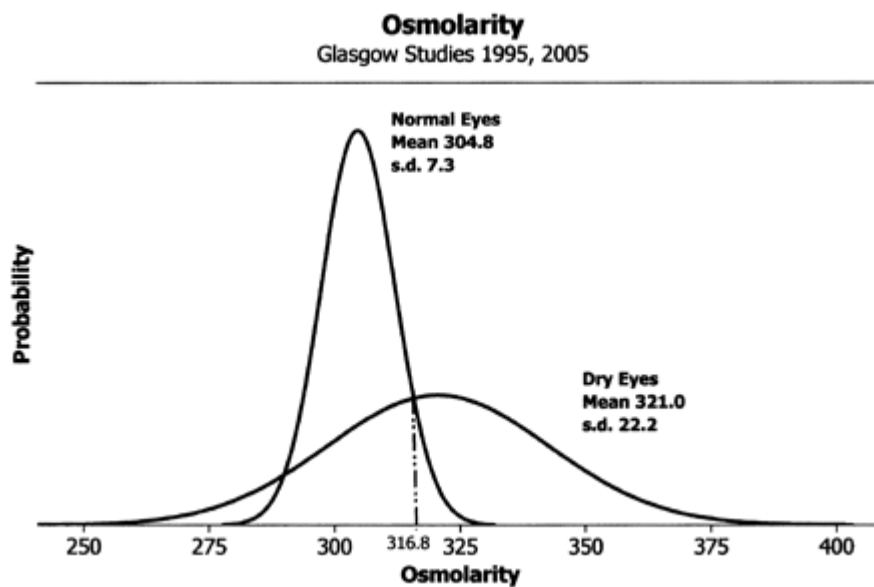


Figura 5. Representación gráfica de la distribución normal de la osmolaridad lagrimal en sujetos sanos y en paciente con SOS de resultados obtenidos en diferentes estudios entre 1978 y 2005.

De: Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:4309-15.

Se han publicado diversos estudios sobre los valores de corte para el diagnóstico del SOS. En 1978 Gilbard y cols. determinaron un valor de corte de 312 mmol/Kg con una sensibilidad de un 94,7% y una especificidad de 93,7% (Gilbard y cols., 1978), estos valores fueron confirmados en varios estudios (Lucca y cols., 1990; Farris, 1994; Mather y cols., 1996). Estudios más recientes han establecido un valor de corte de 308 mOsm/L con una sensibilidad para detectar ojos sanos de un 81,3%, un 73,2% para detectar ojos secos moderados y un 90,7% para detectar ojos secos severos; sin embargo si ese valor de corte se eleva hasta los 311 mOsm/L la sensibilidad se incrementa hasta llegar a valores de 92% para sujetos sanos, 64,4% para ojos secos moderados y un 89,3% para ojos secos severos. Numerosos estudios han demostrado la pobre correlación que existe entre los síntomas y los signos en los pacientes que refieren síntomas de SOS, como se ha descrito anteriormente. Hace años ya se demostró que la osmolaridad lagrimal parecía tener mejor capacidad diagnóstica y correlacionaba mejor con los síntomas, pero debido a las limitaciones que había en las técnicas de recogida y los grandes volúmenes de lágrima necesarios han hecho que la osmolaridad lagrimal haya sido un tema controvertido y siga siéndolo hoy en día (Gilbard y Farris, 1979; Amparo y cols., 2014a).

Las técnicas que aparecieron en los primeros años requerían tomar grandes volúmenes de lágrima estableciendo un largo contacto con el globo ocular, lo que precipitaba una estimulación lagrimal refleja y en pacientes afectados de SOS era muy difícil conseguir grandes cantidades de lágrima. A este problema se añadía que el equipamiento necesario para las medidas de la osmolaridad era caro, tenía un mantenimiento costoso y tenía que ser utilizado por personal entrenado con un gran consumo de tiempo (Nelson y Wright, 1986; Farris, 1994; Khanal y Millar, 2012).

Estos problemas se han ido solucionando con el tiempo y actualmente encontramos en el mercado varios dispositivos que miden la osmolaridad lagrimal. Existen dispositivos que funcionan mediante la medida del punto de congelación de la muestra, mediante presión de vapor, pese a tener peor reproducibilidad, y el nuevo dispositivo TearLab® que permite realizar la medida de la osmolaridad in-situ mediante impedancia eléctrica.

Desde que salió al mercado el nuevo dispositivo TearLab® se han publicado números estudios y las principales desventajas que parecen presentar son su reproducibilidad y repetibilidad. Un estudio publicado por Eperjesi (Eperjesi y cols., 2012) describe un coeficiente de reproducibilidad de 39 mOsm/L y un coeficiente de repetibilidad de 33 mOsm/L por lo que solo cambios mayores a estas cantidades podrían ser clasificados como clínicamente relevantes. Otro estudio publicado soporta estos resultados con un coeficiente de variación de 35 mOsm/L en un mismo individuo en medidas consecutivas (Khanal y Millar, 2012).

### **1.3. SÍNDROME DE OJO SECO**

#### **Definición**

El SOS es una patología muy predominante en todo el mundo siendo uno de los motivos principales de consulta tanto de oftalmología como de optometría (Lemp, 1998). La prevalencia se incrementa con la edad (Perry y Donnenfeld, 2004) y es más frecuente en mujeres (Schaumberg y cols., 2003) pero las diferencias en las definiciones y criterios de diagnóstico han hecho que se presente una gran variación en la prevalencia y la incidencia (Brewiit y Sistani, 2001).

El concepto de SOS es una cuestión que ha generado controversia a lo largo de los años. Ha sido denominado de diferentes formas tales como: queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis lagrimal, queratitis filamentosa, desorden lagrimal o sequedad ocular (Sjögren y Bloch, 1971; Tseng y Tsubota, 1997). Tras todas estas denominaciones, en 1995 el *National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trial in Dry Eyes* publicó una nueva definición entendiéndolo como “una alteración de la PL debida a una deficiencia de agua o a un exceso de evaporación que lesiona la SO interpalpebral y se asocia con síntomas de malestar” (Lemp, 1995).

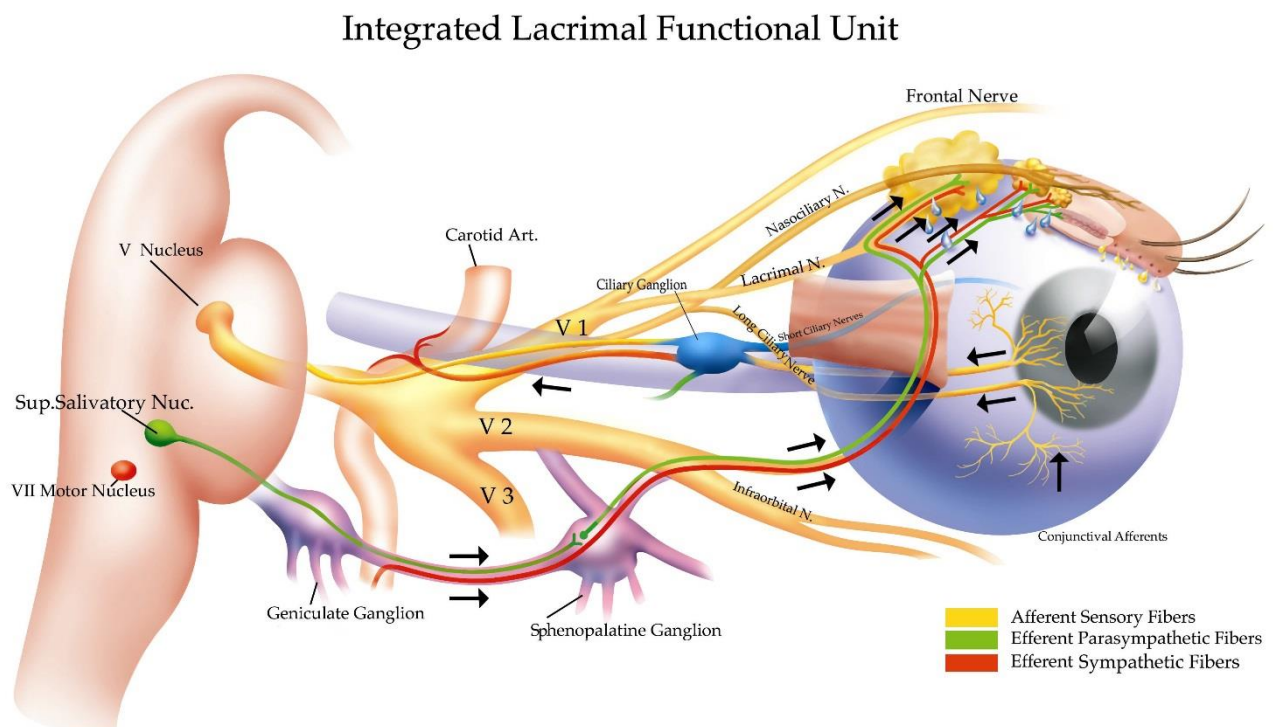
La inclusión de nuevos hallazgos en la etiología del SOS hizo que el concepto y su definición fueran revisados posteriormente, y en 2007 el *Internacional Dry Eye Workshop* (DEWS, 2007a) postuló una nueva definición donde se incluyen conceptos



como el papel que juega la osmolaridad lagrimal y la inflamación de la superficie y se empezó a considerar al ojo seco como una verdadera enfermedad. La definición postulada es la siguiente: “el SOS es una enfermedad multifactorial de la lágrima y la SO que produce síntomas de discomfort (Begley y cols., 2003; Adatia y cols., 2004; Vitale y cols., 2004), alteración de la visión (Rieger, 1992; Lui y Pflugfelder, 1999; Goto y cols., 2002a) e inestabilidad en la PL (Holly y Lemp, 1973; Bron, 2001; Goto y cols., 2003), con daño potencial en la SO. Acompañado de un incremento de la osmolaridad en la PL (Farris y cols., 1986; Gilbard, 1994; Murube, 2006; Tomlinson y cols., 2006) y una inflamación en la SO (Pflugfelder y cols, 1999; Tsubota y cols., 1999)”

La tendencia actual es a utilizar el concepto de enfermedad de ojo seco, SOS o queratoconjuntivitis seca como conceptos intercambiables (DEWS, 2007a).

A esto, se une el concepto de Unidad Funcional Lagrimal (Stern y cols., 1998a; Stern y cols., 1998b; Pflugfelder y cols., 2004), formada por todos los componentes de la SO, las glándulas lagrimales (principal y accesorias) y la inervación de interconexión entre ellas (ramas aferentes y eferentes), que presenta un concepto más completo del proceso de producción de la PL (Figura 6).



**Figura 6.** Unidad Funcional Lagrimal. Tomada de Pflugfelder, SC; Beuerman RW; Stern, ME, eds. *Dry Eye and Ocular Surface Disorders*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc., 2004.

Este sistema se puede ver alterado por factores externos (factores ambientales, infecciosos o traumatismo) pero también por factores internos (enfermedades inflamatorias, alteraciones en la dinámica palpebral y alteraciones asociadas a la inervación) (Stern y cols., 1998a). La alteración de cualquiera de los componentes de la Unidad Funcional Lagrimal puede desestabilizar la PL y llevar a la enfermedad que se expresa como SOS.

El sistema lagrimal tiende a recuperar su equilibrio mediante la activación de mediadores de defensa y tróficos (IgA, lisozima, factores de crecimiento, neurotransmisores) pero existen ocasiones donde el sistema se descompensa y se encuentran alteraciones electrolíticas, de osmolaridad y mediadores inflamatorios que pueden terminar desembocando en un SOS (Stern y cols., 1998b).

### **Clasificación del SOS**

Para poder clasificar el SOS es necesario hacer un diagnóstico exacto, y aunque no existe una clasificación definitiva, en 2007 (DEWS, 2007a) se publicó además de una nueva definición un sistema de clasificación que se divide en tres ramas, la primera rama lo clasifica según la etiopatogenia del SOS, dividiéndose en hiposecretor y evaporativo. La segunda parte de esa clasificación muestra como cualquier forma de SOS puede actuar agravando otras formas de patología creándose un círculo vicioso y por último se presenta una clasificación basada en la severidad del SOS.

### **Diagnóstico del SOS**

Los métodos de diagnóstico y seguimiento del SOS han supuesto y suponen hoy en día un desafío para los profesionales de la visión. La etiología multifactorial del SOS hace complicado su diagnóstico y a pesar de que hay numerosas pruebas de evaluación de la PL, no existe un “gold estándar”, la mayoría de tests usados carecen de adecuada reproducibilidad y los métodos de realización no suelen estar estandarizados. (DEWS, 2007b). Varios estudios demuestran la pobre correlación existente entre los síntomas y los signos del SOS (Begley y cols., 2003; Nichols KK y cols., 2004; Nichols, 2006).

Entre los métodos de diagnóstico más utilizados en la práctica clínica podemos encontrarnos con diferentes categorías basadas en el análisis de diferentes aspectos de la PL:

Evaluación de la sintomatología asociada al SOS: encontramos en este grupo numerosos cuestionarios, siendo los más comúnmente usados en la práctica los de *McMonnies* (McMonnies, 1986), *Ocular Surface Disease Index (OSDI)* (Schiffman y cols., 2000) y *Dry Eye Questionnaire* (Begley y cols., 2002). Se recomienda prestar especial atención a los síntomas que más molestan al paciente, anotar las condiciones ambientales y la hora del día cuando los síntomas son más severos.

Evaluación de la SO: la evaluación de la córnea y la conjuntiva es de gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes afectados de SOS. La excesiva inyección y tinción de la conjuntiva bulbar son signos característicos, así como la tinción corneal. La tinción se puede realizar mediante la *instilación de fluoresceína, verde de lisamina y rosa de bengala* (Van Bijsterveld, 1969) pero la fluoresceína es el colorante más comúnmente utilizado. La observación se lleva a cabo con la luz azul cobalto de la lámpara de hendidura pero si a eso se añade un filtro amarillo se pueden observar las tinciones con más facilidad.

Evaluación de la estabilidad lagrimal: el *estudio de la estabilidad de la PL (tiempo de ruptura lagrimal o T-BUT* -tear break up time en sus siglas en inglés-), consiste en la estimación del tiempo que tarda en romperse la PL mientras el paciente no parpadea (Norm, 1969). Esto se suele realizar de manera invasiva mediante la instilación de fluoresceína, sin embargo, la misma instilación produce una reducción de la estabilidad de la PL (Patel y cols., 1985; Mengher y cols., 1985) por lo que se recomienda realizar métodos no invasivos como *el NIBUT (T-BUT no invasivo)*, que consiste en observar el tiempo que tardan en distorsionarse las líneas de una retícula proyectada en la córnea desde el último parpadeo (Lemp y Hamill, 1973).

Evaluación del flujo lagrimal: dentro de este grupo de pruebas se incluyen las que evalúan el volumen y la secreción de la PL. Un test no invasivo y de fácil uso que mide el volumen lagrimal es la medida de la *altura del menisco lagrimal* del párpado inferior, su evaluación se puede llevar a cabo mediante una retícula calibrada o simplemente

con la equiparación de la luz regulable de la lámpara de hendidura (Santodomingo-Rubido y cols., 2006).

La evaluación de la secreción lagrimal puede llevarse a cabo mediante el *test de Schirmer* (Hanson y cols., 1975) o con el *hilo de rojo fenol*, un test menos invasivo (Patel y cols., 1998). Tras la inserción de la tira de papel en el test de Schirmer o del hilo en el caso del rojo fenol en el borde temporal del párpado inferior, se mide la longitud mojada por la lágrima en un determinado periodo de tiempo (5-10 minutos y 15 segundos (s) respectivamente).

Actualmente se están describiendo nuevos tests que parece que pueden servir como diagnóstico del SOS, o al menos, muestran una mayor correlación con los síntomas. Tests que evalúan la composición lagrimal como la osmolaridad o la concentración de lisozima o citoquinas (Balik, 1952; Lemp, 1995; Wei y cols., 2013), o tests que evalúan la eliminación lagrimal como el test de aclaramiento lagrimal (Afonso y cols., 1999). También se están utilizando nuevos instrumentos en el mercado como la tomografía de coherencia óptica para medir por ejemplo la altura del menisco lagrimal (Qui y cols., 2012).

### **1.4. CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL**

Como ya se ha descrito anteriormente, la córnea es la parte del sistema visual con más poder de refracción, con lo cual es lógico pensar que cambios en su curvatura tendrán consecuencias refractivas. La mayor parte de las técnicas de cirugía refractiva tienen por objetivo modificar la curvatura de la córnea para obtener el estado refractivo deseado.

En la córnea se pueden realizar varios tipos de procedimientos que pueden clasificarse en sustractivos, si se asocian a la eliminación de tejido, o aditivos. Los procedimientos

sustractivos van a ser el objeto de nuestros estudios por lo que a continuación se abordaran con más profundidad.

### **1.4.1. CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL CON ABLACIÓN CON LÁSER EXCIMER**

Fue el Dr. José Barraquer en 1949 el primero en introducir las técnicas de cirugía refractiva describiéndolo como “una modificación de la refracción del ojo por una intervención quirúrgica plástica de la córnea” (Barraquer, 1949). Posteriormente en 1976 apareció el primer láser excimer y fue en 1983 cuando Trokel y cols. vieron las habilidades de ese láser para su aplicación en el tejido corneal y modificar su poder de refracción. Fue en 1987 cuando se documentó el primer caso de cirugía miópica en humanos por McDonald (McDonald y cols., 1987). Posteriormente Munnerlyn y cols. en 1988 desarrollaron una fórmula matemática para calcular la profundidad de ablación y demás parámetros, la cual se ha ido desarrollando hasta estos días.

La cirugía refractiva sustractiva con láser excimer se puede dividir en lamelar, cuando se crea un colgajo corneal o en superficial cuando se actúa sobre la superficie.

#### **Cirugía refractiva corneal lamelar**

Dentro de este grupo está la técnica láser in-situ keratomileusis (LASIK) que debe su nombre a keratomileusis término que procede del griego y significa “tallado de la córnea” (Bores, 1994). Su concepto general consiste en crear un lentículo de tejido corneal que incluye el epitelio, la membrana de Bowman y parte del estroma anterior para posteriormente aplicar el láser en el estroma y reponer el lentículo. La cirugía LASIK se ha ido popularizando a lo largo de los años hasta llegar a ser la técnica más utilizada (Duffey y Leaming, 2011). Su introducción fue en 1990 (Argento y cols., 1997; Steinert y Bafna, 1998; Sutton y Kim, 2010) y sus indicaciones se han ido modificando con el tiempo gracias a los estudios clínicos, en las primeras décadas se utilizó para corregir altas miopías llegando hasta 15 D, hipermetropías de 6 D y astigmatismo mayor de 6 D (Rashad, 1999; Choi y Wilson, 2001; Sargar y cols., 2002), pero actualmente los límites están más reducidos y se considera que el lecho estromal

residual tiene que ser suficiente para garantizar la estabilidad corneal a largo plazo, proporcionando unos valores mínimos tras la ablación con láser entre 250 y 300  $\mu\text{m}$  (Miyata y cols., 2004).

La técnica quirúrgica también ha ido evolucionando con el tiempo y se han descrito varias técnicas, la técnica de Buratto (Buratto y Ferrari, 1997), la técnica de Pallikaris (Pallikaris y cols., 1990) y las nuevas técnicas para la obtención de lenticulos más finos inferiores a 100 micras (Dougherty, 2005; Cobo-Soriano y cols., 2005) denominadas LASIK sub-Bowman o sub-Bowman Keratomileusis (SBK).

La técnica consiste en crear un lentículo corneal para la posterior aplicación del láser excimer. Previamente se instila unas gotas de anestésico local y se desinfecta el ojo, se marca la córnea y se procede a crear el colgajo bien sea a través de un microqueratomo (Rashad 1999; Ismail 2002; Kanellopoulos y cols., 2005) o a través de un láser de femtosegundo (Holzer y cols., 2006; Patel y cols., 2007). Una vez creado el lentículo se mide el grosor del lecho corneal retirando el colgajo y se aplica el láser excímer. Una vez que el proceso de fotoablación ha terminado, se reposiciona el colgajo y se comprueba la correcta colocación. Posteriormente se aplica el tratamiento post-operatorio que consta de antibióticos y corticoides tópicos (Sutton y Kim, 2010).

A pesar de los excelentes resultados de seguridad (Varley y cols., 2004) la técnica no está exenta de posibles complicaciones sobre todo relacionadas con el colgajo corneal, y está más asociada a ectasias corneales en comparación con las técnicas de superficie (Sugar y cols., 2002; Farah y col., 1998). Entre las complicaciones se encuentran las producidas en la cirugía donde destacan los flaps incompletos, los flaps finos, los "buttonholes" o "agujeros ojales", los lentículos descentrados y los defectos epiteliales, también se pueden encontrar complicaciones derivadas de la ablación como las islas centrales o los descentramientos y las derivadas del propio lentículo post-operatoriamente, los restos en la interfase, las dislocaciones del lentículo, las estrías y los pliegues, se puede producir una queratitis lamelar difusa, un crecimiento epitelial o una queratitis post-LASIK que describiremos con más detenimiento posteriormente.

Esta técnica está contraindicada absolutamente en aquellos casos que presente una paquimetría baja, una anomalía topográfica, una refracción inestable, patología ocular, respuestas cicatriciales desmesuradas y alteraciones del tejido conectivo. También existen contraindicaciones relativas como los herpes simple o Zoster, SOS, úlceras corneales recurrentes y/o atopia (De Rojas y cols., 2006; Sutton y Kim, 2010).

### **Cirugía refractiva corneal de superficie**

Las ablaciones de superficie han ido evolucionando a lo largo de los años desde que la FDA aprobó en 1995 la primera técnica. Esta primera técnica de superficie fue la queratectomía fotorefractiva o "*photorefractive keratectomy*" (PRK).

Fue en 2003 cuando apareció el término "ablación de superficie avanzadas" (ASA), término que incluye los avances en las ablaciones de superficie desde los primeros días (Trattler, 2008) y que hoy en día incluye varias técnicas como la queratectomía fotorrefractiva (PRK), el laser epithelial keratomileusis (LASEK), el epithelial laser in-situ keratomileusis (epi-LASIK) y el más reciente epitelial laser keratomileusis (epi-LASEK) que luego se describirán en profundidad. Todas las técnicas se caracterizan por la retirada del epitelio corneal, según cada técnica se utiliza una metodología, la ablación de las estructuras situadas debajo (membrana de Bowman y el estroma) y la recolocación o eliminación del epitelio retirado. Para el control del dolor producido por una cirugía de superficie se coloca habitualmente una lente de contacto (LC) durante unos días.

Las indicaciones de la cirugía de superficie son habituales para córneas finas o planas, personas que realicen deportes de contacto, historia de erosión corneal recidivante o distrofias de la membrana basal (Vinciguerra y cols., 2002; De Benito-Llopis y cols., 2007). También se considera una opción en pacientes con complicaciones en la cirugía LASIK (Salz, 2003; Weisenthal y cols., 2003).

Las contraindicaciones serían las mismas que para LASIK con la salvedad de las corneas finas y las formas frustres y estables de ectasia corneal donde existe evidencia

científica de mantenerse estable tras varios años de seguimiento (Alpins y Stamatelatos, 2007).

Entre las complicaciones más frecuentes de estas técnicas encontramos el “haze”, retraso de epitelización, aparición de infiltrados estériles corneales, queratitis infecciosas, descentrados e islas centrales (Taneri y cols., 2011)

Englobadas dentro del término ASA se encuentran varias técnicas con pequeñas variaciones en el procedimiento quirúrgico. La selección de una técnica u otra depende de las preferencias del cirujano ya que no se han encontrado diferencias significativas en términos de agudeza visual (AV), refracción residual, opacidad corneal o dolor postoperatorio (O’ Doherty y cols., 2007; Hondur y cols., 2008; Teus y cols., 2008) ni tampoco se han encontrado diferencias rotundas en los resultados en función de reposicionar o no el epitelio (Kalyvianaki y cols., 2008; Taneri y cols., 2011).

Las técnicas englobadas serían:

### Queratectomía Fotorrefractiva (PRK)

Se desarrolló en la última década de 1980 como la primera técnica de corrección con láser por lo que es la técnica más antigua y más estudiada (Abad y cols., 1997; Seiler y cols., 1988). En sus inicios se retiraba el epitelio mecánicamente de la superficie y luego se aplicaba el láser. Actualmente la retirada del epitelio no se suele hacer mecánicamente (Pallikaris y cols., 2004), sino que se aplica un alcohol diluido que se mantiene en contacto durante unos segundos, que separa las adhesiones del epitelio al estroma, ese epitelio es removido de la zona de ablación y posteriormente se aplica el tratamiento láser.

### Laser Epithelial Keratomileusis (LASEK)

Es un procedimiento que combina elementos del LASIK y la PRK. El primer procedimiento LASEK fue realizado en 1996 (Azar y cols., 2001) y fue posteriormente Camellin (Camellin, 2003) quien popularizó el procedimiento denominándolo LASEK. Consiste en quitar la unión del epitelio con una solución de alcohol diluido que se coloca en un recipiente de unos 8-9mm de diámetro sobre la SO. Dejándolo actuar



unos segundos destruye las adhesiones del epitelio haciendo fácil su retirada de la zona de tratamiento, una vez realizado el tratamiento láser, el epitelio se vuelve a reponer en su sitio original como si fuera el flap del LASIK (O'Keefe y Kirwan, 2010). Esta técnica parece ofrecer una recuperación más rápida comparada con PRK (Gamaly y cols., 2007).

### Epithelial laser in-situ keratomileusis (epi-LASIK) o epitelial laser keratomileusis (epi-LASEK)

Son otras variantes dentro de las técnicas de cirugía de superficie, en el epi-LASIK, técnica descrita por Pallikaris en 2003 (Pallikaris y cols., 2003), previo al tratamiento laser se retira el epitelio con un epiqueratomo evitando el uso de alcohol que es potencialmente tóxico. En la segunda variante y última técnica descrita, epi-LASEK (Camellin, 2008) sí se utiliza el alcohol previo al pase del epiqueratomo.

Han sido numerosos los estudios publicados con las diferencias entre LASEK, PRK y epi-LASIK pero los posibles beneficios del LASEK y epi-LASIK sobre PRK parecen estar compensados por factores que hacen que el resultado final sea el mismo y ninguna de las técnicas haya demostrado una eficacia superior sobre otras (Buzzonetti y cols., 2004; Chung y cols., 2006; Pirouzian y cols., 2004; Cui y cols., 2008; Ghanem y cols., 2008; Teus y cols., 2008; Dawson y cols., 2008). Varios estudios han aleatorizado los ojos y han realizado en un ojo LASEK y en el otro PRK, encontrando pequeñas diferencias iniciales en el dolor post-operatorio (Lee y cols., 2001) o pequeñas diferencias en la cicatrización inicial (Ghanem y cols., 2008a; Ghanem y cols., 2008b), pero los resultados a largo plazo son equivalentes (Hashemi y cols., 2004).

### Cirugía de superficie vs LASIK

Como se ha descrito anteriormente cada técnica de cirugía corneal tiene sus propias características. Numerosos estudios a lo largo de estos años han evaluado las diferencias entre las técnicas de superficie y LASIK (Ambrosio y Wilson, 2003; Pallikaris

y cols., 2005; Matsumoto y Chu, 2006; Teus y cols., 2007; De Benito-Llopis y cols., 2007).

Cabe destacar entre las ventajas de LASIK frente ASA: la rápida recuperación visual post-operatoria a las pocas horas de la intervención (Sugar y cols., 2002; Varley y cols., 2004), el mínimo dolor asociado debido a que el colgajo corneal contiene las terminaciones nerviosas del epitelio, una menor probabilidad de producir opacidad corneal (Kim y cols., 2004) debido a la conservación del epitelio y la membrana de Bowman (Sugar y cols., 2002; Wu, 2002; Ambrosio y Wilson, 2003; Varley y cols., 2004) y un menor riesgo de infección.

Las ventajas de ASA frente a LASIK son: la ausencia de complicaciones relacionadas con el lentículo, y la no creación de aberraciones producidas por el flap (Buzzonetti y cols., 2004; Chung y cols., 2006), el menor riesgo de ectasia iatrogénica en córneas finas o irregulares (Kymionis y cols., 2007), la ausencia de la creación de un espacio virtual como es la interfase que puede acarrear problemas a personas que practican deportes de contacto (Tetz y cols., 2007) y la facilidad en la cirugía en pacientes con aperturas palpebrales pequeñas (Schallhorn y cols., 2006) y altas o bajas queratometrías (Wilson, 1998; Knorz, 2002).

### **1.5. SOS Y CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL CON LÁSER EXCIMER**

La cirugía refractiva corneal con láser excimer en cualquiera de las modalidades descritas anteriormente puede inducir o hacer sintomático un SOS tras la cirugía. Los individuos intervenidos de cirugía refractiva están reconocidos como “en riesgo” para desarrollar un SOS tras la cirugía estando incluidos en una de las clasificaciones generales definidas en el DEWS (DEWS, 2007a).

El conocimiento a lo largo de los años de los procedimientos de cirugía refractiva ha hecho que las complicaciones se hayan ido reduciendo pero no así las complicaciones asociadas al ojo seco.

Estimar la incidencia del SOS tras la cirugía es difícil ya que no existen criterios estandarizados y los signos y síntomas son variables a medida que va pasando el tiempo. La incidencia se ha estimado entre un 5% y un 52% pero esta condición es transitoria, parece ser mayor en el periodo más inmediato a la cirugía y se suele resolver entre los 6 y los 9 meses tras la cirugía (Shoja y Besharati, 2007), lo que sí que está claro es que es la complicación más común tras cirugía y que reduce la satisfacción del paciente.

Los problemas de SOS tras la cirugía pueden afectar a la calidad de la visión ya que afecta la función óptica de la lágrima, y los pacientes ven disminuida su calidad de visión por un incremento de las aberraciones ópticas (Montes-Mico y Alió, 2005) y otros factores que degradan la calidad de la imagen retiniana como la dispersión de la luz, la alteración de la transparencia y la reflexión.

Los mecanismos que lo producen no están del todo resueltos pero parece ser una combinación de varios factores, entre ellos los siguientes: 1) el descenso de la producción de lagrime debido a la ruptura del arco aferente de secreción lagrimal que se produce tras la cirugía (Heigle y Plugfelder, 1996), 2) el incremento de la evaporación, la cirugía influye también sobre la frecuencia de parpadeo y altera la capa lipídica lo que hace que se incremente la evaporación (Nakamori y cols., 1997), 3) la inflamación post-cirugía, se producen citoquinas que están implicadas en el daño a la superficie (Alió and Javaloy, 2013), 4) la toxicidad que produce el tratamiento post-operatorio y 5) el cambio que se produce en la curvatura corneal hace que se produzca una distribución anormal de la PL (Ang y cols., 2001).

Algunos estudios a lo largo de los años han analizado la afectación del SOS post-cirugía comparando el LASIK y la cirugía de superficie (Lee y cols., 2000; Ang y cols., 2001; Dooley y cols., 2012; Murakami y Manche, 2012) concluyendo la gran mayoría que la cirugía de superficie causa menos efectos y estos son menos severos en los síntomas de SOS, en la alteración de la función lagrimal y la SO, para las mismas ablaciones.

### **1.6. USUARIOS DE LENTES DE CONTACTO**

Las razones para que una persona decida operarse de cirugía refractiva pueden ser muy variadas pero hay un grupo que merece una especial atención y es el grupo cuya motivación es la intolerancia a LC o esos pacientes que sin llegar a tener intolerancia clara a sus LC empiezan a tener molestias y disminuyen sus horas de porte. Esos pacientes tienen que ser bien explorados previo a la cirugía para descartar un SOS (Toda y cols., 1996).

Albietz y cols. describieron en un estudio que un 38% de los pacientes usuarios de LC que iban a ser intervenidos de LASIK miópico tenían síntomas de SOS previo a la cirugía (Albietz y cols., 2002). En otro estudio se observó que el 48% de los pacientes que iban a ser intervenidos de cirugía de superficie tenían intolerancia a sus LC debido a los síntomas de ojo seco (Corbett y cols., 1996).

El uso previo de LC sin un descanso razonable puede reducir la predictibilidad de la cirugía por un moldeo corneal, por una alteración de las proteínas de la lágrima, por una alteración de la superficie, de la paquimetría o de la sensibilidad corneal (Thakur y Willcox, 2000; Battat y cols., 2001). La evidencia científica nos dice que hay que cesar el uso de LC hasta que los parámetros de la superficie corneal estén dentro de los límites normales.

## ***2. JUSTIFICACIÓN.***

---

El SOS es la complicación post-operatoria más frecuente que se produce en algunas ocasiones tras la realización de una cirugía refractiva corneal. Los pacientes refieren síntomas de discomfort, irritación y picor, síntomas muy similares a los que refieren los pacientes diagnosticados de SOS. La gran mayoría de las veces cuando se presentan estos síntomas tras la cirugía, suelen ir acompañados de unos resultados anormales en los test diagnósticos del SOS.

Ante el crecimiento que ha experimentado la cirugía refractiva corneal en los últimos años nos puede surgir una pregunta, ¿Estaremos creando una nueva población afectada de SOS post-cirugía?

Hoy en día se sabe que la cirugía va a verse afectada por problemas en la SO y que la cirugía puede producir problemas en la SO. Por estas razones lo principal y requisito básico antes de realizar la cirugía, para minimizar las secuelas, es tener una SO normal con una buena calidad óptica. Con un buen estudio de la superficie previo a la cirugía se empieza a evitar el SOS y el efecto negativo que se puede llegar a producir en la SO.

Los problemas de sequedad tras la cirugía tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes debido a la irritación y el dolor que producen (Nichols, 2006) y hacen que las tareas diarias como leer, el uso de ordenador o conducir sea más difícil llevarlas a cabo (Miljanovic y cols., 2007). Estos efectos han demostrado que pueden llegar a causar ansiedad y depresión (Li y cols., 2007).

El problema con el que nos encontramos es la dificultad en el diagnóstico del SOS debido a la pobre correlación que existe entre los tests diagnósticos y los síntomas (Nichols y cols., 2003; Begley y cols., 2003; Nichols y cols., 2004). Cada una de las pruebas ofrece una información diferente de la SO y a día de hoy no existe todavía un “gold standard” sino que se sigue utilizando una batería de pruebas.

La osmolaridad lagrimal considerada desde hace años como una de las mayores causas del ojo seco, se ha propuesto como nuevo test diagnóstico. Debido a los avances

producidos en la definición del SOS y en la instrumentación de medida de la osmolaridad, se propuso como objetivo de este trabajo analizar el comportamiento de la SO tras un efecto adverso como podía ser una cirugía refractiva corneal mediante dos técnicas diferentes, y estudiar su evolución y a su vez investigar el papel de varios tests diagnósticos en el SOS inducido por cirugía refractiva corneal.

## ***3. HIPÓTESIS***

---



La hipótesis principal de este estudio es que los cambios en la osmolaridad lagrimal y en otros tests diagnósticos del SOS difieren según la técnica de cirugía refractiva corneal utilizada.

## ***4. OBJETIVOS.***

---

#### **4.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

- Comparar el efecto en la superficie ocular de dos técnicas de cirugía refractiva durante 6 meses de seguimiento.

#### **4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Determinar los valores de osmolaridad lagrimal y de varios tests diagnósticos de la SO: sintomatología, hiperemia bulbar, T-BUT, tinción corneal y test de Schirmer en sujetos sometidos a cirugía refractiva corneal mediante las técnicas de LASIK y de ASA. Estos valores se determinarán previos a la cirugía, al mes, a los tres meses y a los seis meses post cirugía.
- Determinar la variación de la osmolaridad lagrimal y los tests diagnósticos de SO durante los 6 meses de seguimiento con las dos técnicas quirúrgicas indicadas.
- Determinar si existe alguna diferencia en los tiempos analizados entre las dos técnicas quirúrgicas en la osmolaridad lagrimal o el resto de tests diagnósticos de la SO.
- Analizar si existen diferencias entre aquellos sujetos que habían usado LC previamente a la cirugía y los no usuarios en osmolaridad lagrimal y los distintos tests diagnósticos de SO.
- Analizar si existen correlaciones entre los valores de osmolaridad lagrimal previos a la cirugía y el resto de tests diagnósticos de SO.

## ***5. MATERIAL Y MÉTODOS***

---

### **5.1. TIPO DE ESTUDIO**

El estudio clínico que ha dado lugar a esta tesis doctoral ha sido un estudio prospectivo, paralelo y comparativo con dos grupos de estudio y un seguimiento a 6 meses. Todos los protocolos fueron previamente aprobados por la comisión de Investigación del IOBA, Universidad de Valladolid, y por el comité ético de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid. El estudio ha seguido los principios de la declaración de Helsinki y la ley de protección de datos vigente en España.

### **5.2. MUESTRA**

Se incluyeron 100 pacientes de los cuales 50 fueron reclutados en la unidad clínica de superficie ocular y cirugía del segmento anterior del IOBA, e intervenidos con una técnica quirúrgica de superficie avanzada (ASA) (que se describe a continuación) siempre por el mismo cirujano (MJM); los otros 50 pacientes fueron reclutados en la unidad de cirugía refractiva de la Clínica Baviera de Valladolid e intervenidos con una técnica LASIK con lenticulo fino realizada siempre por el mismo cirujano (JL). De cada paciente se incluyó solamente un ojo seleccionado aleatoriamente según una tabla de aleatorización. La evaluación de la SO siempre fue realizada por el mismo evaluador en ambos centros (NG). Todos los pacientes fueron informados previamente del estudio en el que iban a participar y firmaron el consentimiento informado (Anexo I).

### **5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

#### **Criterios de inclusión**

- Sujetos sanos con edades comprendidas entre los 18 y 40 años.
- Que entiendan y firmen el consentimiento informado (Anexo I).
- Candidatos a cirugía refractiva con láser excimer según los siguientes criterios:

- Refracción estable en el último año (no sufrir cambios de graduación mayores a 0,5 D)
- Refracción subjetiva en equivalente esférico comprendida entre -1,00 y -8,50 D y astigmatismo subjetivo menor de -2,00 D.
- Que presenten paquimetrías ultrasónicas mayores a 500  $\mu\text{m}$ .
- Que no presenten ninguna irregularidad o asimetría en la topografía corneal que contraindique la realización de cirugía refractiva corneal.
- Que no hayan sido sometidos a cirugía de segmento anterior realizada en los seis meses anteriores al estudio.

### **Criterios de exclusión**

- Enfermedades sistémicas que pudieran afectar a la superficie corneal.
- Uso de medicación tópica ocular y/o sistémica de forma continuada que afecte a la SO desde tres meses antes del estudio (excepto lágrimas artificiales).
- Cualquier patología de la SO que impida la aplicación de técnicas de cirugía refractiva corneal.
- Que no presenten blefaritis o alteraciones palpebrales que puedan afectar a la PL.
- Historia de traumatismo ocular.
- Uso previo de LC rígidas.
- Embarazo.

#### **5.4. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se planteó este estudio sobre osmolaridad lagrimal y otros tests diagnósticos del SOS como un estudio prospectivo en diferentes partes:

- Primera parte: se analizó la osmolaridad lagrimal mediante un osmómetro por determinación del punto de congelación (Fiske® 210) y otro mediante electrodos (TearLab®) y los siguientes tests diagnósticos del SOS: test de OSDI, hiperemia conjuntival bulbar, T-BUT, tinción corneal con fluoresceína y test de Schirmer con anestesia, en pacientes sometidos a técnica de cirugía refractiva corneal ASA.
- Segunda parte: se analizó la osmolaridad lagrimal mediante un osmómetro por determinación del punto de congelación (Fiske® 210) y los siguientes tests diagnósticos del SOS: test de OSDI, hiperemia conjuntival bulbar, T-BUT, tinción corneal con fluoresceína y test de Schirmer con anestesia, en pacientes sometidos a técnica de cirugía refractiva corneal LASIK.

A todos los sujetos incluidos en el estudio se les realizó un mínimo de 5 visitas detalladas a continuación:

##### **Visita de Inclusión**

En esta visita a todos los pacientes se les realizó la anamnesis y una exploración oftalmológica completa.

##### **Anamnesis:**

Se recogieron los datos de filiación del paciente como la edad, criterio de inclusión en el estudio e importante por ser contraindicación para cirugía refractiva en pacientes menores de 18 años y el sexo.

Se recogieron los antecedentes personales oftalmológicos:

- Tipo de corrección: los pacientes fueron interrogados sobre el uso de gafas y/o LC. Si eran usuarios de LC se interrogó sobre el tipo de lentilla, las horas de porte, los años de uso, la tolerancia y el tiempo transcurrido sin llevar dicha LC previo a esa consulta.
- Estabilidad en el defecto refractivo: todos los pacientes fueron preguntados sobre la fecha del último cambio en su corrección, siendo excluidos aquellos con una variación reciente en su graduación (período inferior a un año).
- Sintomatología escotópica: se preguntó al paciente sobre la dificultad en la visión nocturna y la existencia de halos y deslumbramientos en condiciones de baja iluminación.
- Tratamiento ocular previo: se interrogó al paciente sobre la presencia de patología a nivel ocular, así como tratamientos oftalmológicos previos.

Se recogieron los antecedentes personales de salud general:

- Enfermedades sistémicas: el paciente fue interrogado sobre la existencia de alguna enfermedad general que pudiese contraindicar tanto la cirugía como la inclusión en el estudio.
- Medicación: se registró cualquier tipo de medicación excluyendo a aquellos pacientes que siguiesen medicación que pudiese afectar a la SO.
- Alergias: fueron registradas las alergias del paciente en el caso de existir.
- Se interrogó a las pacientes si conocían estar embarazadas.
- Por último se anotaron las cirugías generales practicadas al paciente.

Se recogieron los antecedentes familiares oftalmológicos haciendo hincapié en las enfermedades con una mayor prevalencia hoy en día y las posibles cirugías oculares.

Exploración oftalmológica:

1. Agudeza Visual (AV): a todos los pacientes se les midió la AV lejana a seis metros. Se realizó con cada ojo por separado, primero sin corrección, luego con su corrección óptica y posteriormente refraccionando al paciente.
2. Topografía corneal: el topógrafo utilizado en todos los pacientes fue el Orbscan II, versión 3.12 (Laboratorios Technolas Perfect Vision, Munich, Germany). El



topógrafo describe el mapa corneal después de escanear el polo anterior con un haz de luz. El dato más característico es que permite obtener un mapa topográfico corneal por elevación, pudiendo así además, calcular la morfología de la cara posterior de la córnea, el mapa paquimétrico, el queratométrico, la distancia blanco-blanco (diámetro corneal) y el ángulo kappa entre otros parámetros. En los pacientes que iban a ser intervenidos con técnica ASA también se les realizó una topografía de reflexión (Topolyser Vario Allegro, Laboratorios Alcon, Fort Worth, Texas, EE.UU).

3. Tonometría de no-contacto (CT 80, tonómetro de aire, Topcon Cooperation, Tokio, Japón).
4. Refracción sin ciclopléjico: se realizó un auto-refractometro (KR 8800, Topcon Cooperation, Tokio, Japón) y posteriormente se refraccionó al paciente tratando de ajustar al máximo la esfera y el cilindro manifiestos con balance monocular y binocular.
5. Se realizó la exploración del segmento anterior a través de biomicroscopía con lámpara de hendidura modelo TOPCON SL-8 (Topcon Cooperation, Tokio, Japón). Se analizó la transparencia corneal, la existencia de leucomas u otros defectos, se analizó la SO, las pupilas y el estado del cristalino y otros hallazgos significativos.
6. Se exploró la motilidad ocular tanto extrínseca como intrínseca. Se realizó un cover test con corrección y sin corrección tanto en visión lejana como próxima y se estudiaron las versiones y ducciones.
7. Refracción bajo cicloplejía: se comprobó la refracción definitiva en condiciones de cicloplejía, tras la instilación de tres gotas de ciclopentolato al 0.5 % (Alcon Cusí, Barcelona, España) cada 10 minutos y con una espera de 45 minutos tras la última gota.

8. Paquimetría corneal de contacto con el paquímetro Ocuscan RXP (Laboratorios Alcon, Fort Worth, Texas, EE.UU).

9. Se realizó la exploración del fondo de ojo bajo dilatación pupilar.

En caso de que el paciente fuese candidato para realizarse la cirugía refractiva y cumpliera los criterios de inclusión y exclusión del estudio, se le informó verbalmente de las características del estudio y si el paciente aceptó a formar parte se firmó el consentimiento informado y se le realizaron las siguientes pruebas en la visita previa a la cirugía, al mes de la cirugía, a los tres meses y a los seis meses posteriores a la cirugía (Anexo II).

### **Visita previa a la cirugía (Visita 0)**

Los tests se realizaron siempre en el mismo orden:

- Primero se realizó el cuestionario de sintomatología ocular.
- Se midió la osmolaridad con el osmómetro TearLab® (en pacientes intervenidos con cirugía ASA).
- Transcurridos cinco minutos se recogió una muestra de lágrima para su posterior análisis con el osmómetro Fiske®.
- Se evaluó la hiperemia conjuntival.
- Se instilo la fluoresceína para la medición del T-BUT y la evaluación de la tinción corneal.
- Por último se realizó el test de Schirmer con anestesia.

### **Visita de la cirugía**

Se realizó la cirugía al paciente según la técnica prevista que se describirá posteriormente. Entre la visita 0 y la cirugía transcurrieron un mínimo de un día y un máximo de cinco días.

**Visita 1 (al mes de la cirugía)**

Se realizó valoración post-quirúrgica tras el primer mes, realizando las mismas pruebas que se realizaron en la visita 0.

**Visita 2 (a los tres meses de la cirugía)**

Se realizó valoración post-quirúrgica a los tres meses de la cirugía, realizando las mismas pruebas que se realizaron en la visita 0.

**Visita 3 (a los seis meses de la cirugía)**

Se realizó valoración post-quirúrgica a los seis meses de la cirugía, realizando las mismas pruebas que se realizaron en la visita 0.

**5.5. DESCRIPCIÓN DE LOS TESTS**

**Cuestionario “Ocular Surface Disease Index”: OSDI**

Los pacientes completaron la versión española homologada del cuestionario OSDI (Anexo III). El propósito de este test es evaluar la presencia o ausencia de síntomas de ojo seco y la incomodidad ocular que ha tenido el paciente.

El cuestionario (Schiffman y cols., 2000; Walt, 2004) consta de un total de 12 preguntas divididas en tres bloques: el primer bloque de cinco preguntas se refiere a la sintomatología, el segundo bloque de cuatro preguntas analiza las limitaciones debidas a la sintomatología para realizar ciertas actividades de la vida diaria, y el tercer bloque de tres preguntas referentes a la presencia de incomodidad en diferentes situaciones. El sujeto puede valorar cada una de las preguntas en una escala de 4 puntos y posteriormente se calcula el índice OSDI sumando las puntuaciones obtenidas en cada uno de los bloques y aplicando la fórmula proporcionada para el cálculo:

OSDI=  $D \times 25 / E$ , donde:

D= la suma de las puntuaciones de todas las preguntas contestadas

E= número total de preguntas contestadas (no se incluyen las contestadas como “no procede”).

El índice es evaluado en una escala de 0 a 100 donde la mayor puntuación representa una mayor discapacidad.

PUNTUACIÓN	CLASIFICACIÓN
OSDI	
0-12 puntos	Normal
13-22 puntos	SOS leve
23-32 puntos	SOS moderado
33-100 puntos	SOS severo

Tabla 1. Clasificación del grado de SOS según la puntuación obtenida del test OSDI (Schiffman y cols., 2000).

El examinador explicó al paciente tanto el cuestionario como las posibles respuestas y se pidió que respondiera de manera verbal a cada una de las preguntas.

### **Osmolaridad lagrimal**

La osmolaridad lagrimal fue evaluada mediante dos métodos de medida. La secuencia de medida fue siempre la misma permitiendo al paciente parpadear durante la recogida de lágrima.

El primero de ellos fue mediante el sistema de diagnóstico que funciona a través de nano-tecnología de conductividad eléctrica TearLab® (TearLab Osmolarity System, San Diego, CA, EE.UU) (Figura 7).



Figura 7. Osmómetro TearLab® que funciona mediante conductividad eléctrica, imagen propia.

Este osmómetro permite el análisis de la osmolaridad a través de una muestra de 50 nl que se recoge directamente de la PL.

Antes de realizar ninguna medición se comprobó la calibración del instrumento siguiendo las instrucciones del fabricante.

Todas las muestras de lágrima se recogieron con el lápiz del que consta el instrumento, del canto externo del ojo haciendo mirar al paciente hacia arriba con extremo cuidado de no tocar la conjuntiva y producir una secreción refleja (Figura 8). Este aparato tiene en el lápiz un cabezal desechable que tiene un microchip.



Figura 8. Recogida de lágrima a través del dispositivo de medida del osmómetro TearLab®, imagen propia.

Para poder medir la osmolaridad recoge 0.5  $\mu\text{l}$  y una vez que el dispositivo ha recogido la muestra de lágrima produce un estímulo audible que indica que ya se puede medir la osmolaridad, posteriormente se conecta el dispositivo en la base del instrumento obteniendo así el valor de la osmolaridad lagrimal.

Transcurridos 5 minutos para dar lugar a la estabilización de la PL se procedió a recoger 2  $\mu\text{l}$  de lágrima para su posterior análisis con el osmómetro Fiske® 210 (Figura 9) que funciona mediante la técnica de punto de congelación.



Figura 9. Osmómetro Fiske® 210, funciona mediante punto de congelación.

La técnica de recogida fue la misma, el paciente mirando hacia arriba y con cuidado de no tocar la conjuntiva, se recogieron 2  $\mu\text{l}$  de lágrima con un tubo capilar de 2 $\mu\text{l}$  (Drummond, Broomal, PA, EE.UU) (Figura 10). Una vez que el capilar se llenó por completo, las muestras se transfirieron inmediatamente a un tubo Eppendorf con un “pipetboy” (Integra Biosciences AG, Zizers, Suiza) y se selló con “parafilm” para evitar la evaporación. Los tubos Eppendorf se introdujeron en bolsas pequeñas de plástico con cierre y se congelaron a -20° C para su posterior análisis.



Figura 10. Recogida de lágrima mediante un capilar de 2  $\mu$ l, imagen propia.

El día que se procesaron las muestras se dejaron 5 minutos a temperatura ambiente para su descongelación, se desprecintó el tubo Eppendorf y se centrifugaron. Posteriormente se procedió a realizar una dilución 1/10 con 18 $\mu$ l de agua ultrapura (osmolaridad 0), ya que el osmómetro Fiske® 210 necesita de 20 $\mu$ l para poder realizar el análisis. Posteriormente, la muestra se colocó en el recipiente de medida y activando el botón de análisis en unos 90 segundos aproximadamente el software muestra el resultado. La osmolaridad final se calcula multiplicando el resultado obtenido por diez. Previamente se había calibrado el instrumento según las indicaciones del fabricante.

### **Hiperemia conjuntival bulbar**

La hiperemia conjuntival bulbar fue evaluada con una lámpara de hendidura SL-8z (TOPCON corporation, Tokyo, Japan). Se evaluó en base a la escala de Efron (Efron., 1998) que tiene un rango de 0 a 4 (Figura.11).



Figura 11. Escala gráfica de la hiperemia conjuntival bulbar (escala Efron). Tomada de Efron N. Grading scales for contact lens complications. *Ophthalmic Physiol Opt* 1998;18:182-186.

### **Tiempo de ruptura de la PL (T-BUT)**

Las siglas T-BUT son el acrónimo de “Tear Break-up time” que es el tiempo de ruptura de la PL, una medida indirecta e invasiva de medir la estabilidad de la PL. El T-BUT se evaluó inmediatamente después de la instilación de 5µl de fluoresceína sódica al 2% (Colircusi Fluoresceina 2%, Alcon Cusí, S.A., Barcelona, España) en el fórnix conjuntival inferior con una micropipeta (Capp Single Pipette Ecopipet Red, Capp Pipettes, Everton Park, QLD, Australia). A los sujetos se les pidió que parpadearan varias veces durante unos segundos para que el colorante se repartiera de forma adecuada y homogénea.

El T-BUT se midió con la lámpara de hendidura SL-8z TOPCON con 10 aumentos y el filtro azul cobalto incluido en la lámpara. Para ayudar a la visualización se utilizó un filtro amarillo Wratten#12 (Eastman Kreak Company, Rochester, NY, EE.UU.). Se pidió al paciente que parpadeara varias veces seguidas y posteriormente aguantara sin parpadear. Se midió con un cronómetro el tiempo transcurrido entre el último parpadeo y la aparición del primer punto negro o de la discontinuidad de la tinción de fluoresceína. Se realizaron tres medidas y el T-BUT fue la media de las tres medidas (Norn., 1969). Valores de 10 segundos o menores se consideraron anormales (Cho P y Brown B., 1993).

### **Tinción corneal con fluoresceína sódica**

La fluoresceína es un colorante que se utiliza para evaluar el estado del epitelio corneal, se instilaron 5 µl de fluoresceína sódica al 2% en el fórnix conjuntival inferior con una micropipeta y tras dos minutos se evaluó la SO con la lámpara de hendidura



con un objetivo de 16 aumentos y a través del filtro amarillo Wratten#12 y del filtro azul cobalto incluido en la lámpara de hendidura. La tinción se evaluó en una escala de 0 a 5 mediante la escala de Oxford (Bron. y cols., 1997; Bron. y cols., 2003) (Figura 12).

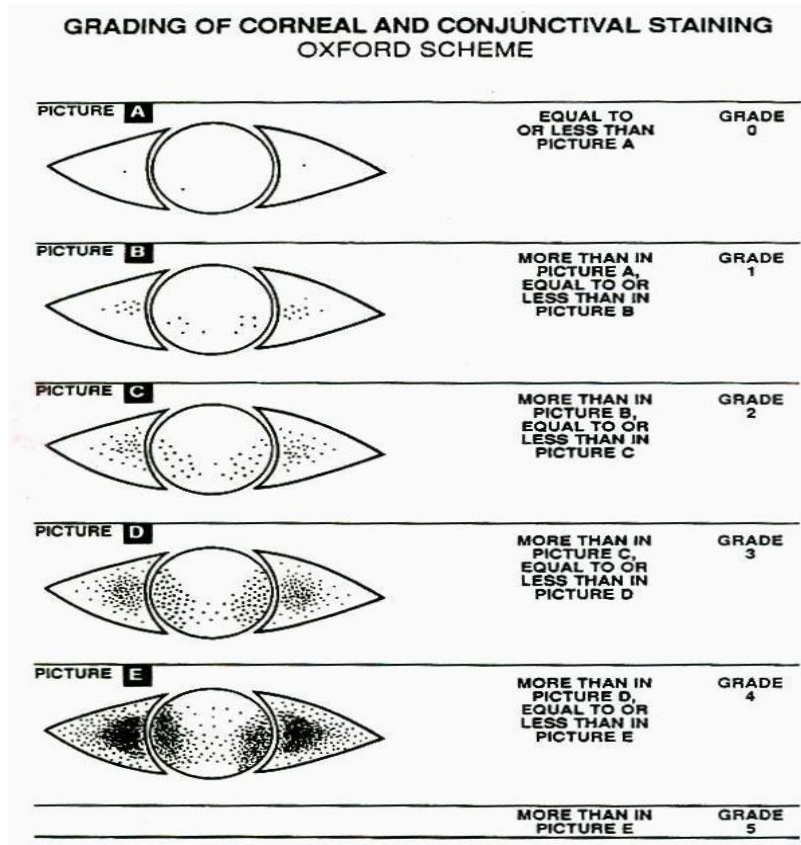


Figura 12. Escala gráfica de Oxford para la evaluación de la tinción corneal y conjuntival. Tomada de Bron AJ. The Doyné Lecture. Reflections on the tears. Eye (Lond) 1997;11 (Pt 5):583-602.

### **Test de Schirmer con anestesia tópica**

Para la realización del test de Schirmer se instiló una gota de anestésico doble tópico (Colircusi Anestésico Doble, Alcon-Cusí, Barcelona, España) y tras esperar dos minutos se retiró el exceso de lágrima con la punta de un pañuelo. A continuación se insertó una tira estandarizada de Schirmer (Laboratorios Alcon, Fort Worth, Texas, EE.UU.) en el canto externo del párpado inferior de ambos ojos. Se pidió a los pacientes que mantuvieran los ojos cerrados durante el transcurso de la prueba. Trascurridos 5

minutos se retiraron las tiras de Schirmer y se midió con una regla milimetrada la longitud de la tira que había sido humedecida y se anotó dicha cantidad como resultado del test. Valores iguales o inferiores a 5 milímetros se consideraron fuera de los límites normales (Lucca y cols., 1990).

### **5.6. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO**

#### **Ablación de superficie avanzada**

Todas las cirugías de superficie fueron llevadas a cabo por el mismo cirujano durante los meses de Febrero a Junio de 2012, y se realizaron en los quirófanos del Área Clínica del IOBA.

Durante los tres días previos a la cirugía, se administró cada 8 horas (h) tratamiento preoperatorio consistente en hidratación de la SO con carmelosa sódica (Viscofresh 0,5%, Allergan, Irvine, California, EE.UU) e higiene palpebral con toallitas Lephanel (Laboratorios Thea, Clermont-Ferrand, Francia). Los usuarios de LC debían permanecer al menos durante tres días sin usar sus LC.

El mismo día de la intervención, 30 minutos antes se administró al paciente un comprimido de alprazolam 0,5 mg (Trankimazin 0,5mg, Pfizer, Nueva York, EE.UU). Pevio a la intervención se procedió a anestesiar el ojo mediante anestesia tópica ocular con una gota de lidocaína al 5% sin conservantes (Lidocaína, B.Braun Medical, Barcelona, España) administrada en dos aplicaciones separadas entre ellas diez minutos. Antes del comienzo de la cirugía se realizó la asepsia del área periocular con povidona yodada al 10% (Desinpor, Laboratorios AGB, Madrid, España) y la cobertura del ojo contralateral. Se instiló etanol al 20% en un marcador de 9mm de diámetro durante 30 segundos y a continuación se procedió al lavado con solución salina fisiológica (Salina fisiológica, Laboratorios Grifols, Barcelona, España). El epitelio se retiró con una espátula de LASEK Camellin-J2915A (E. JANACH, Como, Italia), se volvió a irrigar con solución salina y se limpió la superficie corneal con una esponja seca (Keraspear® Eye-Spear, Medtronic Xomed, EE.UU). Antes de cada sesión, se procedió a realizar el calibrado de la plataforma.

Se realizó la ablación quirúrgica con láser excimer Allegretto Wave Eye-Q (Laboratorios Alcon, Fort Worth, Texas, EE.UU) correspondiente al perfil de ablación y defecto refractivo correspondiente y planeado previamente. Los perfiles de ablación disponibles para la plataforma de láser excimer con el que se realizaron los procedimientos fueron el perfil de naturaleza esférica: Wavefront Optimized® y el perfil guiado por frente de onda: Wavefront-Guided®.

Una vez finalizado el tratamiento láser se volvió a irrigar con solución salina fisiológica y se limpió la superficie corneal con la esponja seca. Finalmente se colocó una LC terapéutica de  $0\pm 0,5$  dioptrías (ACUVUE® OASYS®, Johnson & Johnson, Nueva Jersey, EE.UU).

### **LASIK**

Todas las cirugías LASIK fueron llevadas a cabo en el quirófano de la Clínica Baviera de Valladolid, en condiciones de asepsia y antisepsia adecuadas para la cirugía oftalmológica.

Durante los tres días previos a la intervención se administró cada 8 h tratamiento profiláctico para la hidratación de la SO con carmelosa sódica (Viscofresh 0,5%, Allergan, Irvine, California, EEUU) e higiene palpebral con toallitas Lephane (Lephane, Laboratorios Thea, Clermont-Ferrand, Francia). El mismo día de la intervención, 30 minutos antes se administró al paciente un comprimido de alprazolam 0,5 mg (Trankimazin 0,5mg, Pfizer, Nueva York, EE.UU). Previo a la intervención se procedió a anestésiar el ojo mediante anestesia tópica ocular con una gota de prescaína 0.4% (Colirio Llorens, Madrid, España) administrada en dos aplicaciones separadas entre ellas diez minutos. Antes del comienzo de la cirugía se realizó la asepsia del área periocular con povidona yodada al 10% (Betadine, Meda Pharma SAU, Burdeos, Francia) y la cobertura del ojo contralateral.

En todos los pacientes, la creación del colgajo corneal se llevó a cabo mediante el microqueratomo Moria LSK-ONE (Moria, Antony, Francia) con anillo de succión de 9,5 mm.

Tras el paso del microqueratomo, el colgajo corneal fue levantado, se secó la superficie del estroma con una hemosteta y se tomaron tres medidas de paquimetría ultrasónica

mediante el dispositivo DGH 5100 (DGH Technology, Exton, EE.UU). El valor medio de las tres medidas se restó de la paquimetría obtenida preoperatoria para determinar el grosor del lentículo (Aslanides y cols., 2007).

La fotoablación del tejido corneal se llevó a cabo mediante la plataforma Technolas 317 (Laboratorios Technolas Perfect Vision, Munich, Germany). Los perfiles de ablación disponibles para la plataforma de láser excimer con el que se realizaron los procedimientos fueron el perfil de naturaleza esférica y el perfil de reducción de tejido. Tras la ablación, se procedió a la irrigación con suero salino o solución salina balanceada, tanto del área posterior del colgajo como del lecho estromal. Posteriormente se llevó a cabo la recolocación del colgajo corneal sobre el lecho estromal y se procedió al planchado para evitar la aparición de estrías. El colgajo fue inspeccionado, cerciorándose de la ausencia de detritus en la interfase, de un correcto posicionamiento de los bordes del lentículo corneal, y de su integridad morfológica. Antes de cada sesión, se procedió a realizar el calibrado de la plataforma.

### **5.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La información obtenida por los 50 pacientes intervenidos con cada una de las dos técnicas (ASA y LASIK) y para cada una de las variables en las 4 visitas repetidas se incluyó en una base de datos. El análisis estadístico ha sido realizado por un estadístico licenciado (IF) perteneciente al grupo de estadística del IOBA.

El análisis estadístico se realizó con “R Core Team” (R Core Team, 2013), utilizando el *package lme4* (Bates y cols., 2013) y *lmerTest* (Kuznetsova y cols., 2013) para el ajuste de los modelos mixtos. Los modelos de odds proporcionales se ajustan utilizando el programa PROC NLMIXED de SAS.

Como variables cuantitativas se incluyeron todas exceptuando la tinción con fluoresceína y la hiperemia conjuntival que se consideraron como variables cualitativas.

Para las variables cuantitativas los estadísticos descriptivos que se utilizaron fueron la media, desviación estándar (DS), el intervalo de confianza del 95% para la media (IC 95%), la mediana y los valores máximo (Max) y mínimo (Min). Además se comprobó la hipótesis de normalidad utilizando el contraste de Lilliefors (Kolmogorov-Smirnov). En el caso de las variables cualitativas los estadísticos descriptivos fueron los porcentajes de cada categoría junto con un intervalo de confianza del 95%.

### **5.7.1. COMPARACIÓN ENTRE LAS DOS TÉCNICAS**

Para el análisis de las variables cuantitativas se evaluó la hipótesis de igualdad de medias utilizando el contraste t-Student para muestras independientes en el que caso en el que fue posible asumir la hipótesis de normalidad, y el contraste no paramétrico U de Mann-Whitney en caso contrario.

Para analizar las variables cualitativas se utilizó el contraste chi-cuadrado para evaluar la hipótesis de independencia entre técnica y la variable correspondiente. Cuando hubo problemas con la convergencia de este estadístico se utilizó el test exacto de Fisher.

### **5.7.2. EVOLUCIÓN A LO LARGO DEL TIEMPO**

Se analizó la evolución en el tiempo durante los seis meses de seguimiento de cada una de las variables en cada técnica y su comparación entre ambas técnicas.

Para analizar las variables cuantitativas se utilizaron modelos lineales de efectos mixtos, entre los que se encuentran: el modelo de intercept aleatorio y el modelo de intercept y pendiente aleatorios. Para cada variable se ajustaron los dos tipos de modelos y se eligió el más consistente con los datos utilizando el test de razón de verosimilitudes.

Para cada una de las variables cuantitativas analizadas, se ajustó un modelo en el que se incluyen dos factores: la técnica y el tiempo, junto con su interacción. Para cuantificar los efectos se estimaron las medias marginales y sus diferencias para los efectos que resultaron estadísticamente significativos, junto con intervalos de confianza y p-valores.

Con respecto a las variables cualitativas, la tinción con fluoresceína se re-categorizó como 0 o >0, convirtiéndola en una variable binomial. Para evaluar la evolución a lo largo del tiempo, se utilizó la proporción de cambio. Se consideraron 3 proporciones, junto con sus intervalos de confianza, en la comparación entre dos momentos: decrecimiento, que corresponde a la proporción de individuos que pasaron de tener >0 a tener 0; crecimiento, la proporción que paso de tener 0 a >0; y total, individuos que cambiaron en cualquiera de las dos direcciones. Para comparar cada par de momentos se utilizó el test de McNemar, y para comparar los 4 momentos a la vez, se utilizó la generalización del test, el test de Cochran.

Además se evaluó el efecto de la técnica comparando las proporciones de cambio para cada par de momentos utilizando un contraste de proporciones.

La variable hiperemia conjuntival se consideró una variable ordinal con 4 categorías: 0, (0-1], (1-2] y (2-3]. Finalmente se trató como una variable con 3 categorías, agrupando los dos últimos niveles, ya que en el intervalo (2-3] sólo había dos individuos.

Por una parte se evaluó la proporción de cambio como en el caso de la tinción con fluoresceína, tanto de individuos cuya hiperemia aumenta, como los que disminuye, como la proporción de cambio total. En este caso el test de Cochran se utilizó en cada uno de los 3 posibles niveles de la variable hiperemia. Además para modelizar esta variable, se plantó un modelo de odds proporcionales o no proporcionales eligiendo el modelo que mejor se ajustara a los datos mediante el test de razón de verosimilitudes

### **5.7.3. EFECTO DE LA LC.**

Se analizó si el antecedente de LC condicionó una evolución postoperatoria diferente o no.

En este caso para cada una de las variables cuantitativas analizadas, se ajustó un modelo en el que se incluyeron tres factores fijos: la técnica, usuario o no de LC y el tiempo, junto con todas sus interacciones. Para cuantificar los efectos se estimaron las medias marginales y sus diferencias para los efectos que resultaron estadísticamente significativos, junto con intervalos de confianza y p-valores.

Para analizar el efecto en la tinción con fluoresceína se evaluaron los efectos de la LC y de la técnica comparando las proporciones de cambio para cada par de momentos utilizando un contraste de proporciones.

Para la hiperemia conjuntival se planteó un modelo de odds proporcionales.

### **5.7.4. RELACIÓN OSMOLARIDAD CON EL RESTO DE LAS VARIABLES**

Se evaluó la relación entre la variable osmolaridad lagrimal en la visita inicial y el resto de variables. Se consideró la osmolaridad medida con los dos osmómetros (técnica ASA) y para cada técnica por separado (osmómetro Fiske 210 por punto de congelación). La metodología empleada dependió del tipo de variable que se compara con la osmolaridad, que se consideró continua.

Para evaluar la relación entre la osmolaridad y cada una de las variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Para que este coeficiente sea válido tienen que cumplirse dos hipótesis: que exista relación lineal y que haya normalidad bivariante. La primera se comprobó con un diagrama de dispersión y la segunda con el test de Shapiro-Wilk y en el caso de no poder asumir normalidad se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

Para el análisis de las variables cualitativas se contrastó la hipótesis de igualdad de medias de osmolaridad para los grupos definidos por la variable cualitativa. Cuando fueron dos grupos, se utilizó el contraste t-Student para dos muestras independientes, o su equivalente no paramétrico el test U de Mann-Whitney dependiendo de que fuera posible o no asumir normalidad. Estos dos tests asumen que las varianzas de los dos grupos son iguales. Para comprobar esta hipótesis se utilizó el test de Levene, con la modificación robusta propuesta por Brown-Forsythe (Brown y Forsythe, 1974). Si este contraste rechaza la hipótesis de homogeneidad de varianzas, se utiliza el test de Welch en el caso paramétrico y el de Kolmogorov Smirnov en el no-paramétrico.

La variable hiperemia al tener tres niveles ordenados fue posible evaluarla mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

## ***6. RESULTADOS***

---



### **6.1. GRUPO MUESTRAL**

Se reclutaron un total de 100 pacientes, de los cuales 50 fueron intervenidos con una técnica quirúrgica de ablación de superficie avanzada (ASA) y otros 50 fueron intervenidos con la técnica LASIK con lentículo fino (SBK).

Se tomaron medidas de todos los test descritos anteriormente en cuatro visitas, V0: fue la visita de inclusión antes de la cirugía, V1: fue la visita realizada al mes de la cirugía, V2: se realizó a los tres meses de la cirugía y V3 a los 6 meses de la cirugía.

En el grupo de cirugía ASA se incluyeron 28 mujeres y 22 hombres y en el grupo de cirugía LASIK se incluyeron 34 mujeres y 16 hombres. Los ojos incluidos aleatoriamente fueron los mismos para ambos grupos, 24 ojos derechos y 26 ojos izquierdos.

Las características de edad, refracción y usuarios de LC blandas de los sujetos incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2:** Distribución de edad, refracción y usuarios de LC en la visita de inclusión.

GRUPOS	ASA	LASIK
EDAD (M± DS)	32,3 ± 5,73	31,68 ± 5,28
Rango	(20-40)	(23-40)
Rx (M± DS)	-3,66 ± 1,47	-3,89 ± 1,99
Rango	(-1,25 a -8,25)	(-1,25 a -8,25)
Usuarios LC	38 LC (76%) 12 no LC (24%)	33 LC (66%) 17 no LC (34%)

Datos expresados como media ± desviación estándar (M±DS) y rango. Rx: refracción preoperatoria; LC: lentes de contacto

## **6.2. TESTS CLÍNICOS**

A continuación se muestran los resultados de los tests clínicos, siguiendo el orden en el que se realizaron, en las diferentes visitas, antes de la cirugía, al mes, a los tres meses y a los seis meses. Se resumen a su vez las diferencias significativas entre las visitas para cada uno de los grupos.

### **Sintomatología, test de OSDI**

La tabla 3 resume los valores obtenidos en la sintomatología en cada visita medida con el test de OSDI, para el grupo intervenido con ASA y para el grupo intervenido con LASIK. El OSDI es significativamente mayor en el grupo intervenido con ASA en la visita previa, al mes y a los seis meses.

GRUPOS	ASA	LASIK	p-valor
VO	18,85 ± 17,15	7,20 ± 7,88	<b>0,0003**</b>
Rango	(0-77)	(0-32,50)	
V1	20,13 ± 15,63	10,72 ± 9,0	<b>0,0014**</b>
Rango	(0-66)	(0-41,66)	
V2	11,94 ± 9,83	7,79 ± 5,70	0,0602
Rango	(0-45,80)	(0-27,50)	
V3	8,07 ± 7,14	5,52 ± 6,44	<b>0,0043**</b>
Rango	(0-34,09)	(0-27,27)	

**Tabla 3.** Datos expresados como media ± desviación estándar (M±DS) y rango. VO: Visita de inclusión previa a cirugía, V1: visita al mes de la cirugía, V2: visita a los tres meses de la cirugía y V3: visita tras 6 meses de la cirugía. \*\*=p≤0,01

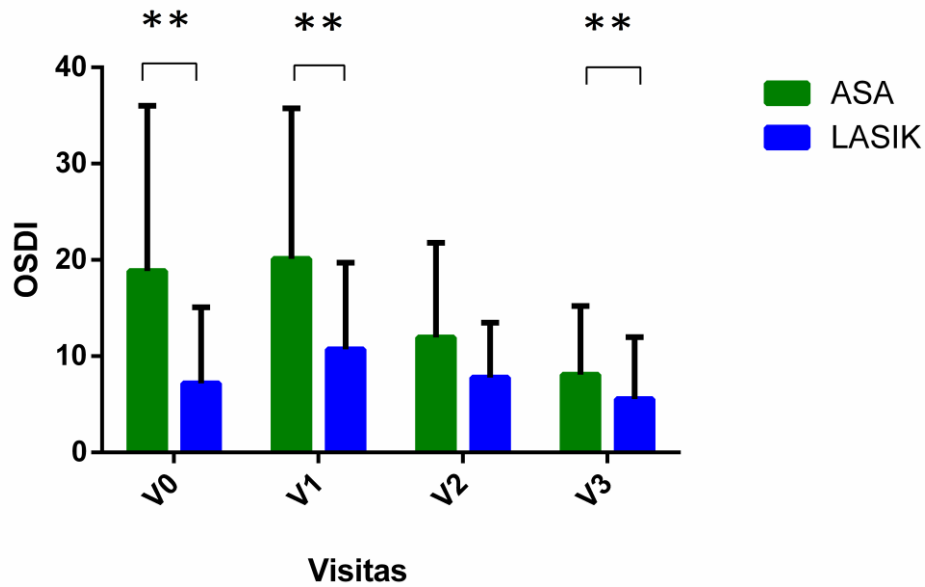


Figura 13. Valores obtenidos en la sintomatología en cada visita medida con el test de OSDI, para el grupo intervenido con ASA y para el grupo intervenido con LASIK., \*\*= $p \leq 0,01$ ,

## Osmolaridad

### Osmolaridad TearLab

La tabla 4 y la figura 14 resumen los valores obtenidos en la osmolaridad medida con el osmómetro TearLab en cada visita, para el grupo intervenido con ASA.

VISITAS	ASA
V0	304,92 ± 14,21
Rango	(279-344)
V1	311,16 ± 16,30
Rango	(281-355)
V2	306,20 ± 10,49
Rango	(284-330)
V3	302,02 ± 13,04
Rango	(280-336)

Tabla 4. Datos expresados como media ± desviación estándar (M±DS) y rango. V0: Visita de inclusión previa a cirugía, V1: visita al mes de la cirugía, V2: visita a los tres meses de la cirugía y V3: visita tras 6 meses de la cirugía.

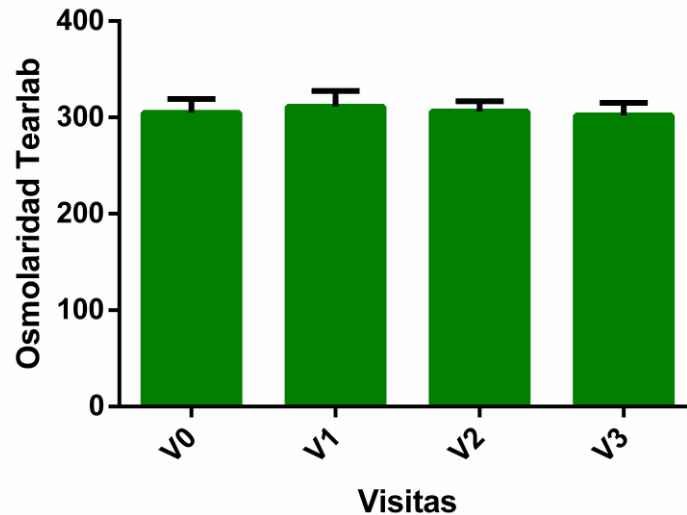


Figura 14. Muestra los datos de la osmolaridad lagrimal medida con TearLab en los pacientes intervenidos con ASA.

#### Osmolaridad Fiske

La tabla 5 y la figura 15 muestran los valores obtenidos en la osmolaridad medida con el osmómetro Fiske en cada visita, para el grupo intervenido con ASA y para el grupo intervenido con LASIK. No se encontraron diferencias significativas entre las dos técnicas en ninguna de las visitas.

GRUPOS	ASA	LASIK	p-valor
VO	294,20 ± 13,57	294,60 ± 11,64	0,81
Rango	(270-320)	(270-320)	
V1	307 ± 14,18	307,60 ± 14,22	0,89
Rango	(270-340)	(280-350)	
V2	304 ± 12,45	301,80 ± 11,90	0,35
Rango	(280-340)	(280-340)	
V3	297,20 ± 8,34	298,80 ± 10,81	0,29
Rango	(280-340)	(280-320)	

Tabla 5. Datos expresados como media ± desviación estándar (M±DS). V0: Visita de inclusión previa a cirugía, V1: visita al mes de la cirugía, V2: visita a los tres meses de la cirugía y V3: visita tras 6 meses de la cirugía

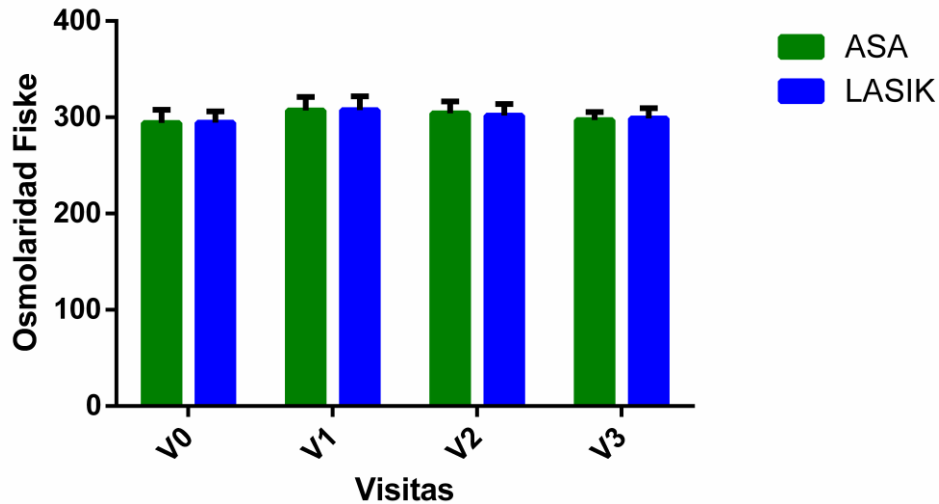


Figura 15. Valores obtenidos en la osmolaridad medida con el osmómetro Fiske en cada visita, para el grupo intervenido con ASA y para el grupo intervenido con LASIK.

### **Hiperemia conjuntival**

La hiperemia se analizó como variable cualitativa. Se consideraron tres posibles valores: 0, (0-1) y >1. Se evaluó la proporción de cambio tanto de individuos cuya hiperemia aumenta, como los que disminuyen.

La tabla 6 y la figura 16 resumen los valores obtenidos en la hiperemia en cada visita, para el grupo intervenido con ASA y para el grupo intervenido con LASIK. Se encontraron diferencias significativas entre las dos técnicas en la visita de los seis meses, el grupo intervenido con ASA obtuvo una mayor hiperemia conjuntival.

VISITAS	GRUPOS	ASA		LASIK		p-valor
		n	%	n	%	
V0	0	13	26	18	36	0,21
	(0,1)	31	62	28	56	
	>1	6	12	4	8	
V1	0	9	18	10	20	0,2
	(0,1)	36	72	26	52	
	>1	5	10	14	28	
V2	0	14	28	8	16	0,41
	(0,1)	26	52	31	62	
	>1	10	20	11	22	
V3	0	14	28	23	46	<b>0,03*</b>
	(0,1)	27	54	19	38	
	>1	9	18	8	16	

Tabla 6. Datos expresados como n= número de individuos que tenían ese grado de hiperemia, %= tanto por ciento de individuos con ese grado de hiperemia, V0: Visita de inclusión previa a cirugía, V1: visita al mes de la cirugía, V2: visita a los tres meses de la cirugía y V3: visita tras 6 meses de la cirugía. \*= $p \leq 0,05$

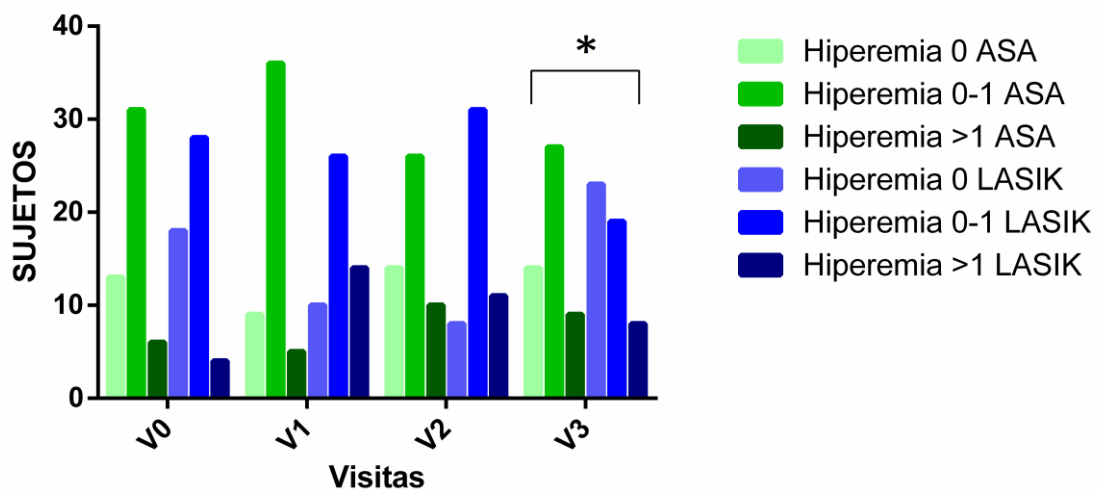


Figura 16. Valores obtenidos en la hiperemia en cada visita, para el grupo intervenido con ASA y para el grupo intervenido con LASIK. \*= $p \leq 0,05$

**T-BUT**

La tabla 7 y la figura 17 resumen los cambios experimentados en el T-BUT en cada visita, para el grupo intervenido con ASA y para el grupo intervenido con LASIK. El T-BUT es significativamente mayor en el grupo intervenido con LASIK en la visita de los 3 y 6 meses.

GRUPOS	ASA	LASIK	p-valor
VO	11,02 ± 3,83	10,90 ± 2,83	0,8
Rango	(3-20)	(5-16)	
V1	9,14 ± 3,91	8,56 ± 3,57	0,43
Rango	(2-18)	(2-18)	
V2	11,32 ± 4,56	13,92 ± 5,48	<b>0,02*</b>
Rango	(3-22)	(5-25)	
V3	13,88 ± 5,68	18,02 ± 5,69	<b>0,0012**</b>
Rango	(3-22)	(5-30)	

Tabla 7. Datos expresados como media ± desviación estándar (M±DS) y rango. V0: Visita de inclusión previa a cirugía, V1: visita al mes de la cirugía, V2: visita a los tres meses de la cirugía y V3: visita tras 6 meses de la cirugía. \*\*= $p \leq 0,01$ , \*= $p \leq 0,05$

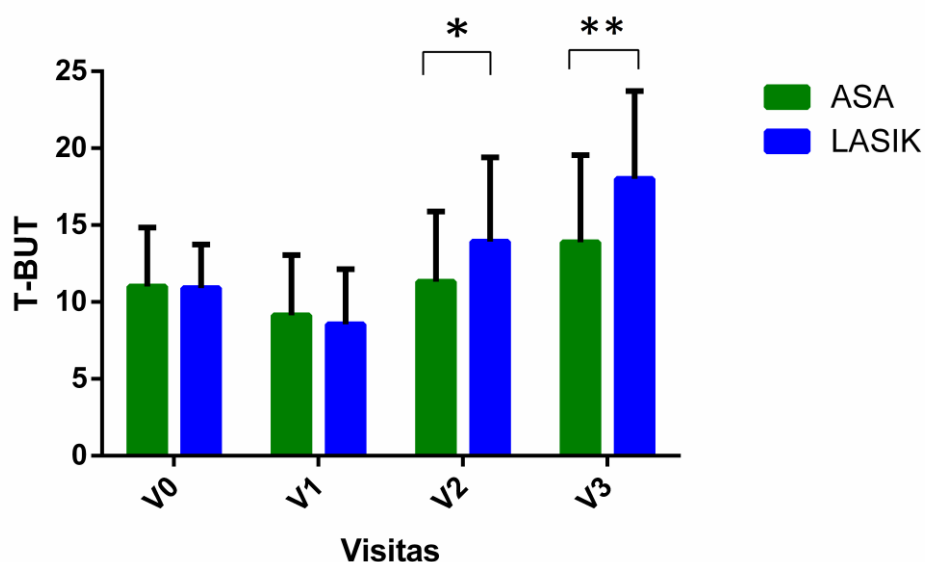


Figura 17. Muestra los cambios experimentados en el T-BUT en cada visita, para el grupo intervenido con ASA y para el grupo intervenido con LASIK. \*\*= $p \leq 0,01$ , \*= $p \leq 0,05$

### Tinción corneal con fluoresceína

La tinción corneal con fluoresceína se analizó como una variable cualitativa. Se re-categorizó como 0 o >0, convirtiéndola así en una variable binomial. Solo se encontraron dos sujetos que presentaron tinción mayor que grado 0-1, uno intervenido con LASIK al mes y otro intervenido con ASA a los tres meses.

La tabla 8 y la figura 18 resumen los valores obtenidos en la tinción corneal con fluoresceína en cada visita, para el grupo intervenido con ASA y para el grupo intervenido con LASIK.

VISITAS	GRUPOS	ASA		LASIK		p-valor
		N	%	N	%	
V0	0	41	82	50	100	<b>0,0018**</b>
	>0	9	18	0	0	
V1	0	37	74	42	84	0,28
	>0	13	26	8	16	
V2	0	38	76	8	92	<b>0,019*</b>
	>0	12	24	11	8	
V3	0	42	85,71	48	96	0,07
	>0	7	14,3	2	4	

Tabla 8. Datos expresados como N= número de individuos con ese grado de tinción, %= tanto por ciento de individuos con ese grado de tinción corneal con fluoresceína.

V0: Visita de inclusión previa a cirugía, V1: visita al mes de la cirugía, V2: visita a los tres meses de la cirugía y V3: visita tras 6 meses de la cirugía. \*\*= $p \leq 0,01$ , \*= $p \leq 0,05$



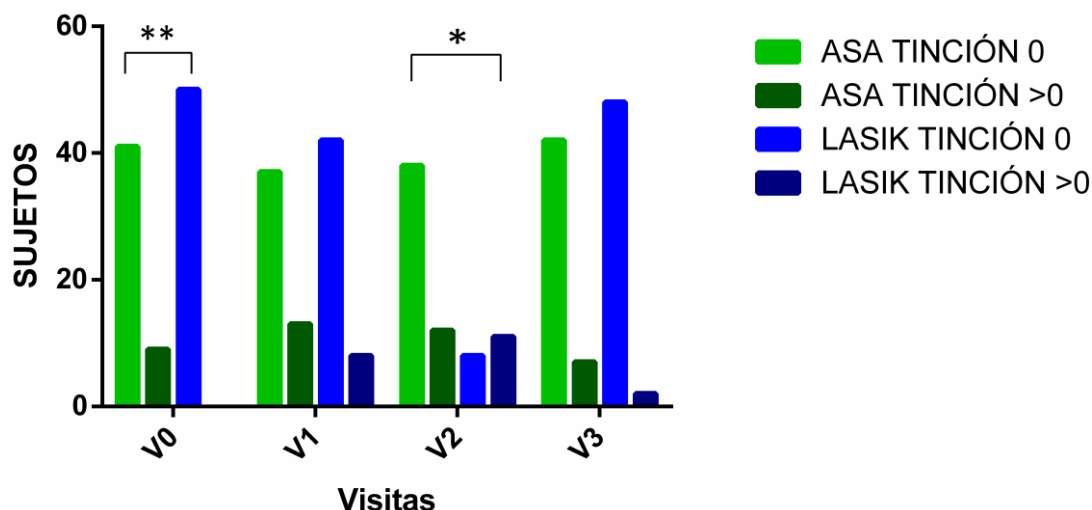


Figura 18. Valores obtenidos para la tinción corneal con fluoresceína durante los seis meses de seguimiento. \*\*= $p \leq 0,01$ , \*= $p \leq 0,05$

### Test de Schirmer con anestesia

La tabla 9 y la figura 19 resumen los valores obtenidos en el test de Schirmer con anestesia en cada visita, para el grupo intervenido con ASA y para el grupo intervenido con LASIK. El test de Schirmer es mayor en todas las visitas en los pacientes intervenidos con ASA y significativamente mayor al mes y a los 6 meses.

GRUPOS	ASA	LASIK	p-valor
V0	15,20 ± 7,06	13,40 ± 4,87	0,2
Rango	(3-30)	(5-29)	
V1	13,60 ± 6,52	9,70 ± 5,33	<b>0,003**</b>
Rango	(1-30)	(3-20)	
V3	15,60 ± 6,40	13,46 ± 5,90	0,14
Rango	(5-30)	(3-24)	
V6	18,59 ± 6,54	13,56 ± 4,43	<b>&lt;0,0001***</b>
Rango	(5-30)	(5-21)	

Tabla 9. Datos expresados como media ± desviación estándar ( $M \pm DS$ ). V0: Visita de inclusión previa a cirugía, V1: visita al mes de la cirugía, V2: visita a los tres meses de la cirugía y V3: visita tras 6 meses de la cirugía. \*\*\*= $p \leq 0,001$ , \*\*= $p \leq 0,01$ .

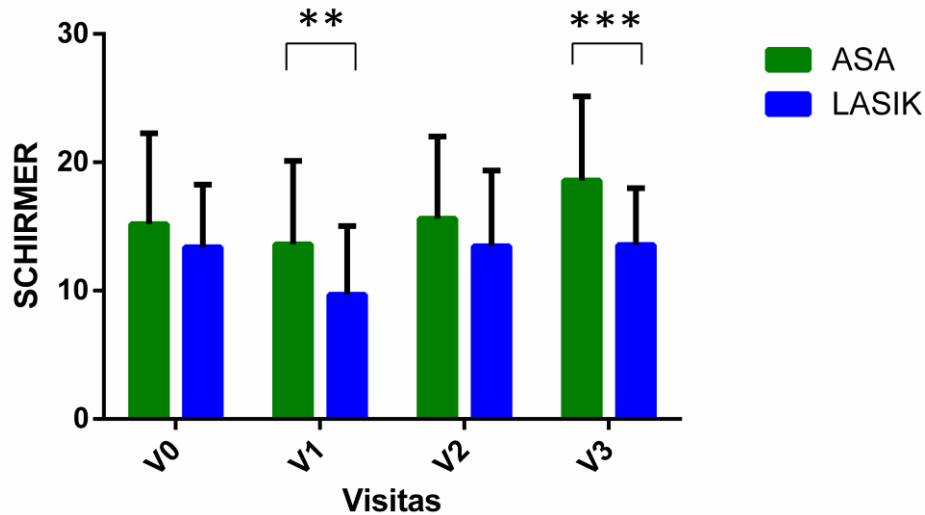


Figura 19. Valores obtenidos en el test de Schirmer con anestesia en cada visita, para el grupo intervenido con ASA y para el grupo intervenido con LASIK. \*\*\*= $p \leq 0,001$ , \*\*= $p \leq 0,01$ .

### **6.3. EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO**

A continuación se describe la evolución en el tiempo que tuvo cada test realizado durante el seguimiento a seis meses. Los datos obtenidos para cada técnica por separado se presentan primero y luego la comparativa entre los dos técnicas.

#### **Sintomatología, test de OSDI**

En los resultados obtenidos se encontró que resultaron significativos los efectos del tiempo ( $p < 0,0001$ ), la técnica ( $p < 0,0001$ ) y su interacción ( $p = 0,0007$ ), es decir que el OSDI cambió significativamente a lo largo del tiempo, que no fue el mismo para las dos técnicas, y que la evolución del OSDI fue distinta en cada una de las dos técnicas.

#### **ASA**

El test de OSDI aumenta en los pacientes intervenidos con ASA pero sin alcanzar la significación al mes, 1,27 puntos ( $p = 0,59$ ), entre el mes y los tres meses se observó un decrecimiento que resultó significativo ( $p = 0,0001$ ) de 8,18 puntos y a los 6 meses

continuo disminuyendo resultando no significativo ese cambio entre la visita de los tres meses y los seis ( $p=0,11$ ) (3,82 puntos).

Los valores del OSDI tras la cirugía ASA transcurridos seis meses son menores que los previos a la cirugía, con una disminución de 10,73 unidades, cambio que resultó significativo ( $p<0,0001$ ).

También se encontraron diferencias significativas entre la visita inicial previa a la cirugía la visita de los tres meses ( $p=0,005$ ) y la visita de los seis meses ( $p<0,001$ ) y a su vez entre la visita del mes y los tres meses ( $p=0,001$ ) y los seis meses ( $p<0,0001$ ).

La figura 20 muestra todos los cambios en el test de OSDI experimentados tras cirugía ASA, en el seguimiento a seis meses.

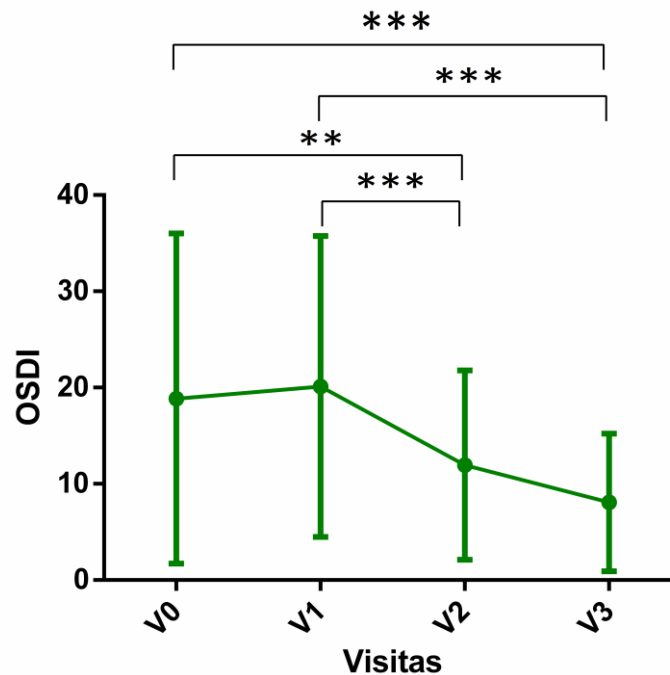


Figura 20. Muestra los valores obtenidos para el test de OSDI en cada visita para los pacientes intervenidos con cirugía ASA y los cambios significativos entre visitas. \*\*\*= $p\leq 0,001$ , \*\*= $p\leq 0,01$

**LASIK**

El test de OSDI aumenta significativamente en los pacientes intervenidos con LASIK al mes de la cirugía 3,52 puntos ( $p=0,007$ ), entre el mes y los tres meses se observó un decrecimiento de 2,92 puntos que resultó también significativo ( $p=0,02$ ), y a los 6 meses continuo disminuyendo significativamente ( $p=0,02$ ) con respecto a los tres meses (2,27 puntos).

Los valores del OSDI tras la cirugía LASIK transcurridos seis meses son menores que los previos a la cirugía cambio que resultó significativo ( $p=0,02$ ).

También se encontraron diferencias significativas entre la visita del mes y los seis meses ( $p<0,0001$ ).

La figura 21 muestra todos los cambios en el test de OSDI experimentados tras cirugía LASIK, en el seguimiento a seis meses.

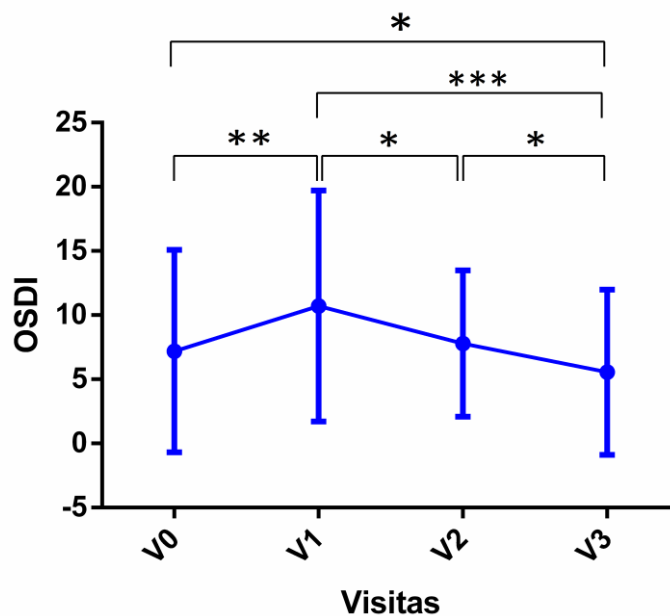


Figura 21. Muestra los valores obtenidos para el test de OSDI en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía LASIK y los cambios significativos entre visitas. \*\*\*= $p\leq 0,001$ , \*\*= $p\leq 0,01$ , \*= $p\leq 0,05$

**ASA vs LASIK**

Las diferencias entre técnicas alcanzan la significación en el momento inicial y al mes, donde los resultados obtenidos de los pacientes que iban a ser intervenidos con ASA fueron mayores que con LASIK ( $p < 0,0001$ ). En el resto de visitas no hubo diferencias significativas.

La figura 22 muestra los cambios que hubo en ambas técnicas y las diferencias entre ellas.

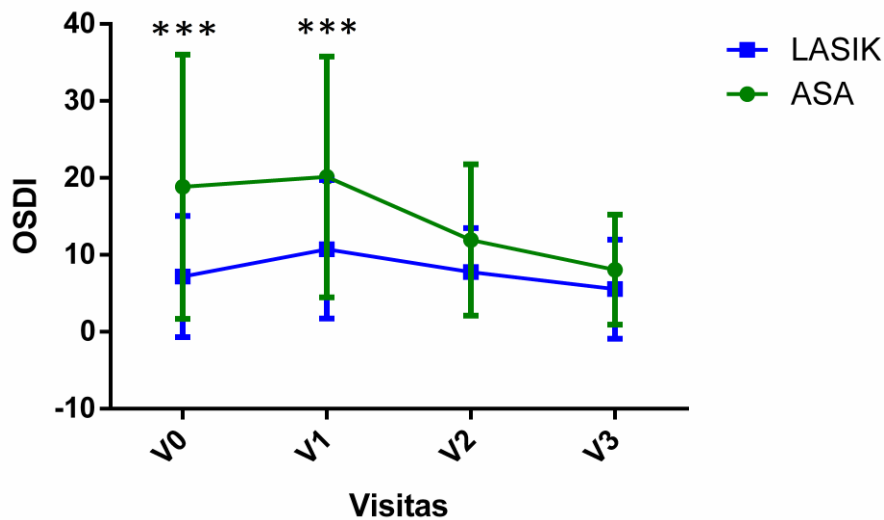


Figura 22. Muestra los valores obtenidos para el test de OSDI en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía ASA y cirugía LASIK y los cambios significativos entre ambas técnicas en cada visita. \*\*\*= $p \leq 0,001$

**Osmolaridad lagrimal****Osmolaridad TearLab**

El efecto del tiempo resultó significativo ( $p=0,006$ ) lo que quiere decir que la osmolaridad medida con el TearLab para la técnica ASA no fue la misma en todas las visitas.

Al mes la osmolaridad fue significativamente mayor ( $p=0,02$ ) con respecto de V0. A partir de la visita de los 3 meses la osmolaridad empieza a disminuir, habiendo

diferencias significativas entre la visita del mes y la de los tres meses ( $p= 0,03$ ), y sin diferencias entre la visita de los tres y los seis meses.

Entre los datos recogidos antes de la cirugía y transcurridos seis meses no se encontraron diferencias significativas.

Además, se observaron diferencias entre la visita del mes y la de los seis meses ( $p=0,0006$ ).

La figura 23 muestra todos los cambios en la osmolaridad TearLab experimentados tras cirugía ASA, en el seguimiento a seis meses.

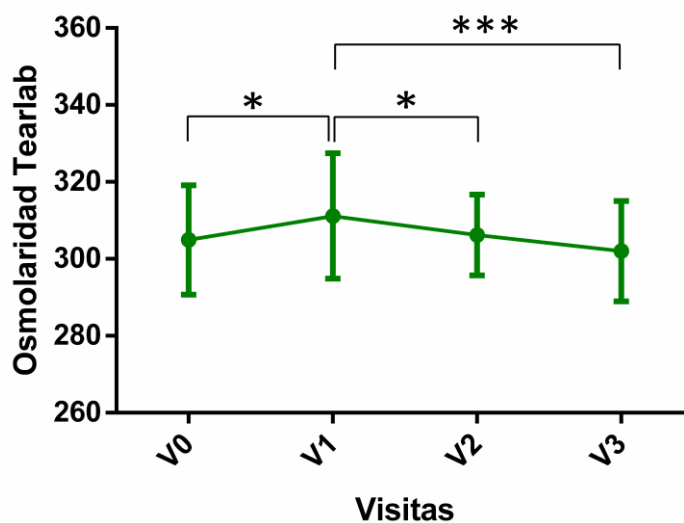


Figura 23. Muestra los valores obtenidos para la osmolaridad TearLab en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía ASA y los cambios significativos entre visitas. \*\*\*= $p\leq 0,001$   
\*= $p\leq 0,05$

### Osmolaridad Fiske

El único efecto que resultó significativo fue el tiempo ( $p<0,0001$ ), la osmolaridad Fiske no fue la misma en todas las visitas pero la evolución en el tiempo tras la cirugía fue la misma para ambas técnicas. La osmolaridad Fiske fue similar en ambos grupos en la visita previa a la cirugía y presentó los mismos cambios para ambas técnicas.

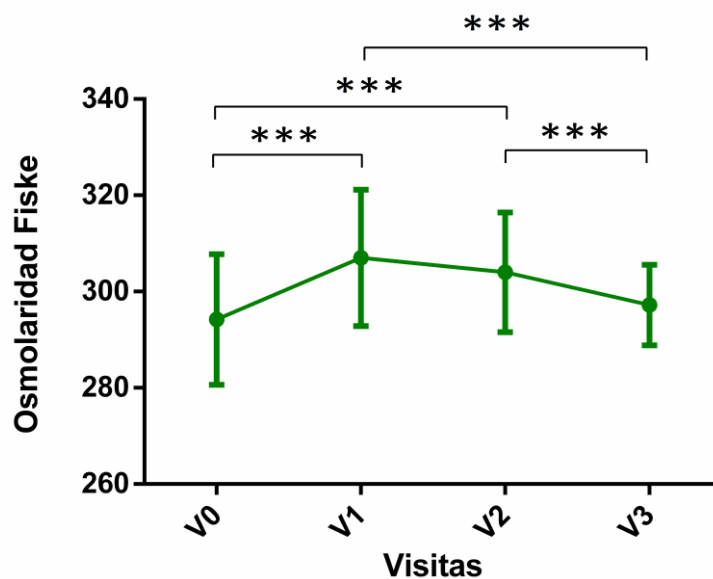
**ASA**

La osmolaridad medida con Fiske fue significativamente mayor al mes de la cirugía con una media de 12,8 mOsm/L con respecto a V0, a los tres meses se observó una disminución de 3 mOsm/L que no resultó significativa ( $p=0,13$ ) con respecto a la visita del mes, y a los 6 meses continuo disminuyendo significativamente en este caso con una media de 6,8 mOsm/L con respecto a la visita de los tres meses ( $p=0,0008$ ).

Los valores de osmolaridad a los seis meses siguen algo elevados pero el cambio comparado con los datos previos a la cirugía no es significativo ( $p=0,19$ ).

También se encontraron diferencias significativas entre la visita inicial y la visita de los tres meses ( $p=0,0001$ ) con un aumento de la osmolaridad de 9,8 mOsm/L y entre la visita del mes y los seis meses ( $p=0,0001$ ) donde hay una diferencia de osmolaridad de 9,8 mOsm/L.

La figura 24 muestra todos los cambios en la osmolaridad Fiske experimentados tras cirugía ASA, en el seguimiento a seis meses.



**Figura 24.** Muestra los valores obtenidos en el análisis de la osmolaridad Fiske en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía ASA y los cambios significativos entre visitas.

\*\*\*= $p \leq 0,001$

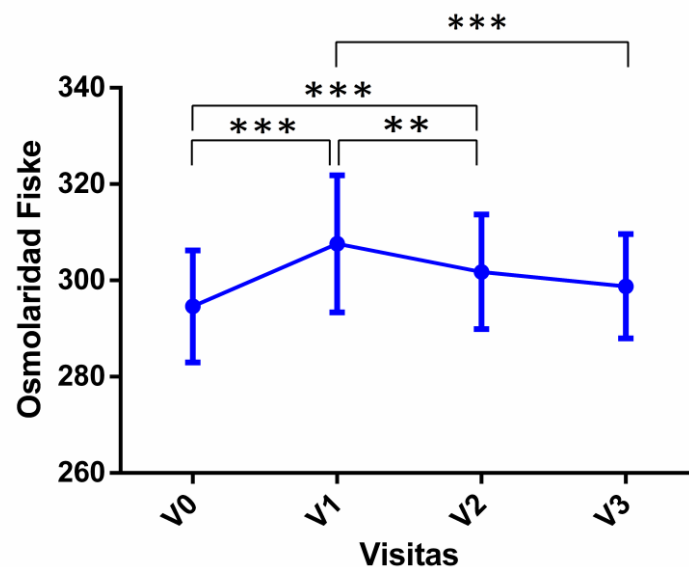
**LASIK**

La osmolaridad medida con Fiske fue significativamente mayor al mes de la cirugía LASIK ( $p < 0,0001$ ) con un aumento de media de 13mOsm/L, a los tres meses se observó una disminución de 5,8mOsm/L que resultó significativa ( $p = 0,007$ ) y a los 6 meses continuó disminuyendo con una media de 3mOsm/L sin llegar a ser ese cambio entre los tres y seis meses significativo ( $p = 0,16$ ).

Los valores de osmolaridad a los seis meses siguen algo elevados comparados con los datos previos a la cirugía, una media de 4,2mOsm/L quedándose el resultado al borde de la significación ( $p = 0,052$ ).

También se encontraron diferencias significativas entre la visita inicial y la visita de los tres meses ( $p = 0,001$ ) con un aumento de la osmolaridad de 7,2mOsm/L y también se encontró significación entre la visita del mes y los seis meses ( $p = 0,0001$ ) donde la osmolaridad decrece una media de 8,8mOsm/L.

La figura 25 muestra todos los cambios en la osmolaridad Fiske experimentados tras cirugía LASIK, en el seguimiento a seis meses.



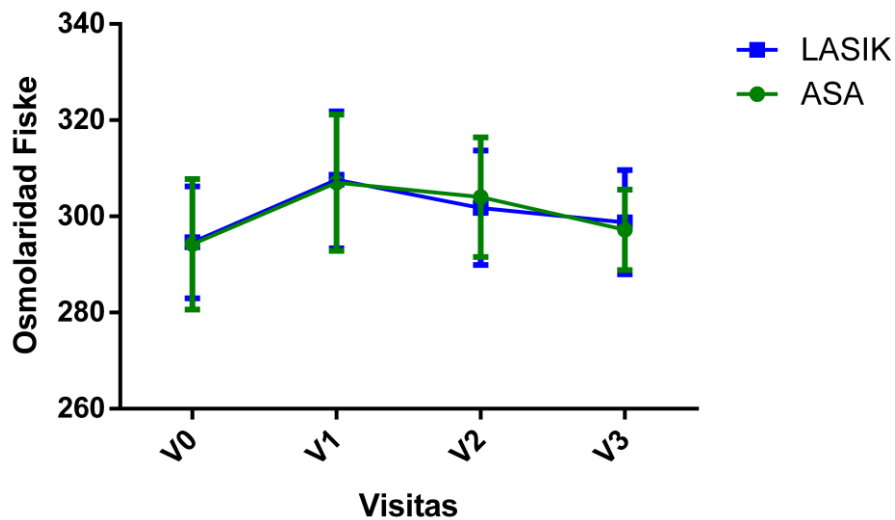
**Figura 25.** Muestra los valores obtenidos en el análisis de la osmolaridad Fiske en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía LASIK y los cambios significativos entre visitas.

\*\*\*= $p \leq 0,001$ , \*\*= $p \leq 0,01$



**ASA vs LASIK**

La osmolaridad Fiske resultó similar en ambos grupos en la visita previa a la cirugía, y presentó los mismos cambios para ambas técnicas. En el grupo de cirugía LASIK los valores a los seis meses se mantuvieron un poco más altos comparados con los del grupo ASA, sin alcanzar valores significativos. La figura 26 muestra los cambios que hubo en ambas técnicas y las diferencias entre ellas.



**Figura 26.** Muestra los valores obtenidos en el análisis de la osmolaridad Fiske en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía ASA y LASIK y los cambios significativos entre las técnicas en cada visita.

**Hiperemia conjuntival**

Se evaluó la proporción de cambio tanto de individuos cuya hiperemia aumentaba como los que disminuyó. Se consideraron tres posibles valores: hiperemia 0, hiperemia (0-1) o mayor que 1.

Cuando la técnica fue ASA el tiempo resultó tener un efecto significativo cuando la hiperemia era mayor que 1 ( $p=0,015$ ) pero no tiene efecto significativo en las otras dos categorías.

Cuando la técnica es LASIK el tiempo tiene efecto significativo en la hiperemia 0 ( $p=0,003$ ) pero no en el resto de categorías.

### ASA

En la visita previa a la cirugía, 13 de los sujetos incluidos en el estudio presentaban una hiperemia 0; 31 de los sujetos presentaron hiperemia (0,1) y solo 6 presentaban una hiperemia mayor que 1. Al mes de la cirugía 13 sujetos habían aumentado su hiperemia (26%), a su vez en 10 sujetos la hiperemia disminuyó (20%). En la visita de los tres meses 12 sujetos habían aumentado la hiperemia (24%), a su vez 14 sujetos habían disminuido la hiperemia, un 28%. En la visita tras seis meses de la cirugía 11 sujetos aumentaron el nivel de hiperemia (22%), a su vez 11 sujetos (20%) disminuyen el nivel. El porcentaje de sujetos que cambian su hiperemia esta en torno al 30% en todas las comparaciones. No hubo diferencias significativas entre la hiperemia obtenida en cada visita. (Figura 27)

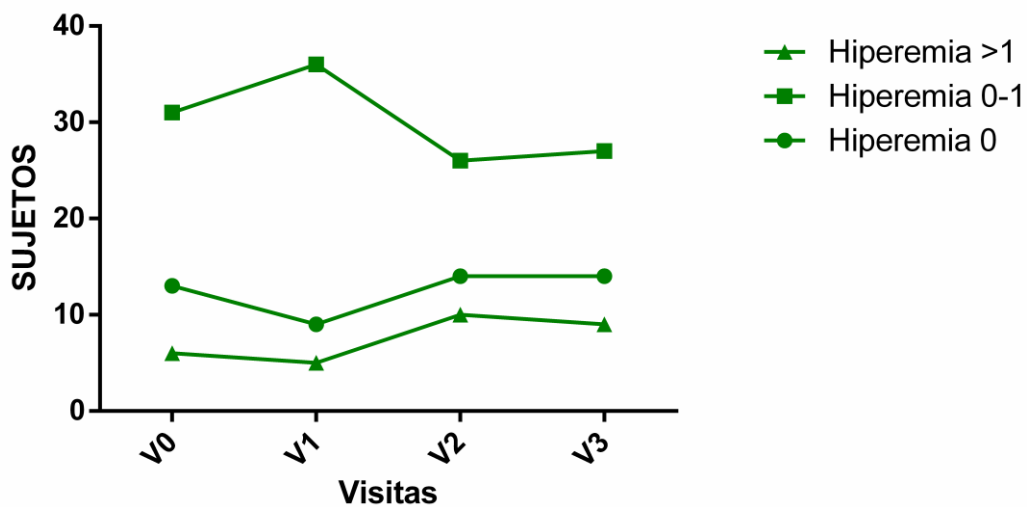
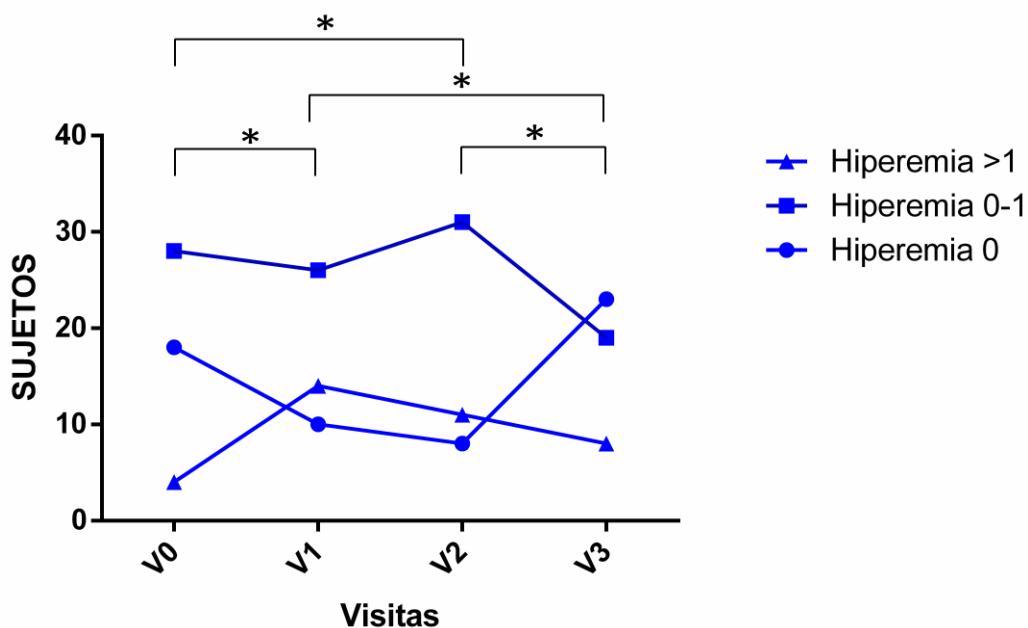


Figura 27. Muestra el número de sujetos que presentaron los distintos los valores de hiperemia conjuntival en los pacientes intervenidos con cirugía ASA en el seguimiento a seis meses.

**LASIK**

En la visita previa a la cirugía 18 de los sujetos incluidos en el estudio presentaban una hiperemia 0, 36 de los sujetos presentaron hiperemia (0-1) y solo 4 presentaban una hiperemia mayor que 1. Al mes de la cirugía 22 sujetos habían aumentado su hiperemia lo que representa un 44%, a su vez 9 sujetos (18%) habían disminuido la hiperemia. En la visita de los tres meses 11 sujetos habían aumentado la hiperemia (22%), y 15 sujetos habían disminuido la hiperemia (30%). En la visita tras seis meses de la cirugía, 6 sujetos aumentaron el nivel de hiperemia (12%) y 21 sujetos disminuyeron el nivel, un 42%.

El porcentaje de sujetos que cambian su hiperemia está en torno al 40% en todas las comparaciones. Resultó significativo el porcentaje de crecimiento entre la visita inicial y el mes ( $p=0,02$ ) y los tres meses también ( $p=0,019$ ). Y también resultó significativo el decrecimiento que hubo el mes y los seis meses ( $p=0,011$ ) y los tres meses y los seis meses ( $p=0,012$ ). (Figura 28)



**Figura 28.** Número de sujetos con los distintos valores de hiperemia conjuntival en sujetos intervenidos con técnica LASIK en el seguimiento a seis meses.  $*=p<0,05$

**ASA vs LASIK**

El porcentaje de individuos que cambia su hiperemia en ASA es menor que en LASIK. La hiperemia conjuntival fue mayor en el grupo intervenido con ASA especialmente a los seis meses que resultó significativo ( $p=0,031$ )

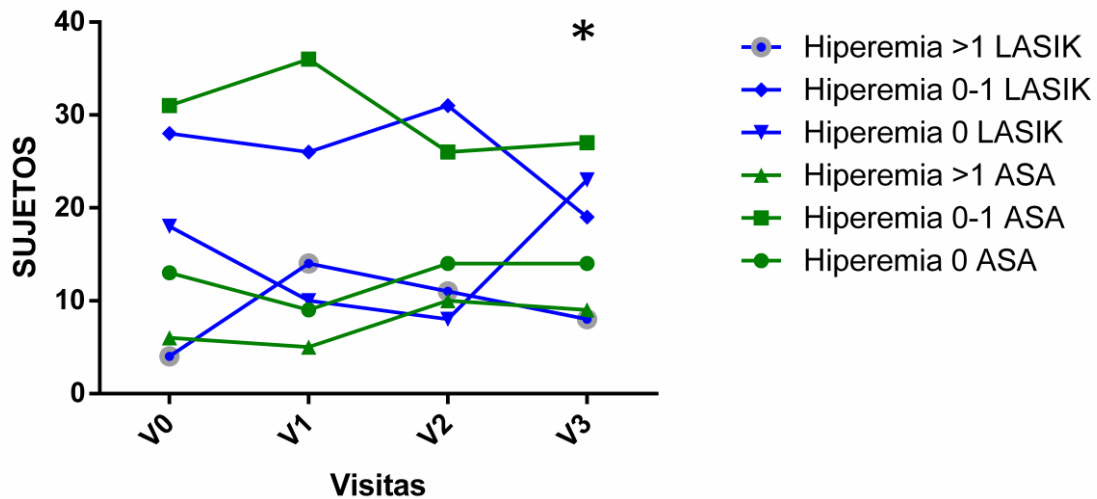


Figura 29. Número de sujetos con los distintos valores de hiperemia conjuntival tanto en los pacientes intervenidos con ASA como con LASIK.  $*=p\leq 0,05$

**T-BUT**

Resultaron significativos los efectos del tiempo ( $p<0,0001$ ), la técnica ( $p=0,007$ ) y su interacción ( $p=0,0006$ ), es decir que el T-BUT cambió significativamente a lo largo del tiempo, que el cambio no es el mismo en las dos técnicas, y que la evolución del T-BUT fue distinta en cada técnica.

**ASA**

El T-BUT en los pacientes intervenidos con ASA disminuyó significativamente al mes de la cirugía ( $p=0,0004$ ) con una media de 1,88 s, entre el mes y los tres meses se observó un aumento de 2,18 s que resultó significativo ( $p=0,0012$ ), y entre los 3 y los 6 meses continuó aumentando de forma significativa ( $p=0,019$ ) con una media de 2,6 s.

Los valores de T-BUT tras la cirugía ASA transcurridos seis meses son mayores que los previos a la cirugía con un aumento de 2,9 s que resultó significativo ( $p=0,002$ ).

También se encontraron diferencias significativas entre la visita del mes y los seis meses ( $p<0,0001$ ) donde el T-BUT aumentó 4,7 s.

La figura 30 muestra los resultados del T-BUT en el seguimiento a seis meses, tras cirugía ASA.

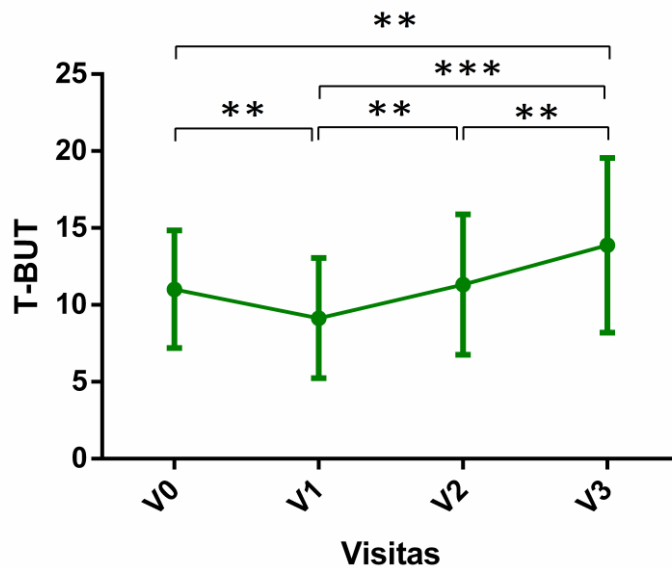


Figura 30. Muestra los valores obtenidos en el T-BUT en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía ASA y los cambios significativos entre visitas. \*\*\*= $p\leq 0,001$ , \*\*= $p\leq 0,01$

### **LASIK**

El T-BUT en los pacientes intervenidos con LASIK disminuyó significativamente al mes de la cirugía ( $p=0,0004$ ) con una media de 2,34 s, entre el mes y los tres meses se observó un aumento de 5,36 s que resultó significativo ( $p<0,0001$ ). Entre los tres y los 6 meses continuó aumentando con una media de 4,1 s resultando también significativo ese cambio ( $p=0,0001$ ).

Los valores de T-BUT tras la cirugía LASIK transcurridos seis meses fueron mayores que los previos a la cirugía con una diferencia de 7,12 s que resultó significativa ( $p<0,0001$ ).

También se encontraron diferencias significativas entre la visita previa a la cirugía y los tres meses donde el T-BUT ya era mayor 3,02 s ( $p=0,0002$ ) y entre la visita del mes y los seis meses ( $p<0,0001$ ) donde el T-BUT aumentó 9,46 s.

La figura 31 muestra los resultados del T-BUT en el seguimiento a seis meses, tras cirugía LASIK.

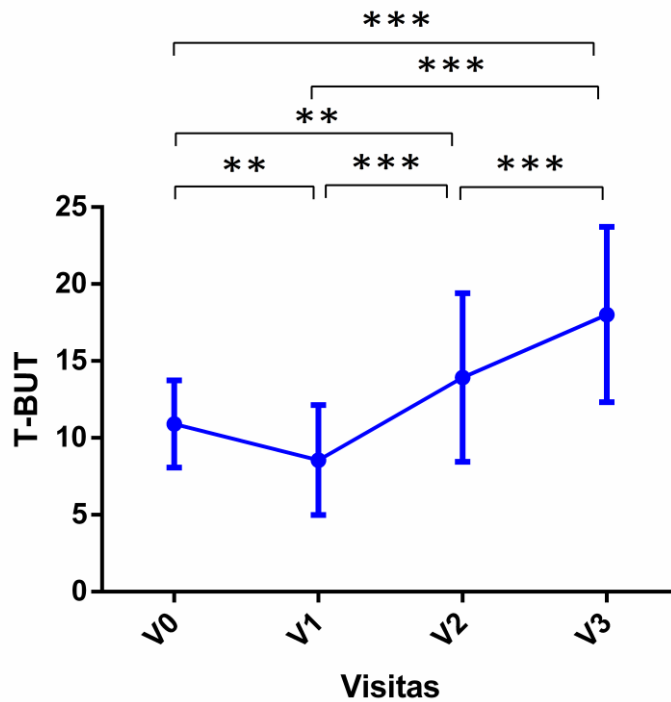


Figura 31. Muestra los valores obtenidos en el T-BUT en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía LASIK y los cambios significativos entre visitas. \*\*\*= $p\leq 0,001$ , \*\*= $p\leq 0,01$

### ASA vs LASIK

El T-BUT fue mayor en los pacientes intervenidos con LASIK a los tres y a los seis meses ( $p=0,02$  y  $p=0,0012$  respectivamente) (Figura 32).

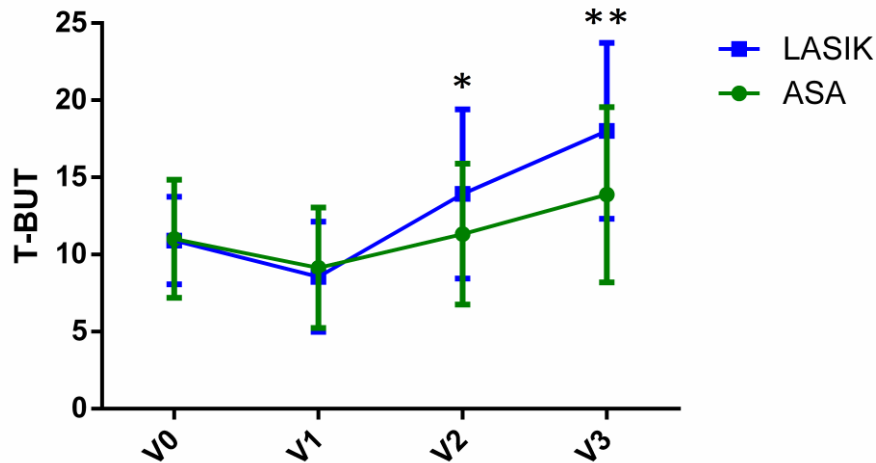


Figura 32. Muestra los valores obtenidos en T-BUT en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía ASA y LASIK los cambios significativos entre técnicas para cada visita. \*\*= $p \leq 0,01$ , \*= $p \leq 0,05$

### Tinción con fluoresceína

Respecto a los resultados de la tinción corneal evaluada con la escala de Oxford, se consideraron para el análisis en ambas técnicas dos posibles valores: tinción= 0 o tinción > 0.

Para evaluar la *evolución a lo largo del tiempo*, se utilizó la proporción de cambio. Se consideraron 3 proporciones, junto con sus intervalos de confianza, en la comparación entre dos momentos: decrecimiento, que corresponde a la proporción de individuos que pasaron de tener >0 a tener 0; crecimiento, la proporción que paso de tener 0 a >0; y total, individuos que cambiaron en cualquiera de las dos direcciones.

En el análisis de la evolución a lo largo del tiempo se encontró que el tiempo tuvo un efecto significativo en la tinción ( $p=0,030$ ), la tinción con fluoresceína no era la misma en todas las visitas. Cuando se comparó cada técnica por separado se vio que el tiempo tiene un efecto significativo en la tinción con fluoresceína solo cuando la técnica es LASIK ( $p=0,004$ ).

**ASA**

En la visita previa a la cirugía, 9 de los sujetos presentaban tinción grado  $>0$ , al mes de la cirugía 10 sujetos habían cambiado la tinción de 0 a  $>0$  lo que representa un 20%, a su vez 6 sujetos (12%) habían cambiado la tinción de  $>0$  a 0. En la visita de los tres meses 8 sujetos habían cambiado la tinción de 0 a  $>0$  lo que representa un 16%, a su vez 9 sujetos habían cambiado la tinción de  $>0$  a 0, un 18%. Tras seis meses de la cirugía, 5 sujetos habían cambiado la tinción de 0 a  $>0$  lo que representa un 10,2%, a su vez 10 sujetos habían cambiado la tinción de  $>0$  a 0, un 20,41%.

La figura 33 muestra el número de sujetos que presentó tinción 0 o tinción  $>0$ , en los pacientes intervenidos con técnica ASA.

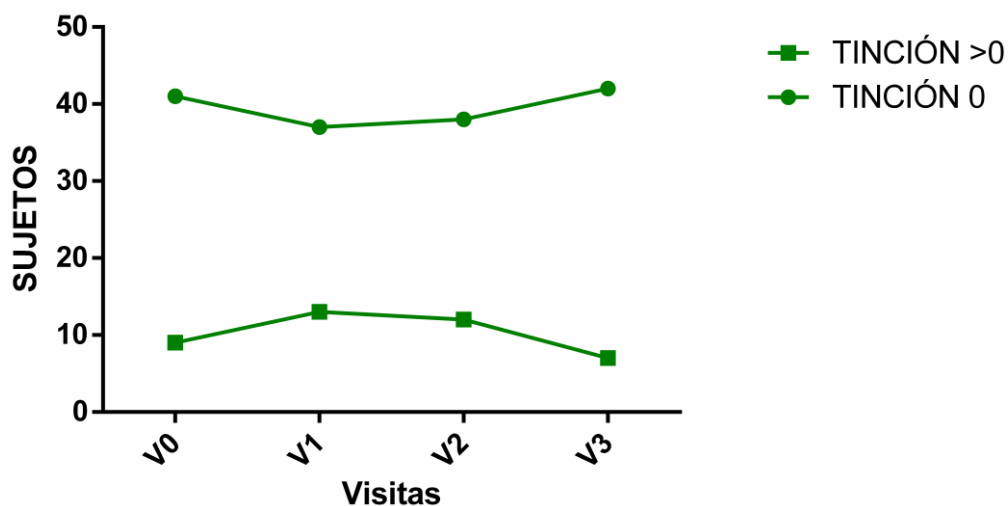


Figura 33. Muestra el número de sujetos que presentaron tinción grado 0 y tinción  $>0$  en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía ASA.

**LASIK**

En la visita previa a la cirugía ninguno de los sujetos incluidos en el estudio presentaban tinción, al mes de la cirugía 8 sujetos habían cambiado la tinción de 0 a  $>0$ , lo que representa un 16%, y ese cambio resultó significativo ( $p=0,013$ ). En la visita de los tres meses 1 sujeto había cambiado la tinción de 0 a  $>0$  lo que representa un 2%,



a su vez 5 sujetos habían cambiado la tinción de >0 a 0, un 10%. En la visita tras seis meses de la cirugía 1 sujeto había cambiado la tinción de 0 a >0 lo que representa un 2%, a su vez 3 sujetos habían cambiado la tinción de >0 a 0, un 6%. El porcentaje de sujetos que cambian su tinción está en torno al 10% en todas las visitas y salvo en el primer mes que 8 sujetos aumentan la tinción se aprecia una tendencia a decrecer a medida que pasa el tiempo.

Al comparar entre las diferentes visitas, solo se produce un cambio significativo de la tinción al mes de la cirugía, donde la tinción aumenta respecto de la visita inicial. (Figura 34)

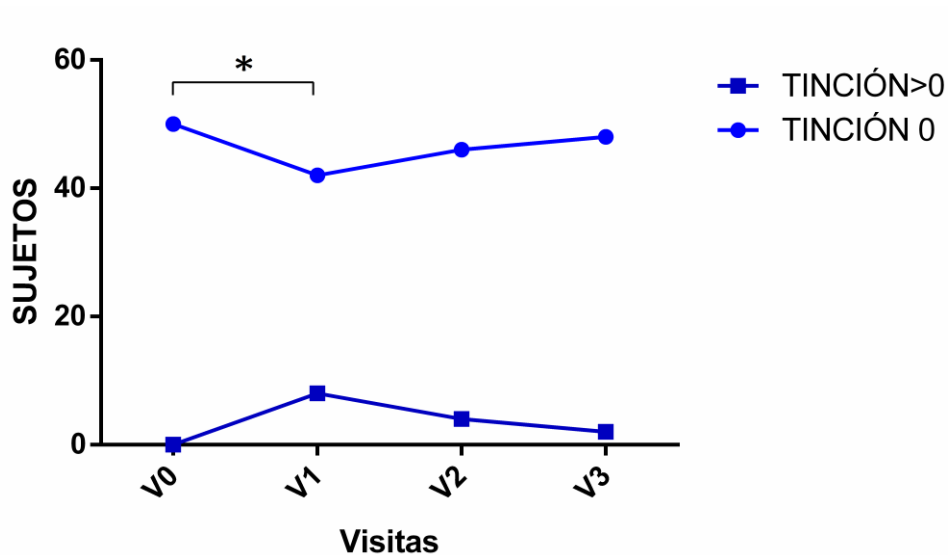


Figura 34. Muestra el número de sujetos que presentaron tinción grado 0 y tinción mayor que 0 en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía LASIK y los cambios significativos entre visitas.  $*=p \leq 0,05$

### ASA vs LASIK

El porcentaje de individuos que cambia su tinción (tanto aumento como disminución), en ASA es algo mayor que en LASIK. La tinción con fluoresceína es significativamente

mayor en ASA que en LASIK tanto en la visita pre-operatoria ( $p= 0,0018$ ) como a los tres meses ( $p=0,019$ ) (Figura 35).

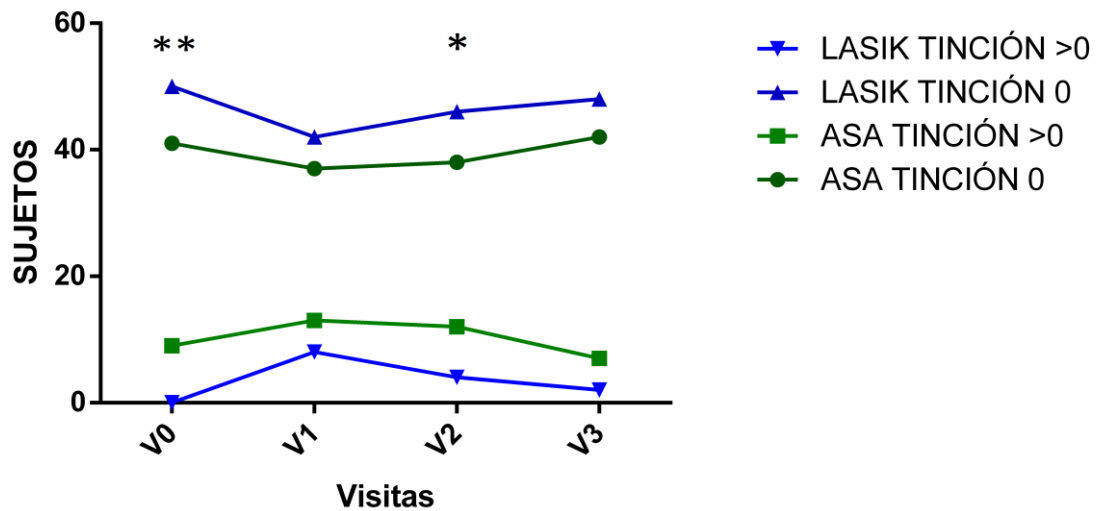


Figura 35. La figura muestra el cambio en la tinción con fluoresceína experimentado en ambas técnicas de la cirugía. \*\*= $p\leq 0,01$ , \*= $p\leq 0,05$

### **Test de Schirmer con anestesia**

En los resultados obtenidos para el test de Schirmer con anestesia se encontró que resultaron significativos los efectos del tiempo ( $p<0,0001$ ) y la técnica ( $p<0,0001$ ), es decir que el test de Schirmer cambió significativamente a lo largo del tiempo y es distinto en cada una de las técnicas.

### **ASA**

El test de Schirmer disminuyó en los pacientes intervenidos con ASA pero sin alcanzar la significación al mes con una media de 1,6 mm. A los tres meses se observó un aumento de 2,0 mm que tampoco resultó significativo y a los 6 meses continuó aumentando con una media de 3,01 mm, resultando significativo ese cambio entre la visita de los tres meses y los seis meses ( $p=0,022$ ).

Los valores del test de Schirmer tras la cirugía ASA transcurridos seis meses son mayores que los previos a la cirugía con un aumento de 3,4mm que resultó significativo ( $p=0,018$ ).

También se encontraron diferencias significativas entre la visita del mes y los seis meses ( $p=0,0002$ ) donde el test de Schirmer aumentó una media de 5,01mm.

Resultaron significativas las diferencias entre la visita de los seis meses y el resto de visitas. (Figura 36)

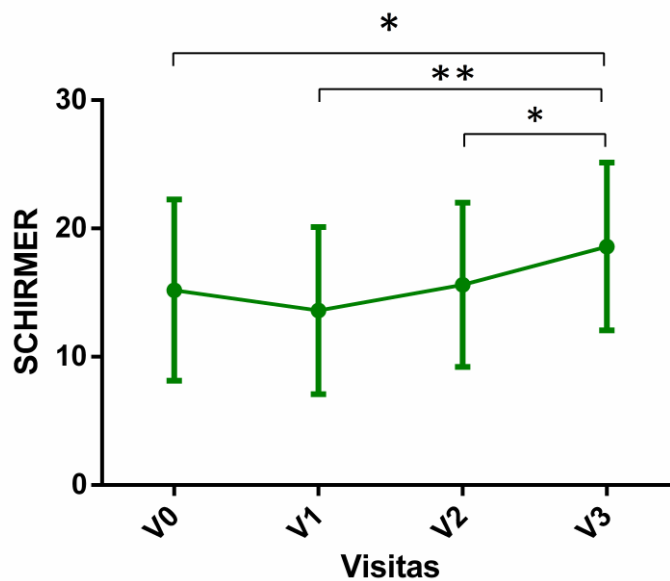


Figura 36. Muestra los valores obtenidos en el test de Schirmer con anestesia en cada visita para los pacientes intervenidos con cirugía ASA y los cambios significativos entre visitas.

\*\*= $p\leq 0,01$ , \*= $p\leq 0,05$

### LASIK

El test de Schirmer disminuyó significativamente en los pacientes intervenidos con LASIK ( $p<0,0001$ ) con una media de 3,7 mm, a los tres meses se observó un aumento de 3,76 mm que resultó significativo ( $p<0,0001$ ) llegando a alcanzar los valores pre-operatorios y a los 6 meses los valores se mantienen con un discreto cambio de 0,1 mm resultado no significativo ni clínica ni estadísticamente.

Los valores del test de Schirmer tras la cirugía LASIK transcurridos seis meses se mantienen igual que los valores pre-operatorios.

También se encontraron diferencias significativas entre la visita del mes y los seis meses ( $p < 0,0001$ ) donde el test de Schirmer aumentó una media de 3,86mm.

El test de Schirmer en la cirugía LASIK disminuyó drásticamente al mes de la cirugía, resultando significativas las diferencias entre esta y el resto de visitas. (Figura 37)

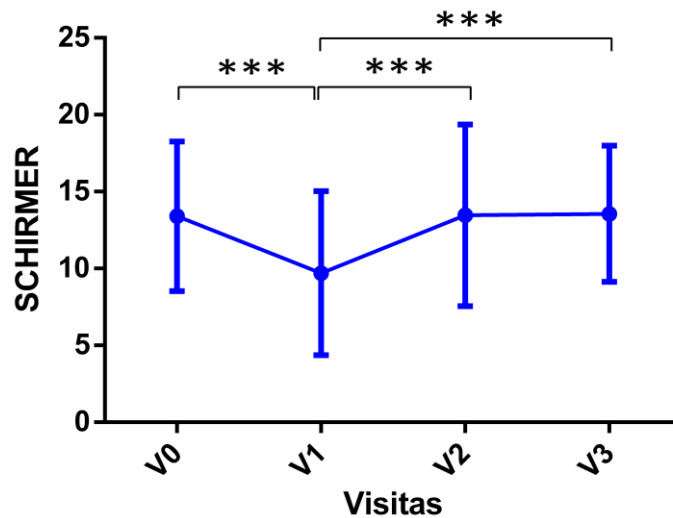


Figura 37. Muestra los valores obtenidos en el análisis del test de Schirmer en cada visita para los pacientes intervenido con cirugía ASA y los cambios significativos entre visitas.

\*\*\*= $p \leq 0,001$

### ASA vs LASIK

El test de Schirmer es significativamente mayor cuando la técnica de cirugía es ASA ( $p = 0,0001$ ). Las diferencias entre ambas técnicas resultaron significativas entre la visita del mes ( $p = 0,003$ ) y la visita de los seis meses ( $p = 0,0001$ ) (Figura 38).

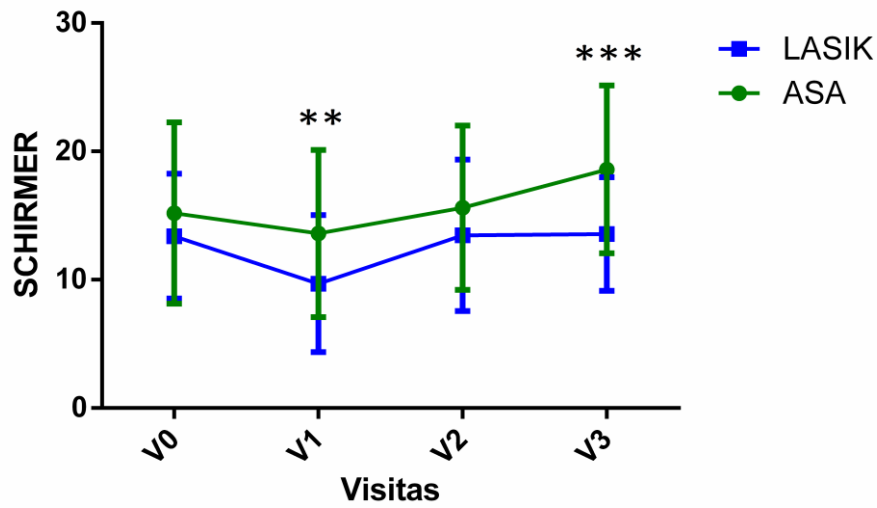


Figura 38. Muestra los valores obtenidos en el test de Schirmer con anestesia en cada visita, para los pacientes intervenidos con cirugía ASA y LASIK y los cambios significativos entre técnicas para cada visita. \*\*\*= $p \leq 0,001$ , \*\*= $p \leq 0,01$

#### **6.4. EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO ANALIZANDO EL EFECTO DE LAS LENTES DE CONTACTO**

Para todas las variables analizadas durante el seguimiento a seis meses se dividieron los datos en dos grupos según los sujetos habían sido portadores o no de LC previamente a la cirugía. Se estudió globalmente si el antecedente de LC condicionó una evolución postoperatoria diferente o no.

#### **Sintomatología, test de OSDI**

Se compararon los resultados entre los usuarios de LC y los no usuarios y no se encontraron diferencias significativas ( $p=0,3297$ ).

En la tabla 10 se muestran los resultados obtenidos para el test de OSDI en sujetos intervenidos con la técnica ASA y sujetos intervenidos con la técnica LASIK para las distintas visitas y según fuesen usuarios o no de LC.

		ASA		LASIK	
		NO USUARIOS LC	USUARIOS LC	NO USUARIOS LC	USUARIOS LC
OSDI	VO	21,79 ± 14,50	17,92 ± 17,98	7,67 ± 10,64	6,96 ± 6,19
	V1	19,96 ± 13,18	20,18 ± 16,48	11,22 ± 7,29	10,47 ± 9,86
	V2	15,64 ± 8,81	10,77 ± 9,95	7,55 ± 3,82	7,92 ± 6,51
	V3	10,54 ± 8,78	7,27 ± 6,46	4,49 ± 6,39	6,05 ± 6,50

**Tabla 10.** Muestra los valores del test de OSDI para los pacientes usuarios de LC y los valores de los no usuarios, para cirugía ASA y LASIK.

## Osmolaridad lagrimal

### Osmolaridad TearLab

Se encontraron diferencias significativas en la osmolaridad TearLab si los sujetos eran usuarios o no de LC ( $p=0,005367$ ), resultando significativamente mayor entre los usuarios de LC.

En la tabla 11 se muestran los resultados obtenidos para la osmolaridad TearLab en sujetos intervenidos con la técnica ASA para las distintas visitas y según fuesen usuarios o no de LC.

		ASA	
		NO USUARIOS LC	USUARIOS LC
TEARLAB	VO	302 ± 12,12	305,84 ± 14,84
	V1	304,83 ± 14,72	313,16 ± 16,45
	V2	301,25 ± 4,90	307,76 ± 11,31
	V3	294,50 ± 7,86	304,39 ± 13,52

Tabla 11. Muestra los valores de la osmolaridad TearLab para los pacientes usuarios de LC y los valores de los no usuarios, para cirugía ASA.

**Osmolaridad Fiske**

En los resultados obtenidos en sujetos intervenidos con la técnica ASA y sujetos intervenidos con la técnica LASIK no se encontraron diferencias significativas según fuesen usuarios o no de LC ( $p=0,1683$ ).

En la tabla 12 se muestran los resultados obtenidos para la osmolaridad Fiske en sujetos intervenidos con la técnica ASA y sujetos intervenidos con la técnica LASIK para las distintas visitas y según fuesen usuarios o no de LC.

	ASA		LASIK		
	NO USUARIOS LC	USUARIOS LC	NO USUARIOS LC	USUARIOS LC	
FISKE	VO	287,50 ± 11,38	296,32 ± 13,64	291,18 ± 12,19	296,36 ± 11,13
	V1	305,83 ± 12,40	307,37 ± 14,83	310,59 ± 15,60	306,06 ± 13,45
	V2	304,17 ± 9,96	303,95 ± 13,26	300 ± 15,00	302,73 ± 10,08
	V3	294,17 ± 6,69	298,16 ± 8,65	298,24 ± 10,74	299,09 ± 11,00

Tabla 12. Muestra los valores de la osmolaridad Fiske para los pacientes usuarios de LC y los valores de los no usuarios, para cirugía ASA y LASIK.

**T-BUT**

No se encontraron diferencias significativas entre los usuarios de LC o no usuarios ( $p=0,379$ ).

En la tabla 13 se muestran los resultados obtenidos para el T-BUT en sujetos intervenidos con la técnica ASA y sujetos intervenidos con la técnica LASIK para las distintas visitas y según fuesen usuarios o no de LC.



	ASA		LASIK		
	NO USUARIOS LC	USUARIOS LC	NO USUARIOS LC	USUARIOS LC	
	T-BUT	VO	11,67 ± 3,14	10,82 ± 4,04	11,47 ± 2,83
V1	10,25 ± 3,25	8,79 ± 4,07	7,35 ± 2,62	9,18 ± 3,86	
V2	11,25 ± 2,14	11,34 ± 5,11	14,53 ± 6,29	13,61 ± 5,09	
V3	14,92 ± 6,26	13,54 ± 5,54	18,41 ± 5,85	17,82 ± 5,69	

Tabla 13. Muestra los valores del test de T-BUT para los pacientes usuarios de LC previo a la cirugía y los valores de los no usuarios, para cirugía ASA y LASIK.

### Tinción con fluoresceína

Se compararon los valores entre los usuarios y no de LC y no se encontraron diferencias significativas ( $p=0,154$ ).

En la tabla 14 se muestran los resultados obtenidos para la tinción con fluoresceína en sujetos intervenidos con la técnica ASA y sujetos intervenidos con la técnica LASIK para las distintas visitas y según fuesen usuarios o no de LC).

	ASA		LASIK			
	NO USUARIOS LC	USUARIOS LC	NO USUARIOS LC	USUARIOS LC		
	TINCION CON FLUORESCENCIA	VO	Tinción 0	75%	84,21%	100%
		Tinción>0	25%	15,79%		
V1	Tinción 0	100%	65,79%	82,35%	84,85%	
	Tinción>0		34,21%	17,65%	15,15%	
V2	Tinción 0	91,67%	71,05%	100%	87,88%	
	Tinción>0	8,33%	28,95%		12,12%	
V3	Tinción 0	83,33%	86,49%	94,12%	96,97%	
	Tinción>0	16,67%	13,51%	5,88%	3,03%	

Tabla 14. Muestra los valores de la tinción con fluoresceína para los pacientes usuarios de LC previo a la cirugía y los valores de los no usuarios, para cirugía ASA y LASIK. % indica el porcentaje de sujetos que obtuvieron esa tinción.

### **Test de Schirmer con anestesia**

No se encontraron diferencias significativas entre los valores obtenidos para los usuarios y no usuarios de LC ( $p=0,2567$ ).

En la tabla 15 se muestran los resultados obtenidos para el test de Schirmer en sujetos intervenidos con la técnica ASA y sujetos intervenidos con la técnica LASIK para las distintas visitas y según fuesen usuarios o no de LC.

TEST DE SCHIRMER	ASA		LASIK	
	NO USUARIOS LC	USUARIOS LC	NO USUARIOS LC	USUARIOS LC
	VO	14,58 ± 5,66	15,39 ± 7,5	14,94 ± 3,72
V1	14,50 ± 8,12	13,32 ± 6,02	10,53 ± 5,68	9,27 ± 5,19
V2	15,75 ± 6,38	15,55 ± 6,49	14,41 ± 5,16	12,97 ± 6,27
V3	18,67 ± 6,31	18,57 ± 6,7	15,35 ± 3,98	12,64 ± 4,41

**Tabla 15.** Muestra los valores del test de Schirmer con anestesia para los pacientes usuarios de LC previo a la cirugía y los valores de los no usuarios, para cirugía ASA y LASIK.

### **6.5. RELACIÓN DE LA OSMOLARIDAD CON EL RESTO DE VARIABLES.**

Se evaluó la relación entre la variable osmolaridad previa a la cirugía y el resto de variables a lo largo de las visitas. Se consideró la osmolaridad medida con cada osmómetro y para cada técnica de cirugía por separado.

El objetivo era analizar si teniendo el valor de la osmolaridad previa se puede predecir el resultado de alguno de los tests diagnósticos del SOS durante el seguimiento.

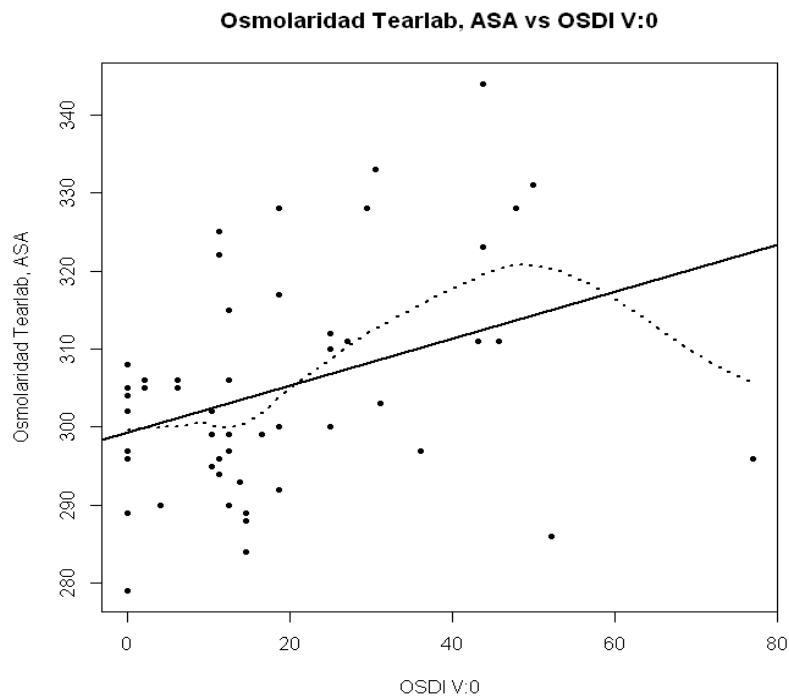
En la tabla siguiente (Tabla 16) se muestran las correlaciones que fueron significativas.

		<b>ASA TearLab</b>	<b>ASA Fiske</b>	<b>LASIK Fiske</b>
<b>OSDI</b>	VO	Rho: 0,3248/p=0,0214	NS	NS
	V1	NS	NS	NS
	V2	NS	NS	NS
	V3	NS	NS	NS
<b>HIPEREMIA</b>	VO	NS	NS	NS
	V1	NS	NS	NS
	V2	Rho:0,280/p=0,048	NS	NS
	V3	NS	NS	NS
<b>T-BUT</b>	VO	Rho:-0,581/p<0,0001	Rho:-0,338/p=0,016	Rho:-0,283/p=0,046
	V1	Rho:-0,345/p=0,014	Rho:-0,543/p=0,035	NS
	V2	Rho:-0,358/p=0,010	NS	NS
	V3	NS	NS	NS
<b>SCHIRMER</b>	VO	NS	NS	NS
	V1	NS	NS	NS
	V2	NS	NS	NS
	V3	NS	Rho:-0,333/p=0,019	Rho:-0,312/p=0,026

Tabla 16. Muestra todas las correlaciones analizadas con la osmolaridad basal previa a la cirugía.

### **Sintomatología, test de OSDI**

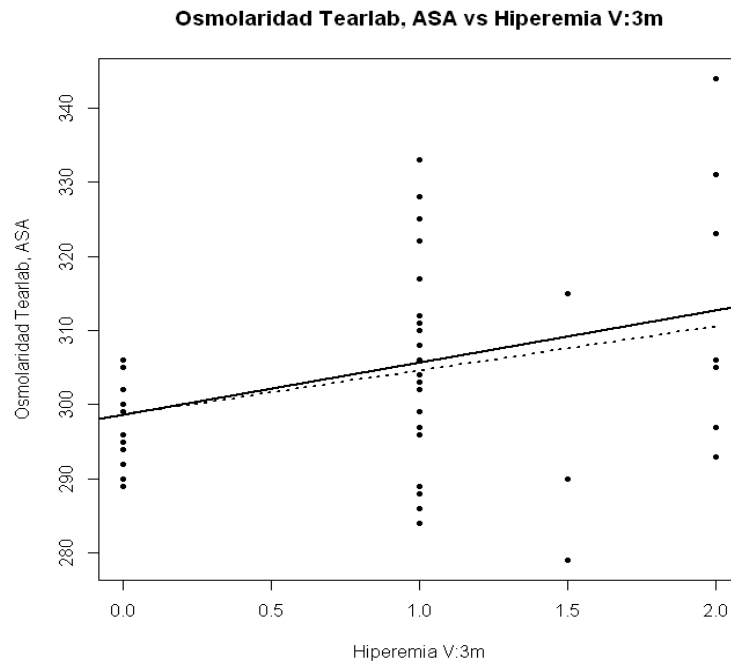
La correlación entre la osmolaridad TearLab y el test de OSDI resultó significativa y fue positiva en la visita previa a la cirugía, es decir a mayor osmolaridad TearLab mayor puntuación en el test de OSDI ( $Rho: 0,324/p=0,021$ ). (Figura 39)



**Figura 39.** Representación gráfica de la correlación positiva que mostró la osmolaridad TearLab inicial con el test de OSDI en la visita inicial, en cirugía ASA. La línea negra continua muestra la relación lineal y la línea puntuada el ajuste de un modelo suavizado.

### **Hiperemia**

La correlación entre la osmolaridad TearLab en cirugía ASA y la hiperemia es positiva y significativa en la visita de los tres meses, es decir a mayor osmolaridad inicial mayor hiperemia a los tres meses. ( $Rho: 0,280/p=0,048$ ) (Figura 40)



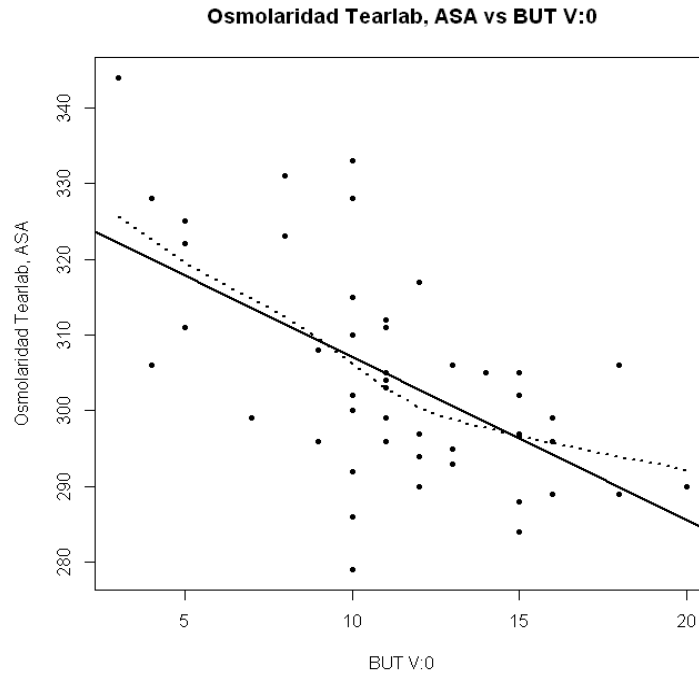
**Figura 40.** Representación gráfica de la correlación positiva que mostró la osmolaridad TearLab inicial con la hiperemia a los tres meses, en cirugía ASA. La línea negra continua muestra la relación lineal y la línea puntuada el ajuste de un modelo suavizado.

### **T-BUT.**

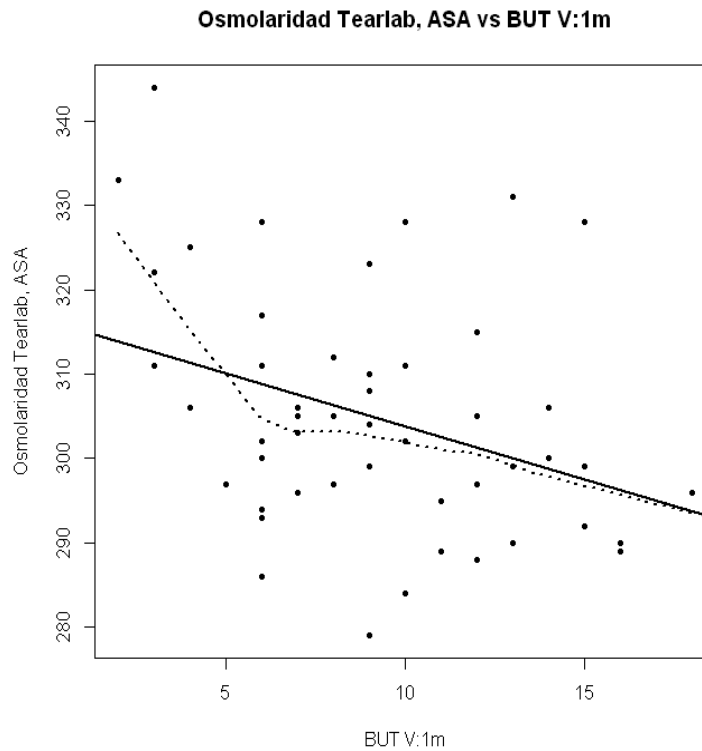
La correlación entre la osmolaridad TearLab y el T-BUT es negativa en todas las visitas y significativa en la visita previa a la cirugía ASA (Rho: -0,581/p<0,0001), al mes (Rho:-0,345/p=0,041) y a los tres meses (Rho:-0,358/p=0,010), es decir a mayor osmolaridad TearLab inicial menor T-BUT en todas las visitas. (Figuras 41, 42 y 43)

También se encontró correlación entre la osmolaridad Fiske y el T-BUT en ASA, también fue negativa en todas las visitas y significativa en la visita previa a la cirugía ASA (Rho:-0,338/p=0,016), al mes (Rho:-0,543/p=0,035), es decir a mayor osmolaridad Fiske inicial menor T-BUT (Figuras 44 y 45).

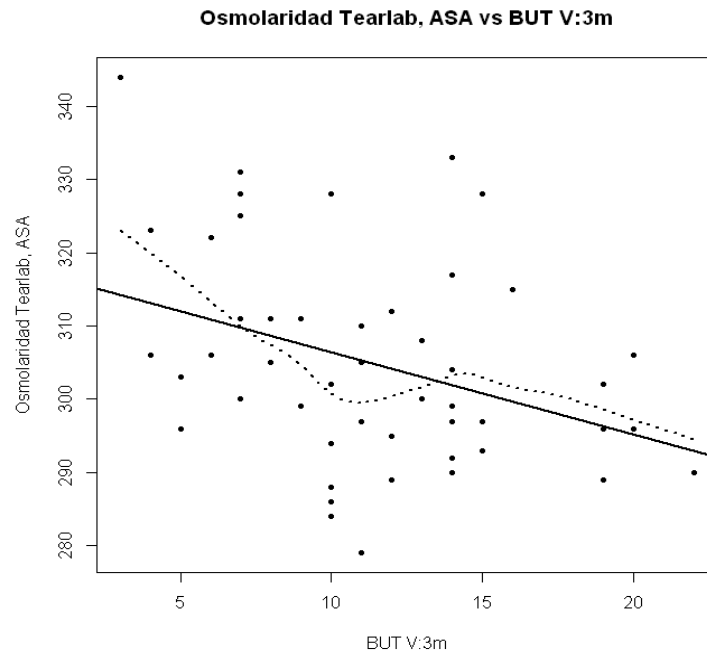
En LASIK también resultó significativa la correlación entre la osmolaridad Fiske y el T-BUT en la visita previa a la cirugía siendo esta correlación negativa (Rho:-0,283/p=0,046) es decir a mayor osmolaridad Fiske inicial menor T-BUT (Figura 46).



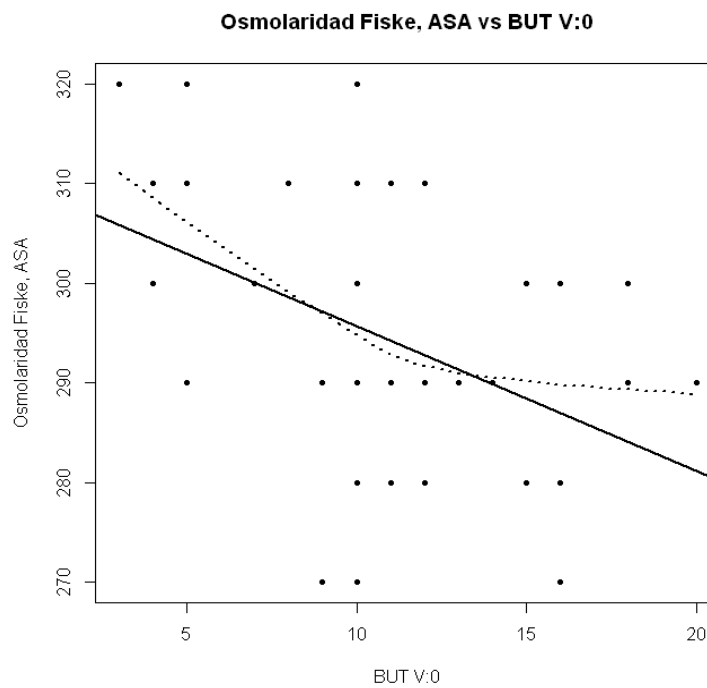
**Figura 41.** Representación gráfica de la correlación negativa que mostró la osmolaridad TearLab inicial con el T-BUT en la visita inicial, en cirugía ASA. La línea negra continua muestra la relación lineal y la línea puntuada el ajuste de un modelo suavizado.



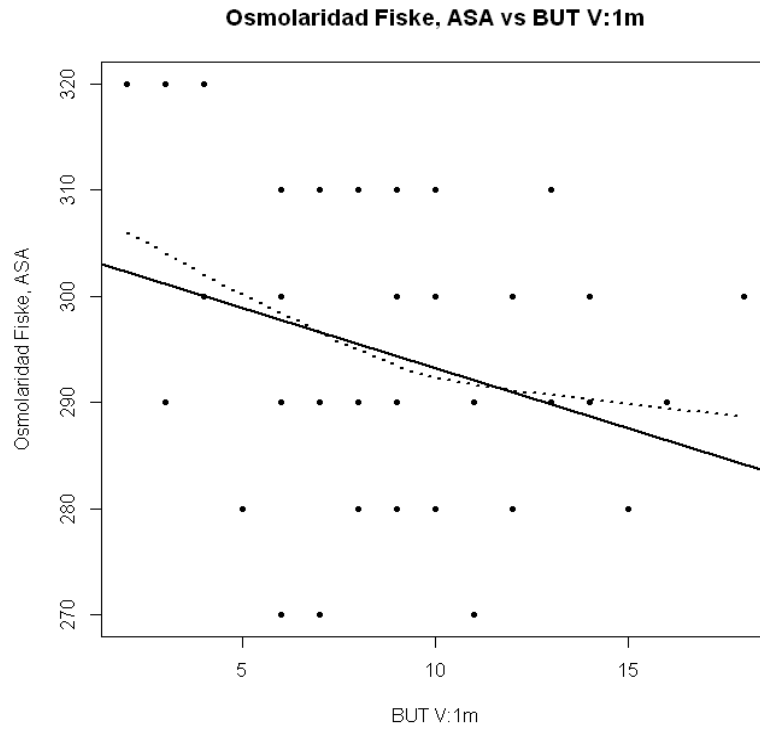
**Figura 42.** Representación gráfica de la correlación negativa que mostró la osmolaridad TearLab inicial con el T-BUT en la visita del mes, en cirugía ASA. La línea negra continua muestra la relación lineal y la línea puntuada el ajuste de un modelo suavizado.



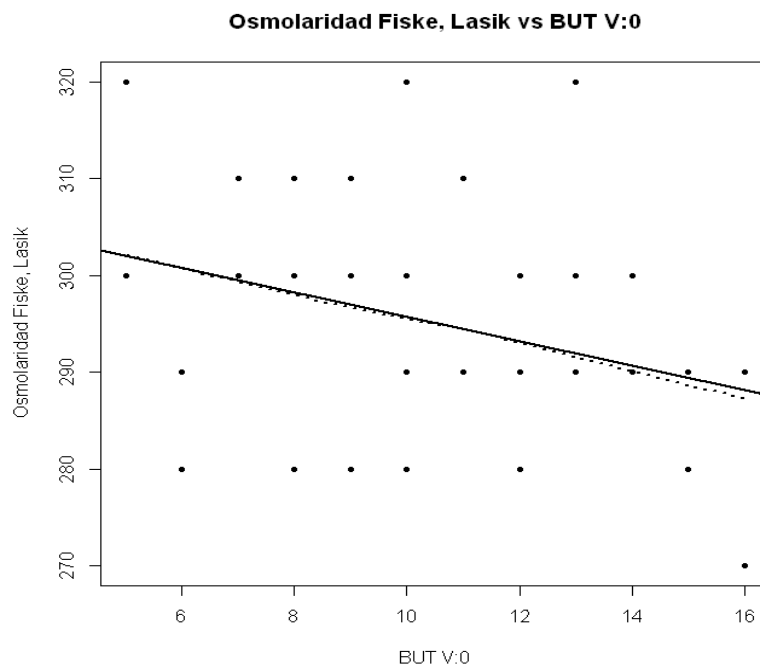
**Figura 43.** Representación gráfica de la correlación negativa que mostró la osmolaridad inicial con el T-BUT en la visita de los tres meses, en cirugía ASA. La línea negra continua muestra la relación lineal y la línea puntuada el ajuste de un modelo suavizado.



**Figura 44.** Representación gráfica de la correlación negativa que mostró la osmolaridad Fiske inicial con el T-BUT en la visita inicial, en cirugía ASA. La línea negra continua muestra la relación lineal y la línea puntuada el ajuste de un modelo suavizado.



**Figura 45.** Representación gráfica de la correlación negativa que mostró la osmolaridad Fiske inicial con el T-BUT al mes en cirugía ASA. La línea negra continua muestra la relación lineal y la línea puntuada el ajuste de un modelo suavizado.



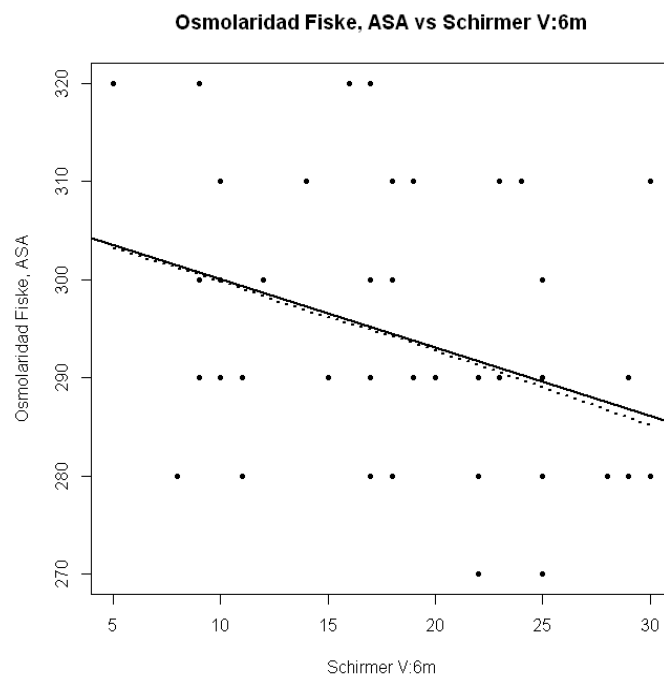
**Figura 46.** Representación gráfica de la correlación negativa que mostró la osmolaridad Fiske inicial con el T-BUT en la visita inicial, en cirugía LASIK. La línea negra continua muestra la relación lineal y la línea puntuada el ajuste de un modelo suavizado.



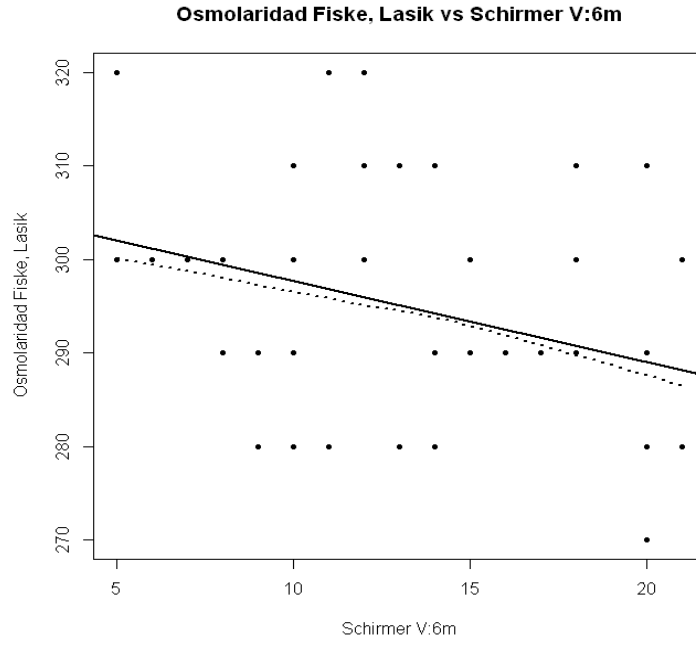
**Test de Schirmer**

La correlación entre la osmolaridad Fiske y el test de Schirmer en cirugía ASA fue negativa en todas las visitas pero significativa solo en la visita a los seis meses de la cirugía (Rho: -0,333/p=0,041). Es decir a mayor osmolaridad Fiske inicial menor test de Schirmer a los seis meses. (Figura 47)

Esa correlación también fue negativa y significativa en la cirugía LASIK a los 6 meses (Rho:-0,312/p=0,026). (Figura 48)



**Figura 47.** Representación gráfica de la correlación negativa que mostró la osmolaridad inicial con el test de Schirmer en la visita de los seis meses en cirugía ASA. La línea negra continua muestra la relación lineal y la línea puntuada el ajuste de un modelo suavizado.



**Figura 48.** Representación gráfica de la correlación negativa que mostró la osmolaridad inicial con el test de Schirmer a los seis meses, en cirugía LASIK. La línea negra continua muestra la relación lineal y la línea puntuada el ajuste de un modelo suavizado.

**RESUMEN DE LOS RESULTADOS.****RESULTADOS DE LOS TESTS REALIZADOS****OSDI**

Cambia significativamente en el tiempo, el cambio no es el mismo para las dos técnicas y la evolución también es distinta.

ASA: aumenta al mes (no significativo), a los tres meses decrece significativamente y a los seis meses vuelve a decrecer de forma significativa. Los valores previos son mayores que a los seis meses de la cirugía.

LASIK: aumenta al mes significativamente, a los tres meses decrece significativamente y sigue disminuyendo a los seis de manera no significativa.

El test de OSDI es significativamente mayor en el grupo intervenido con ASA.

Las diferencias entre técnicas alcanzan la significación en la visita previa, la sintomatología era mayor en pacientes que iban a ser intervenidos con ASA, al mes seguían siendo mayores significativamente y a los seis también.

**OSMOLARIDAD TEARLAB**

La osmolaridad TearLab no fue la misma en todas las visitas.

ASA: al mes de la cirugía aumentó significativamente la osmolaridad, a los tres meses disminuyó significativamente y a los seis meses sigue disminuyendo significativamente.

Entre los valores previos y los obtenidos a los seis meses no hubo diferencias.

**OSMOLARIDAD FISKE**

La osmolaridad Fiske no fue la misma en todas las visitas pero la evolución en ambas técnicas fue la misma.

ASA: la osmolaridad Fiske aumentó significativamente al mes, a los tres meses disminuyó (no significativo el cambio), y a los seis meses sigue disminuyendo significativamente. Los valores a los seis meses son más elevados que los previos pero sin alcanzar significación.

*LASIK*: la osmolaridad Fiske aumentó significativamente al mes, disminuyó a los tres meses sin alcanzar la significación y a los seis meses sigue disminuyendo sin ser significativo el cambio.

Los valores a los seis meses son más elevados que los previos rozando la significación estadística.

No hay diferencias entre las dos técnicas en ninguna de las visitas pero los valores en *LASIK* a los seis meses resultaron algo mayores.

#### HIPEREMIA CONJUNTIVAL

La evolución en el tiempo de la proporción de cambio de la hiperemia conjuntival no fue igual para ambas técnicas.

*ASA*: ninguno de los porcentajes de cambio resultó significativo en ninguna de las visitas. No hubo diferencias entre los valores previos y a los seis meses.

*LASIK*: la hiperemia aumentó al mes resultando el porcentaje de cambio significativo, a los tres meses disminuyó (no significativo) y a los seis meses siguió disminuyendo significativamente.

No hubo diferencias entre los valores previos y los obtenidos a los seis meses.

La hiperemia a los seis meses fue significativamente mayor en los pacientes intervenidos con *ASA*.

#### T-BUT

El T-BUT cambió significativamente a lo largo del tiempo, el cambio no fue el mismo en ambas técnicas y la evolución fue diferente.

*ASA*: el T-BUT disminuyó al mes significativamente, aumentó a los tres meses significativamente y a los seis meses siguió aumentando de forma significativa.

*LASIK*: disminuyó significativamente al mes (más que en *ASA*), aumentó significativamente a los tres meses y siguió aumentando a los seis meses de forma significativa. Los valores a los seis meses fueron mayores que antes de la cirugía.

El T-BUT fue mayor en el grupo intervenido con *LASIK*, significativamente en la visita de los tres y seis meses.

### TINCIÓN CON FLUORESCEINA

El tiempo tuvo un efecto significativo en la tinción cuando la técnica fue LASIK.

*ASA*: los cambios en la tinción no fueron significativos en ninguna de las visitas. No hubo diferencias entre los valores previos y a los seis meses.

*LASIK*: la tinción aumentó significativamente al mes de la cirugía y tuvo una tendencia a decrecer a medida que fue pasando el tiempo. Previo a la cirugía ningún paciente presentaba tinción, a los seis meses dos pacientes seguían con tinción.

La tinción fue mayor en *ASA* en todas las visitas alcanzando significación en la visita previa y a los tres meses.

### SCHIRMER CON ANESTESIA

El test de Schirmer cambió significativamente a lo largo del tiempo y el cambio fue distinto en cada técnica.

*ASA*: el test de Schirmer disminuyó al mes sin llegar a alcanzar la significación, aumentó a los tres meses (no significativo) y continuó aumentando significativamente a los seis meses.

Los valores a los seis meses fueron mayores significativamente que los previos.

*LASIK*: el test de Schirmer disminuyó al mes significativamente, a los tres meses aumenta significativamente y a los seis meses se mantiene estable. Los valores pre-operatorios se mantuvieron estables a los seis meses.

El test de Schirmer fue mayor cuando la técnica fue *ASA* alcanzando la significación en la visita del mes y de los seis meses.

### **EFFECTO DE LAS LENTES DE CONTACTO**

La osmolaridad TearLab fue significativamente mayor entre los usuarios de LC en todas las visitas.

La osmolaridad Fiske fue significativamente mayor entre los usuarios de LC solo en la visita inicial tanto en cirugía *ASA* como *LASIK*.

En el resto de tests realizados no se encontraron diferencias significativas.

---

**RELACIÓN DE LA OSMOLARIDAD CON EL RESTO DE VARIABLES****Osmolaridad TearLAB en ASA**

Se encontró correlación significativa positiva con el test de OSDI, a mayor osmolaridad inicial mayor OSDI inicial.

Se encontró correlación significativa positiva con la HIPEREMIA, a mayor osmolaridad inicial mayor hiperemia conjuntival a los tres meses.

Se encontró correlación significativa negativa con el T-BUT, a mayor osmolaridad inicial menor T-BUT inicial, al mes y a los tres meses.

**Osmolaridad Fiske en ASA**

Se encontró correlación significativa negativa con el T-BUT, a mayor osmolaridad inicial menor T-BUT inicial y al mes.

Se encontró correlación significativa negativa con el test de SCHIRMER, a mayor osmolaridad inicial menor test de Schirmer a los seis meses.

**Osmolaridad Fiske en LASIK**

Se encontró correlación significativa negativa con el T-BUT, a mayor osmolaridad inicial menor T-BUT inicial.

Se encontró correlación significativa negativa con el test de SCHIRMER, a mayor osmolaridad inicial menor test de Schirmer a los seis meses.

## ***7. DISCUSIÓN***

---

### **7.1. DE LA METODOLOGÍA UTILIZADA**

El propósito de este estudio era evaluar el impacto de dos técnicas de cirugía refractiva corneal en la SO durante un seguimiento a seis meses donde se realizaron diferentes visitas.

La sistemática llevada a cabo durante la presente investigación comprendió el análisis de la osmolaridad lagrimal y la SO mediante varios tests diagnósticos previo a la realización de la cirugía y con un seguimiento a seis meses, incluyendo una visita al mes, a los tres meses y a los seis meses de la cirugía.

#### **De las técnicas quirúrgicas**

Las dos técnicas elegidas para su estudio están englobadas dentro de las técnicas de cirugía corneal refractiva más realizadas actualmente. Ambas técnicas son seguras (Rapuano, 2006; Ghadhfan y cols., 2007) y con muy buenos resultados visuales (Steinert y Bafna, 1998; Ghadhfan y cols., 2007).

El término ASA incluye los avances en las cirugías de superficie (Trattler, 2008) y el término SBK engloba los avances en LASIK que han permitido crear lenticulos más finos y por lo tanto lechos estromales mayores (Azar y cols., 2008).

Las diferencias principales entre ambas técnicas se producen tras la realización de la cirugía, mientras que la técnica LASIK proporciona una buena visión a las pocas horas, en ASA esa recuperación es más lenta y dependiente del cierre del epitelio tras la cirugía.

Debido a la retirada del epitelio en cirugía ASA otra diferencia entre las técnicas son las molestias iniciales, mientras que en LASIK desaparecen casi a las horas de la cirugía en ASA hay que esperar a la re-epitelización para la desaparición de las molestias.

El impacto en la biomecánica corneal es mayor en la cirugía LASIK (Pedersen y cols., 2014) pero la mejora en las técnicas de cirugía LASIK con la creación de lenticulos finos se está asociando a una disminución del mismo (Dong y Zhou, 2012), en menos pérdida de sensibilidad y una rápida recuperación (Barequet y cols., 2008; Salamao y cols., 2009).

Varios estudios han comparado el LASIK y la cirugía ASA concluyendo la gran mayoría que la cirugía ASA causa menos efectos y menos severos en los síntomas de SOS, en la



función lagrimal y en la SO para las mismas ablaciones (Perez-Santonja y cols., 1999; Lee y cols., 2000; Havesian y cols., 2001; Matsui y cols., 2001), por ese motivo la cirugía ASA está volviendo a popularizarse y es el método de elección cuando los valores diagnósticos del SOS se encuentran al límite.

El SOS post-cirugía refractiva corneal esta descrito como la complicación que más reduce la satisfacción del paciente (Ang y cols., 2001; Havesian y cols., 2001; Quinto y cols., 2008). Debido al conocimiento de los procedimientos de cirugía refractiva, las complicaciones se han ido reduciendo pero no así las complicaciones asociadas al SOS, que siguen persistiendo pese a una buena educación al paciente sobre la sequedad y un tratamiento con lágrimas artificiales.

Los problemas de SOS post-cirugía afectan a la calidad de visión ya que alteran la función óptica de la lágrima produciéndose un incremento de las aberraciones ópticas y otros factores que degradan la calidad de la imagen retiniana como son la dispersión de la luz, la alteración de la transparencia y la reflexión (Montes-Mico y cols., 2005).

La etiopatogenia es compleja y está relacionada con varios factores: se asocia con una disminución de la sensibilidad corneal (Matsui y cols., 2001; Horwath-Winter y cols., 2004; Herrmann y cols., 2005; Lee y cols., 2006; Darwish y cols., 2007) y una disminución de la producción de lágrima (Heigle y Plugfelder, 1996) debido a la ruptura del arco aferente de secreción. También se ha asociado con un incremento de la evaporación ya que la cirugía influye sobre la frecuencia de parpadeo y altera la capa lipídica (Nakamori y cols, 1997), y por último, se ha asociado también con la toxicidad del tratamiento post-operatorio y con el cambio de curvatura que puede provocar una distribución anormal y una mayor inestabilidad de la PL (Ang y cols., 2001).

Principalmente el SOS post-cirugía refractiva corneal parece estar relacionado con un mecanismo de base neural donde principalmente se altera la sensibilidad corneal. En 1980 Jordan y Baum ya demostraron que la mayor parte de la secreción lagrimal se produce en respuesta a una estimulación neural (Jordan y Baum, 1980). La sensibilidad corneal está mediada por los nervios estromales que provienen de los nervios ciliares largos y penetran en la membrana de Bowman (Schimmelpfennig, 1982; Kim y Kim, 1999). Tras la realización de la cirugía, de la herida corneal o del corte con el microqueratomo, dependiendo de la técnica realizada, las terminaciones nerviosas se excitan y se dañan los nervios, rompiéndose el componente aferente y produciendo

una alteración de la secreción lagrimal, una disminución de la producción de mucina (Gilbard y cols., 1984; Gilbard y Rossi, 1994; Li y cols., 2004).

En cirugía ASA se retira el epitelio corneal con las terminaciones nerviosas a través de la aplicación de alcohol. En LASIK con la creación del lentículo se hace un corte tangencial donde se cortan los nervios ciliares largos que penetran la membrana de Bowman, excepto en la zona de la bisagra. En ambas técnicas, con la posterior ablación láser se causa más daño a los nervios lo que produce una pérdida de sensibilidad corneal. En cirugía LASIK la posición en la que se realiza la bisagra (nasal vs superior) del lentículo también se ha asociado con la inducción de SOS (Barequet y cols., 2008; Salamao y cols., 2009): aunque es cierto que los troncos de los nervios ciliares abordan la córnea en el meridiano horizontal, no lo es menos que lo hace periféricamente a una profundidad a la que resulta difícil que un colgajo convencional de LASIK pueda seleccionarlos. A día de hoy es un tema sin acuerdo en los estudios y todavía sin determinar su papel en la disfunción de la PL tras la cirugía refractiva corneal.

La sensibilidad corneal parece recuperarse de forma diferente en las dos técnicas, existiendo cierta controversia al respecto; Kanellopoulos y cols. (Kanellopoulos y cols., 1997) describieron que la sensibilidad tras LASIK era mayor que en PRK entre los seis y doce meses tras cirugía, mientras que Perez-Santonja y cols. (Perez-Santonja y cols., 1999) describieron una mayor depresión de la sensibilidad corneal durante los tres primeros meses, mayor en LASIK que en PRK aunque los valores eran similares tras seis meses de la cirugía.

Han sido numerosos los estudios que han comparado las cirugías de superficie con LASIK en términos de secreción y estabilidad lagrimal (Lee y cols., 2000; Dooley y cols., 2012; Ang y cols., 2001; Murakami y Manche, 2012) pero solo un reducido número de artículos ha estudiado la osmolaridad lagrimal tras cirugía refractiva corneal por eso uno de los objetivos de este estudio fue analizar los cambios en la osmolaridad lagrimal tras la cirugía a un seguimiento a seis meses y analizar a su vez varios tests diagnósticos del SOS comparando dos técnicas de cirugía refractiva hoy en auge como son la cirugía ASA y el LASIK SBK.

### **De los tests seleccionados**

Un paciente que va a ser intervenido con cualquiera de las técnicas de cirugía refractiva pasa a ser reconocido como un sujeto “en riesgo” de desarrollar un ojo seco tras la cirugía (DEWS, 2007a). Como ya se ha comentado anteriormente en varios apartados de este trabajo, ese riesgo es difícil de cuantificar debido a la carencia de un conjunto uniforme de criterios para el diagnóstico del ojo seco. Tradicionalmente se han utilizado varias pruebas oftalmológicas con sus valores de corte establecidos para el diagnóstico de SOS (DEWS, 2007b), pero son pruebas no exentas de controversia debido a su baja repetibilidad y reproducibilidad o la propia alteración de la SO al realizar el test (Lemp, 1995).

Durante años esas pruebas se han dividido en cuatro grupos de pruebas diagnósticas que se han aplicado universalmente para evaluar *los síntomas, la estabilidad lagrimal, la tinción* de la superficie y el *flujo lagrimal* (DEWS, 2007b).

Dentro del primer grupo, se encuentran los cuestionarios de síntomas, que proporcionan una excelente oportunidad para detectar los síntomas de un paciente que pueda tener un ojo seco de una manera rápida y sencilla. Existen varios tipos de cuestionarios, y en nuestro estudio nos decantamos por el cuestionario OSDI por ser un cuestionario rápido y concreto que cubre todos los aspectos que nos interesaba averiguar en el estudio; como las alteraciones en la visión, problemas en los ojos que impiden realizar actividades cotidianas e incomodidad ocular. Valores a partir de 13 se consideraron SOS leves (Schiffman y cols., 2000).

En el segundo grupo de pruebas, análisis de la estabilidad de la PL, lo que se examina es el tiempo que tarda en romperse la PL (T-BUT) y por consiguiente su estabilidad. Se han establecido valores de corte mayores a 10 s (Lemp y Hamill, 1973). Este test ha sido criticado por ser un test invasivo ya que la propia instilación de fluoresceína desestabiliza la PL (Mengher y cols., 1985). En este estudio la fluoresceína se instiló con una pipeta para alterar lo mínimo posible la superficie, tener un volumen estándar de colorante y obtener resultados los más repetibles haciendo siempre la media de tres repeticiones.

En el tercer grupo de tests se encuentra la graduación de la tinción de la SO. La córnea, y en especial el epitelio corneal, constituyen la principal barrera de defensa frente a

cuerpos extraños. Cuando esta barrera comienza a alterarse es posible detectarlo a través de la tinción con un colorante, comúnmente con fluoresceína sódica. Para la graduación de esa tinción se han descrito numerosas escalas, entre las más comúnmente utilizadas se encuentran las de: Van Bijsterveld (Van Bijsterveld, 1969), escala de Oxford (Bron y cols., 1997) y una versión del sistema de NEI/Industry Workshop (Lemp, 1995). En este estudio nos decidimos por usar la escala de Oxford por tener un intervalo más amplio (0-5) y ser el más comúnmente utilizado en la práctica clínica.

En el cuarto grupo de tests se encuentran los que miden la secreción lagrimal o flujo lagrimal donde está el popular test de Schirmer, test descrito inicialmente por Otto Schirmer (1903). Mide la producción de lágrima, valor directamente relacionado con el flujo lagrimal. Existen varias versiones del test: Schirmer I, II y basal. En nuestro estudio utilizamos el test de Schirmer I modificado (Hanson y cols., 1975) donde se utiliza una gota de anestesia, siendo el valor de corte de 5mm en 5 minutos (Lucca y cols., 1990). A lo largo de los años este test ha demostrado una baja reproducibilidad y una alta invasibilidad a la superficie (Lee y Hyun, 1988; Cho y Yap, 1993) pero sigue siendo uno de los tests tradicionales a la hora de diagnosticar un ojo seco.

La osmolaridad lagrimal es un test que hace años ya se propuso como el “gold standard” (DEWS, 2007) pero su utilidad ha estado obstaculizada por diversas causas que se han ido resolviendo a lo largo de los años y que hace que ahora se pueda utilizar de forma más habitual en el entorno clínico. Fue en 2007 cuando se introdujo la osmolaridad en la definición de SOS y hoy en día está comúnmente aceptado que el SOS se acompaña de un incremento de osmolaridad (DEWS, 2007a). Pese a que fue en 1952 (Balik, 1952) cuando empezaron a aparecer datos que asociaban la osmolaridad lagrimal alta con el SOS, se han presentado muchos problemas en los métodos de medida. Las técnicas iniciales requerían tomar grandes volúmenes de lágrima estableciendo así un largo contacto con la SO y estimulando la secreción lagrimal. El equipamiento era caro, con problemas de calibración, mantenimiento y consumo de tiempo haciendo necesario personal entrenado para su utilización. Esos problemas se han ido resolviendo y hoy en día encontramos varias opciones en el mercado para la medida de la osmolaridad lagrimal. El sistema de medida más novedoso en el mercado es el Tearlab®, sistema que funciona mediante conductividad eléctrica de fluidos y que

ha salido al mercado en los últimos años. El otro tipo de osmómetros que se han considerado como el “gold standard”, por las pequeñas cantidades necesarias (entre 0,5 y 2  $\mu$ l) y por presentar mejor repetibilidad (Mercier y cols., 1978) son los osmómetros que funcionan mediante punto de congelación. Debido a que el TearLab® es lo más novedoso hoy en día en el mercado, y a que los osmómetros mediante punto de congelación han sido considerados el “gold estándar” en la medida de la osmolaridad, se decidió incorporar los dos osmómetros en el estudio.

## **7.2. DE LAS LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Del método de muestreo**

El diseño del estudio fue comparativo controlado pero no aleatorizado, lo cual implica tener que admitir que existan una serie de sesgos en la determinación de qué pacientes se sometieron a cada técnica que justifica que, por ejemplo, hubiera diferencias significativas en valores basales entre ambos grupos para algunas variables. Aunque los pacientes se reclutaron en diferentes centros, se hizo en la misma ciudad y durante la misma época del año. Los dos grupos de estudio fueron examinados bajo los mismos criterios y bajo las mismas condiciones para minimizar los efectos externos y que las diferencias fuesen solo debidas a la técnica quirúrgica.

Los cirujanos que realizaron las técnicas fueron diferentes aunque siempre el mismo cirujano realizó todas las cirugías ASA y el mismo cirujano las LASIK. El láser empleado para cada técnica también fue diferente aunque se intentó utilizar los perfiles de ablación más similares para minimizar el posible efecto.

En los pacientes intervenidos con cirugía de superficie no hubo criterios de selección ya que a todos se les realizó cirugía de superficie. El grupo de los pacientes intervenidos con LASIK podría estar más sesgado ya que los pacientes que no tenían las condiciones óptimas para realizarles un LASIK se les realizó una cirugía de superficie.

El uso de lágrimas artificiales pautadas meses tras la cirugía podría enmascarar los daños reales en la superficie corneal producidos por la cirugía.

Así mismo, durante los 2 primeros meses postoperatorios tras ASA, el protocolo incluye la administración decreciente de fluorometolona, lo que puede influir en una enfermedad con un componente inflamatorio como es el SOS. Esta administración de corticoide se suele extender apenas 2 semanas en LASIK porque las necesidades de control de la cicatrización corneal son diferentes en cada técnica.

Todo ello ha podido influir también en las diferencias encontradas entre las técnicas.

### **7.3. DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS TESTS CLÍNICOS Y SU EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO**

Se discutirán separadamente los resultados obtenidos para cada test clínico realizado en cada grupo de pacientes (ASA y LASIK) según el orden de realización y luego la relación entre ambas técnicas en cada test.

#### **OSDI**

Los resultados de la evaluación subjetiva de sintomatología se midieron con el test de OSDI en cada visita.

#### **ASA**

Los resultados obtenidos en la visita previa a la cirugía estaban dentro de los parámetros de un SOS leve, al mes aumentaron pero sin llegar a alcanzar la significación estadística y siguiendo dentro de los límites de un SOS leve, a los tres meses la sintomatología disminuyó alcanzando niveles de normalidad y siguió descendiendo significativamente hasta los 6 meses alcanzando valores menores que en la visita previa.

Estos resultados están en concordancia con el estudio publicado por Dooley y cols. (Dooley y cols., 2012) donde también encontraron valores más altos en la visita preoperatoria que a los tres meses; esto puede ser debido a varios factores como el uso

de lágrimas artificiales tras la cirugía o el cese de porte de LC. Herrmann y cols. demostraron que en LASEK las molestias se incrementan sobre todo durante el primer mes pero que vuelven a niveles normales en el tercer mes (Herrmann y cols., 2005).

### LASIK

Los resultados de sintomatología obtenidos para el grupo de estudio LASIK aumentaron de forma significativa al mes sin llegar a alcanzar valores de SOS leve, a los tres meses disminuyeron de forma significativa alcanzando los valores pre-operatorios y a los seis meses los valores obtenidos fueron menores que los previos; esto puede ser debido al uso de las lágrimas artificiales que a veces se alarga hasta el periodo de los seis meses. Battat en un estudio publicado en LASIK demostró que los síntomas estaban aumentados hasta los 16 meses tras la cirugía pero sobre todo durante el primer mes (Battat y cols., 2001).

El test de OSDI fue significativamente mayor en los pacientes intervenidos con técnica ASA, las diferencias mayores alcanzan la significación en la visita previa a la cirugía. Al mes siguen siendo mayores pero luego ya no existen esas diferencias. Estas diferencias encontradas en nuestro estudio se pueden explicar debido a que la selección de los pacientes no fue la misma para ambas técnicas. Los criterios de corte para la técnica LASIK son más estrictos en cuanto al estado de la SO se refiere. Pacientes con mucha sintomatología o leve tinción corneal están predispuestos a desarrollar una epitelopatía neurotrófica tras LASIK (Wilson y Ambrosio, 2001; Wilson, 2001) por lo que se opta por una técnica de superficie para evitar posibles complicaciones. Los resultados obtenidos coinciden con un estudio que compara también cirugía de superficie y LASIK (Dooley y cols., 2012) y donde los valores iniciales son más altos en los pacientes candidatos a cirugía de superficie pero a los tres meses obtienen valores normales similares para ambas técnicas, aunque a los seis meses la cirugía de superficie sigue proporcionando más sintomatología.

A pesar de las diferencias iniciales, la evolución que sufre el test de OSDI es similar en ambas técnicas y sigue el mismo patrón, al mes aumenta y posteriormente decrece. El aumento de la sintomatología durante el primer mes puede ser debido a la alteración de la superficie y a la irregularidad de la misma que se produce, en LASIK por la

creación del lentículo y los bordes que tienen que volver a cicatrizar y en cirugía ASA por la re-epitelización que tiene que producirse que, aunque suele darse en los primeros 4-5 días, el epitelio sigue siendo más frágil y la superficie más irregular.

Pese a que la evolución en ambas técnicas es casi la misma, a los seis meses los pacientes intervenidos con ASA siguen teniendo valores de sintomatología mayores que LASIK, esto puede deberse a que los valores iniciales eran mayores por lo que no logran igualarse para ambas técnicas o que la cirugía ASA produzca más sintomatología. Estudios donde los valores iniciales sean homogéneos serían necesarios para analizar la evolución y ver los valores obtenidos a los seis meses.

### **Osmolaridad**

La osmolaridad lagrimal se ha propuesto como un test global del SOS tanto para el diagnóstico como para el seguimiento (Tomlinson y cols., 2005), que podría llegar a constituir un marcador global de todos los factores de la enfermedad pero que todavía se sigue comparando y se sigue realizando dentro de la batería de pruebas necesarias para realizar el diagnóstico.

Se han publicado diversos estudios sobre los valores de corte para el diagnóstico del SOS; Tomlinson (Tomlinson y cols., 2006) realiza un meta-análisis con todos los resultados obtenidos entre 1978 y 2004 realizados con la tecnología basada en las propiedades coligativas (punto de congelación y presión de vapor) obtiene un valor de corte de 315mOsm/L, estudios más recientes realizados con la tecnología TearLab® obtienen valores de corte de 316mOsm/L (Jacobi y cols., 2011), de 311mOsm/L (Lemp y cols., 2011) o de 308mOsm/L, valor recomendado por el fabricante (Foulks y cols., 2009; Sullivan y cols., 2010)

La recogida de muestras para el análisis de la osmolaridad se realizó con ambas técnicas de la manera más rápida posible y permitiendo al paciente que parpadease de forma normal, sin embargo la recogida de lágrima para el análisis de la osmolaridad con el osmómetro Fiske® 210 llevó un poco más de tiempo en algunos casos ya que la cantidad de lágrima necesaria es mayor.

No se pudo realizar el estudio con ambos osmómetros en los dos grupos de estudio por la imposibilidad de trasladar el instrumento, por lo que se decidió hacer la



comparativa previa entre los dos osmómetros en un grupo de pacientes que iba a ser intervenido con técnica ASA. Los resultados de este estudio (enviado para su publicación) revelaron que los resultados obtenidos por el osmómetro TearLab® eran sistemáticamente mayores que los obtenidos con Fiske® 210 sin llegar a alcanzar la significación estadística. Se realizó un análisis de intercambiabilidad Bland-Altman y los límites de concordancia resultaron ser muy amplios por lo que se pudo afirmar que los dos osmómetros no son intercambiables. Estas diferencias se pueden atribuir a los diferentes métodos de medida de cada osmómetro, o a la precisión analítica de los instrumentos. La precisión del TearLab® según sus fabricantes está descrita en  $\pm 3,4$  mOsm/L mientras que la precisión del osmómetro Fiske® 210 es  $\pm 10$  mOsm/L debido a la necesidad de diluir la muestra para poder realizar su análisis.

Otro punto a tener en cuenta es la variabilidad descrita en varios estudios realizados con el osmómetro TearLab®, reportadas por Khanal y Millar (Khanal y Millar, 2012) donde encontraron diferencias de hasta 35 mOsm/L en medidas consecutivas en un mismo individuo y por Eperjesi (Eperjesi, 2012) donde se describe un coeficiente de reproducibilidad de 39mOsm/L y un coeficiente de repetibilidad de 33 mOsm/L.

Previo también al estudio que ha dado lugar a esta tesis, se realizó otro estudio (García y cols., 2014) cuyo objetivo era determinar la variabilidad intra e inter día de la osmolaridad lagrimal, esta vez medida con el osmómetro Fiske® 210 mediante punto de congelación, ante la posibilidad de que la evaluación de los sujetos se realizara a diferentes horas del día. No se encontraron diferencias significativas en los resultados de la osmolaridad medidos en diferentes momentos del día por lo que el test no se ve influido por el momento del día en el que se realice.

#### 1. TEARLAB

La osmolaridad obtenida con el osmómetro TearLab® en los pacientes intervenidos con técnica ASA no fue la misma en todas las visitas, los valores pre-operatorios se situaban dentro de los límites de normalidad pero al mes la osmolaridad aumentó significativamente superando los valores de corte para el SOS, tres meses post-cirugía los valores se van normalizando y ya se encontraron dentro de los límites hasta llegar a normalizarse a los seis meses. Entre los valores pre-operatorios y los obtenidos a los seis meses no se encontraron diferencias significativas, por lo que se puede afirmar

que en nuestro estudio, en los pacientes intervenidos con técnica ASA, los valores de osmolaridad lagrimal medida con TearLab® a los seis meses están totalmente recuperados. Estos resultados están en concordancia con el único artículo publicado donde se analiza la osmolaridad TearLab® en pacientes intervenidos con cirugía de superficie, en este estudio se realiza una técnica LASEK donde se reposiciona el epitelio (Dooley y cols., 2012). Los valores se analizaron previos a la cirugía, a los tres meses, a los seis y a los doce meses, y vieron que la osmolaridad TearLab® incrementó levemente sin llegar a alcanzar un aumento significativo a los tres meses, y a los seis meses los valores fueron los mismos que previo a la cirugía.

## 2. FISKE 210

La osmolaridad lagrimal fue medida con el osmómetro Fiske® 210 en los dos grupos de estudio en las diferentes visitas.

El osmómetro Fiske® 210 es un osmómetro que funciona mediante punto de congelación. Para el análisis de la osmolaridad lagrimal es necesario recoger previamente una muestra de lágrima que luego se analizará. Al disponer solo de un instrumento, se decidió congelar las muestras nada más ser recolectadas y poder así analizar todas las muestras al mismo tiempo. Un estudio presentado por Stahl y cols. (Stahl y cols., 2009) demostró que congelar las muestras no afectaba significativamente a la osmolaridad. Previo a la congelación de las muestras se realizaron numerosas pruebas con soluciones de referencia para corroborar que las muestras tras la congelación no sufrían modificaciones.

Las principales desventajas que presentan los osmómetros que no recogen la lágrima In situ como el TearLab® son: la evaporación y la posible inducción de lagrimeo reflejo al tener que recoger más cantidad de lágrima. Ambas desventajas se han intentado minimizar en este estudio: la evaporación transfiriendo la muestra inmediatamente con un “pipetboy” automático a un tubo “eppendorf”, sellándolo y congelándolo inmediatamente; el posible lagrimeo reflejo siendo siempre la misma persona entrenada la que ha recogido la lágrima y permitiendo al paciente parpadear normalmente para mitigar la posible alteración de la PL.

### ASA

El comportamiento de la osmolaridad lagrimal medida con el osmómetro Fiske® 210 fue el mismo que con TearLab®: aumentó significativamente al mes rozando los límites para el diagnóstico del SOS ( $307 \pm 14,18$  mOsm/L), disminuyó a los tres meses sin alcanzar todavía los valores iniciales y a los seis meses post-cirugía siguió disminuyendo; los valores se siguen manteniendo levemente más elevados que los iniciales pero las diferencias no son estadísticamente significativas. El único estudio que analiza la osmolaridad tras cirugía de superficie mediante un osmómetro por punto de congelación (Lee y cols., 2000) encuentra valores más elevados que en nuestro estudio tanto a los tres como a los seis meses (rango 245 to 590 mOsm/L), siendo significativamente mayores en ambas visitas. Estas diferencias pueden ser debidas a que la técnica realizada fue una PRK, técnica más agresiva, y a que el osmómetro utilizado necesita tres minutos con el ojo abierto para recoger la lágrima, a través de un bastoncillo de poliéster, siendo esta técnica más invasiva y con un contacto mayor produciendo así una lágrima más alterada.

### LASIK

La osmolaridad lagrimal tras cirugía LASIK con lentículo fino sufrió un aumento significativo que llegaba a alcanzar valores de SOS ( $307,6 \pm 14,22$  mOsm/L) y que van disminuyendo a medida que pasa el tiempo, estando todavía elevados tanto a los tres meses como a los seis y rozando en este momento el borde de la significación ( $p=0,0525$ ) pero con valores ya dentro de los límites normales.

Entre los tres artículos publicados que analizan la osmolaridad post cirugía LASIK todos ellos con flaps entre 120 y 140  $\mu\text{m}$ , encontramos diferencias (Lee y cols., 2000; Dooley y cols., 2012; Hassan y cols., 2013). El primer artículo (Lee y cols., 2000) es el único que utiliza un osmómetro de punto de congelación, y encuentra valores aumentados de osmolaridad con diferencias significativas tanto a los tres meses como a los seis. Dooley y cols., no encontraron diferencias significativas a lo largo del tiempo en los seis primeros meses, sin embargo, los valores también estaban aumentados. El único estudio que analiza la osmolaridad al mes, que es donde nosotros encontramos las

diferencias significativas, es el publicado por Hassan y cols. (Hassan y cols., 2013) pero ellos no encuentran cambios significativos en ninguna de las visitas. Los dos estudios fueron realizados con el osmómetro TearLab® y en el segundo estudio se incluyeron solamente 15 sujetos, a eso se pueden deber las diferencias.

Los valores pre-operatorios de osmolaridad para los dos grupos fueron muy similares. La evolución en el tiempo fue la misma en las dos técnicas y no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las visitas. Lo único que podríamos resaltar es que los valores en LASIK a los seis meses están algo más elevados rozando la significación comparados con los pre-operatorios, en concordancia con el estudio realizado por Dooley y cols. podríamos afirmar que no existen diferencias significativas en la osmolaridad lagrimal entre ASA y LASIK con lentículo fino (en ninguna de las visitas hasta los seis meses de seguimiento).

Sin embargo en el estudio publicado por Lee y cols. sí encuentran diferencias significativas entre ambas técnicas afirmando que la técnica LASIK produce una mayor hiperosmolaridad sobre todo a los tres meses, en este estudio los lentículos fueron de 160 micras.

Esto nos puede indicar que el LASIK con lentículo fino produciría una menor hiperosmolaridad en concordancia con otros estudios publicados con LASIK lentículo fino que estudiaron otras variables y demuestran que produce menos alteraciones que los LASIK convencionales (lenticulos mayores de 100 micras) (Chang, 2008; Dawson y cols., 2008; Durrie y cols., 2008; Salamao y cols., 2009; Barequet y cols., 2008).

### **Hiperemia conjuntival**

La hiperemia conjuntival se evaluó en todas las visitas siguiendo la escala de Efron como se ha descrito en el apartado de material y métodos.

### **ASA**

Durante el periodo de seguimiento a seis meses no se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de cambios en ninguna de las visitas. No se encontraron diferencias entra la visita inicial y los seis meses. Cabe esperar que la

hiperemia conjuntival aumente durante las primeras semanas cuando la herida producida en la cirugía está cicatrizando. Al mes bajo condiciones normales el epitelio ya está repuesto y no se encontraron diferencias.

### LASIK

Se encontró un aumento significativo de la hiperemia al mes de la cirugía, un 44% de los pacientes aumentó su hiperemia, a los tres meses la hiperemia sigue aumentada respecto a la visita inicial de forma significativa, pero a los seis meses los sujetos sin hiperemia habían aumentado y los sujetos con algún grado de hiperemia habían disminuido por lo que los valores a los seis meses fueron menores que los iniciales.

La evolución en el tiempo de la hiperemia de los individuos de ambas técnicas no fue la misma, pese a que los valores iniciales eran muy similares a los seis meses, la hiperemia conjuntival es significativamente mayor en el grupo intervenido con ASA. La hiperemia como test aislado no es de suma importancia ya que puede incrementarse fácilmente cuando la SO está sometida a cualquier estrés. La importancia radica en que cuando ese estrés es más prolongado, la hiperemia se asocia a defectos en la superficie. Los resultados parecen apuntar a que en cirugía LASIK el máximo stress se produce en el primer mes y luego se recupera y en cirugía ASA persiste el stress en la superficie al tardar más la cirugía en cicatrizar y ser esta más superficial.

### T-BUT

El T-BUT es el test que clínicamente mide la estabilidad lagrimal, para una correcta realización es necesario instilar un volumen estándar de fluoresceína y el fórnix de la conjuntiva, lo que se consigue fácilmente con la ayuda de una pipeta. La reproducibilidad de este test es baja, por eso se hace necesario hacer tres medidas consecutivas (Yu y cols., 2000; Lee y cols., 2000).

### ASA

EL T-BUT en la cirugía de superficie ASA disminuyó significativamente al mes alcanzando valores anormales por debajo de 10 s, a los tres meses encontramos un aumento significativo donde alcanza ya valores pre-operatorios dentro de los límites

normales y a los seis meses sigue aumentando alcanzando un aumento significativo con respecto a los valores previos a la cirugía. Varios estudios han sido publicados en referencia a los cambios en el T-BUT tras cirugía de superficie: los resultados concuerdan con los de nuestro estudio y la tendencia es a hallar un T-BUT reducido entre el primer y el tercer mes y a partir del tercer mes vuelven a encontrarse valores igual que los previos a la cirugía (Ozdamar y cols., 1999; Horrath-Winter y cols., 2004; Herrmann y cols., 2005).

### LASIK

La evolución obtenida en el T-BUT en LASIK fue un descenso significativo al mes con valores indicativos de SOS por debajo de 10 s, un aumento a los tres meses que supera los valores iniciales y ya dentro de la normalidad y un aumento que sigue siendo significativo a los seis meses obteniendo valores por encima de los iniciales.

El T-BUT ha sido un parámetro estudiado consistentemente en los estudios post-LASIK (Yu y cols., 2000; Lee y cols., 2000; Toda y cols., 2001; Albietz y cols., 2002; Albietz y cols., 2004): todos concuerdan con nuestros resultados mostrando una disminución que suele recuperarse a los tres meses pero que en alguno de los estudios se ha descrito que no lo ha hecho hasta los seis meses (Yu y cols., 2000; Toda y cols., 2001; Albietz y cols., 2002).

Pese a presentar valores iniciales muy similares, el T-BUT fue significativamente mayor en los pacientes intervenidos con LASIK tanto a los tres como a los seis meses pudiendo afirmar que la cirugía LASIK produce menos inestabilidad en la PL. Esto puede ser debido a que la SO se recupera antes en LASIK, si no se ha producido ninguna anomalía en el pase del microqueratomo ni alteraciones epiteliales en el manejo del lentículo mientras que en cirugía ASA el epitelio tiene que regenerarse y existe el riesgo de que se produzca una regeneración epitelial irregular dando lugar a un T-BUT con valores reducidos.

### **Tinción con fluoresceína**

La tinción de la SO con cualquiera de los colorantes disponibles se considera parte de la batería de pruebas de la evaluación de paciente con síntomas de SOS. El colorante más comúnmente utilizado es la fluoresceína sódica que es bien tolerada y menos tóxica para la SO que otros colorantes como el rosa de bengala o el verde de lisamina (Machado y cols., 2009).

### **ASA**

Los cambios en la tinción con fluoresceína no fueron significativos en ninguna de las visitas pero sí se observó un aumento de la tinción al mes, que a los tres meses estaba casi recuperada. Previo a la cirugía, 9 pacientes presentaron una leve tinción inferior y a los seis meses, 7 pacientes seguían teniendo leve tinción. Herrmann demostró que la tinción aumenta significativamente a los tres días, a la semana, al mes y a los dos meses, volviendo a niveles normales a los tres meses (Herrmann y cols., 2005).

### **LASIK**

La tinción aumentó significativamente durante el primer mes tras la cirugía y posteriormente la tendencia fue a decrecer a medida que fue pasando el tiempo durante los seis meses de seguimiento. Previo a la cirugía ninguno de los pacientes presentó tinción corneal, a los seis meses todavía dos pacientes presentaban tinción.

Las tinciones tras cirugía LASIK han sido descritas en la literatura en varios artículos: se producen normalmente en la zona inferior del lentículo o en los bordes, el punto máximo de aparición suele ser durante la primera semana (Battat y cols., 2001) o entre el primer y tercer mes, volviendo a niveles previos a la cirugía entre los seis y los doce meses (Battat y cols., 2001; Albiets y cols., 2002).

En 2001 Wilson y Ambrosio (Wilson y Ambrosio, 2001) definieron un nuevo concepto en los pacientes post-LASIK que manifestaban síntomas de SOS, visión borrosa, defectos epiteliales y que aparentemente tenían producción normal de lágrima, el término se denominó "LINE", siglas que en inglés vienen de "LASIK-induced neurotrophic epitheliopathy", sugiriendo que el SOS post-LASIK es más una epitelopatía neurotrófica que un auténtico SOS.

La tinción corneal fue mayor en todas las visitas en los pacientes intervenidos con ASA con respecto a LASIK, alcanzando la significación estadística en la visita inicial y a los tres meses. Al igual que comentamos con el test de OSDI, estas diferencias en la visita previa están justificadas porque los criterios de corte para la técnica LASIK son más estrictos y una de las contraindicaciones para realizar cirugía LASIK es presentar algún defecto, por mínimo que sea, en la superficie.

### **Schirmer con anestesia**

El test de Schirmer sigue siendo el más importante para medir la secreción lagrimal pese a que ha demostrado una baja reproducibilidad y ser invasivo (Lee y Hyun, 1988; Cho y Yap, 1993). El valor del test disminuye por falta de secreción acuosa de la PL.

### **ASA**

El test de Schirmer disminuye al mes tras la cirugía de superficie sin llegar a ser significativo ni alcanzar valores diagnósticos de SOS; a los tres meses aumenta y sigue aumentando hasta los seis meses alcanzando valores significativamente mayores que los iniciales. Los estudios realizados en cirugía de superficie muestran una disminución del test de Schirmer los primeros meses (Hong y cols., 1997; Lee y cols., 2000; Siganos y cols., 2000). En concordancia con el estudio reciente de Dooley (Dooley y cols., 2012), donde no se encontraron diferencias significativas en el test de Schirmer en el seguimiento a un año, aunque también se apreció una tendencia a aumentar los valores del test post-cirugía.

### **LASIK**

Los valores del test de Schirmer disminuyeron significativamente tras la cirugía LASIK sin llegar a alcanzar los valores de corte para el SOS: a los tres meses aumentan significativamente y alcanzan valores pre-operatorios que se mantienen a los seis meses.

El test de Schirmer ha sido estudiado en números estudios post-LASIK describiendo un descenso de los valores (Yu y cols., 2000; Lee y cols., 2000; Toda y cols., 2001; Battat y cols., 2001; Benitez-del-Castillo y cols., 2001), que en algunos estudios vuelve a valores



pre-operatorios a los tres meses (Toda y cols., 2001) y en otros a los seis (Battat y cols., 2001).

El test de Schirmer fue significativamente mayor en los pacientes intervenidos con cirugía de superficie ASA salvo a los tres meses que los valores para ambas técnicas son iguales, lo que nos hace afirmar que la cirugía LASIK disminuye más la secreción lagrimal post-cirugía. La sensibilidad corneal parece estar más alterada en cirugía LASIK (Lee y cols., 2006) por lo tanto la alteración más severa de la unidad funcional hace que la producción acuosa disminuya más en cirugía LASIK. Estos datos obtenidos están en concordancia con el estudio publicado por Lee y cols. donde se encontraron diferencias entre las técnicas a los tres meses siendo los valores significativamente menores en LASIK, otros estudios (Dooley y cols., 2012) no encontraron diferencias significativas entre los dos técnicas.

### **USUARIOS DE LENTES DE CONTACTO**

Las razones por las que un candidato se decide por optar a una cirugía refractiva son diversas, pero es muy común encontrar a pacientes cuya motivación principal es a la intolerancia a LC. Este grupo de pacientes merece una especial atención a la hora de realizar la exploración previa a la cirugía de la SO ya que la causa de esa intolerancia a LC podría ser la presencia de un SOS (Toda y cols., 1996; Thakur y Willcox, 2000).

Se analizaron las diferencias entre usuarios de LC y no usuarios en todas las visitas con las dos técnicas evaluadas en el estudio.

Sólo se encontraron diferencias significativas en la osmolaridad lagrimal. La osmolaridad lagrimal entre usuarios de LC fue mayor.

Estudios previos (Harris y Mandell, 1969; Martin, 1987) han demostrado que al insertar una LC en el ojo se produce una reducción inicial de la osmolaridad lagrimal producida posiblemente por una hipersecreción lagrimal a consecuencia de la irritación producida durante la inserción de la LC. Sin embargo la osmolaridad lagrimal aumenta una vez que la lente ya está acomodada; diversos estudios han demostrado que la osmolaridad vuelve a sus niveles iniciales a los 60 minutos (Martin, 1987) o a los 6 días

de porte (Benjamin y cols., 1983), mientras que otros postulan que la osmolaridad sigue incrementada a los 60 minutos y a los tres meses (Iskeleli y cols., 2002).

Pese al cese de porte de la LC, los sujetos de nuestro estudio tuvieron una osmolaridad lagrimal aumentada con respecto a los no usuarios de LC. Normalmente los usuarios de LC que acuden a la consulta para valorar la cirugía refractiva son usuarios abusivos y con varios años de porte. Los estudios han demostrado que al dividirse la PL por la LC se producen una serie de cambios que resultan en una PL más inestable delante de la LC (TFOS, 2013).

Estudios publicados (Iskeleli y cols., 2002; Miller y cols., 2004) han intentado relacionar el efecto de los diferentes tipos de LC en la osmolaridad pero ninguno ha conseguido demostrar diferencias significativas; pese a estos resultados decidimos incluir en el estudio solo a los usuarios de LC blandas para evitar variabilidad.

Varios estudios han analizado la influencia del uso de LC previo a la cirugía en diferentes tests de la SO pero no hay un consenso general. Un estudio (Gimbel y Sun, 1993) postula que no existen diferencias en el daño epitelial o en la regresión después de una cirugía de superficie entre usuarios o no de LC. Tampoco se encontraron diferencias en la altura del menisco lagrimal post cirugía LASIK entre el mes y los seis meses tras la cirugía ni en la estabilidad lagrimal (Patel y cols., 2007).

Sin embargo, otro estudio en pacientes intervenidos con LASIK postula que la secreción lagrimal y la sensibilidad corneal antes y después de seis meses tras la cirugía estaban peor en los usuarios de LC (Benitez-del-Castillo y cols., 2001).

Se ha descrito (Thakur y Willcox, 2000; Battat y cols., 2001; Ladage y cols., 2001; Patel y Alió, 2002) que el uso previo de LC a la cirugía puede reducir la predictibilidad del procedimiento refractivo por un posible moldeado corneal, por una alteración de las proteínas lagrimales, por una alteración de la SO, de la paquimetría corneal o de la sensibilidad corneal.

## **CORRELACIÓN DE LA OSMOLARIDAD LAGRIMAL CON EL RESTO DE VARIABLES**

Los primeros estudios sobre correlaciones en osmolaridad lagrimal fueron los realizados para conocer las posibles correlaciones existentes con el grado de severidad del SOS (Sullivan y cols., 2010; Lemp y cols., 2011; Torriceli y cols., 2013). Recientemente han ido apareciendo también estudios que analizan la correlación entre los cambios en la osmolaridad lagrimal y otros síntomas y signos del SOS (Versura y cols., 2010; Sullivan y cols., 2012; Amparo y cols., 2014b). Tras el análisis de los resultados de esos estudios, no parece que existan correlaciones claras entre la osmolaridad y los síntomas y signos del SOS, quizás porque proporcionan información diferente de la SO.

En nuestro estudio se analizó la osmolaridad pre-operatoria, tanto la medida con TearLab® como la medida con Fiske® 210, con el resto de variables durante el periodo de seguimiento.

Pese a que las correlaciones obtenidas fueron bajas, las variables que han resultado mostrar asociación han sido las siguientes: con la osmolaridad TearLab® en cirugía ASA el T-BUT, con una correlación negativa. Podríamos afirmar que, cuando la osmolaridad esta aumentada previa a la cirugía, ese paciente va a presentar una menor estabilidad lagrimal (T-BUT) a lo largo de los 6 primeros meses postoperatorios. La osmolaridad medida con Fiske® también presentó correlación negativa en pacientes ASA con T-BUT y con los valores del test de OSDI iniciales (correlación positiva). El test de Schirmer también presentó correlación con la osmolaridad, a mayor osmolaridad menor Schirmer.

Y por último la osmolaridad en LASIK se correlacionó negativamente con el T-BUT en la visita inicial y con el Schirmer en la visita de los seis meses (también negativa, a mayor osmolaridad menor Schirmer).

Solo hay publicado un estudio donde se han analizado las correlaciones de la osmolaridad en cirugía refractiva durante un periodo de seguimiento y en ese estudio en concordancia con nuestros resultados obtuvieron una correlación negativa con el test de Schirmer (Dooley y cols., 2012).

## ***8. CONCLUSIONES***

---

Las conclusiones a las que se llegan tras el desarrollo de esta tesis doctoral son las siguientes:

### **8.1. CONCLUSIÓN GENERAL**

Existen cambios en la osmolaridad lagrimal y en otros tests diagnósticos del SOS en los sujetos sometidos a cirugía corneal ASA y a cirugía LASIK durante los seis primeros meses de seguimiento; aunque a los seis meses recuperan los valores preoperatorios. La osmolaridad lagrimal experimenta la misma evolución en ambas técnicas en el seguimiento a seis meses, sin embargo, los otros tests realizados no mostraron la misma evolución con ambas técnicas, la cirugía ASA y la cirugía LASIK muestran diferente impacto en los tests diagnósticos de SOS realizados en este estudio, lo que probablemente esté traduciendo una diferente alteración de la SO con cada técnica.

### **8.2. CONCLUSIONES ESPECÍFICAS**

1. La osmolaridad lagrimal aumenta al mes tanto en cirugía ASA como cirugía LASIK, la evolución en ambas técnicas es la misma; los valores van disminuyendo a partir del primer mes y a los seis meses se siguen manteniendo levemente más elevados que los previos a la cirugía sin alcanzar la significación estadística.

2. De los tests diagnósticos realizados: tanto la cirugía ASA como la cirugía LASIK aumentan la sintomatología el primer mes tras la cirugía, aunque estos valores van disminuyendo a medida que pasa el tiempo, alcanzando valores de sintomatología menores que los obtenidos previo a la cirugía.

La hiperemia conjuntival muestra una evolución diferente en ambas técnicas, en cirugía ASA no se producen cambios significativos en el seguimiento a seis meses

mientras que la cirugía LASIK aumenta la hiperemia el primer mes tras la cirugía volviendo a valores previos a los seis meses.

La evolución en el tiempo que sufre el T-BUT es diferente para cirugía ASA y cirugía LASIK: la cirugía LASIK produce una alteración mayor al mes de la cirugía que posteriormente se recupera alcanzando valores más elevados que en cirugía ASA. Para ambas técnicas los valores a los seis meses de seguimiento son mayores que los previos a la cirugía.

La tinción con fluoresceína es mayor en los pacientes intervenidos con ASA durante todo el seguimiento a seis meses. La evolución en el tiempo de ambas técnicas no es la misma: la tinción aumenta significativamente al mes cuando la técnica es LASIK y se va recuperando hasta normalizarse a los seis meses. Mientras que en ASA los cambios durante la evolución no son significativos.

Las modificaciones que produce la cirugía ASA en el test de Schirmer no son iguales que las que produce la cirugía LASIK. EL test de Schirmer tiene una disminución mayor en LASIK al mes de la cirugía; en ambas técnicas se va recuperando paulatinamente. Tras la cirugía ASA los valores a los seis meses son mayores que los previos y en cirugía LASIK se mantienen en niveles similares.

3. La osmolaridad lagrimal muestra diferencias entre usuarios de LC y no usuarios previos a la cirugía en pacientes que son intervenidos de cirugía refractiva corneal con técnica ASA.

4. Aquellos pacientes con mayor osmolaridad preoperatoria medida con el osmómetro TearLab® en la técnica ASA presentan una mayor probabilidad de alcanzar valores más altos de sintomatología inicial, valores mayores de hiperemia a los tres meses de seguimiento y valores más bajos en el T-BUT previo a la cirugía, al mes y a los tres meses de seguimiento.

Aquellos pacientes con mayor osmolaridad preoperatoria medida con el osmómetro Fiske®, tanto con la técnica ASA como con LASIK, presentan una mayor probabilidad de alcanzar valores más bajos de Schirmer a los seis meses de seguimiento y una mayor probabilidad de obtener valores menores en el T-BUT previos a la cirugía y en la cirugía ASA también al mes de seguimiento.

## ***9. BIBLIOGRAFÍA***

---

- Abad JC, An B, Power WJ, Foster CS, Azar DT, Talamo JH. A prospective evaluation of alcohol-assisted versus mechanical epithelial removal before photorefractive keratectomy. *Ophthalmology*. 1997;104:1566-1574; discussion 1574-1575.
- Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, Caffery B, Bookman A, Slomovic A. Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjogren's syndrome. *Can J Ophthalmol*. 2004;39:767-771.
- Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology*. 1999;106:803-810.
- Albietz J, Lenton L, McLennan S. The effect of tear film and ocular surface management on myopic LASIK outcomes. *Adv Exp Med Biol*. 2002;506:711-717.
- Alió JL, Javaloy J. Corneal inflammation following corneal photoablative refractive surgery with excimer laser. *Surv Ophthalmol*. 2013; 58:11-25.
- Alpíns N, Stamatelatos G. Customized photoastigmatic refractive keratectomy using combined topographic and refractive data for myopia and astigmatism in eyes with forme fruste and mild keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:591-602.
- Ambrosio R, Wilson S. LASIK vs LASEK vs PRK: advantages and indications. *Semin Ophthalmol*. 2003;18:2-10.
- Amparo F, Hamrah P, Schaumberg DA, Dana R. The value of tear osmolarity as a metric in evaluating the response to dry eye therapy in the clinic and in clinical trials. *Am J Ophthalmol*. 2014b;157:915-916.
- Amparo F, Jin Y, Hamrah P, Schaumberg DA, Dana R. What is the value of incorporating tear osmolarity measurement in assessing patient response to therapy in dry eye disease?. *Am J Ophthalmol*. 2014a;157:69-77.
- Ang RT, Dartt DA, Tsubota K. Dry eye after refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12:318-322. Review.
- Arffa R C, Grayson. Enfermedades de la Córnea. Tomo 1. Anatomía. Cuarta edición. Harcourt Brace. 1999.



- Argento CJ, Cosentino MJ, Bionini A. Treatment of hyperopic astigmatism. *J Cataract Refract Surg.* 1997;23:1480–1490.
- Aslanides IM, Tsiklis NS, Astyrakakis NI, Pallikaris IG, Jankov MR. LASIK flap characteristics using the Moria M2 microkeratome with the 90-microm single use head. *J Refract Surg.* 2007;23:45-49.
- Atchison DA. Optical design of intraocular lenses I. On-axis performance. *Optom Vis Sci.* 1989;8: 492-506.
- Azar DT, Ang RT, Lee JB et al. Laser subepithelial keratomileusis: electron microscopy and visual outcomes of flap photorefractive keratectomy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12:323–328.
- Azar DT, Ghanem RC, de la Cruz J, et al. Thin-flap (sub-Bowman keratomileusis) versus thick-flap laser in situ keratomileusis for moderate to high myopia: case-control analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:2073-2078.
- Balik J. The lacrimal fluid in keratoconjunctivitis sicca; a quantitative and qualitative investigation. *Am J Ophthalmol.* 1952;35:1773-1782.
- Barequet IS, Hirsh A, Levinger S. Effect of thin femtosecond LASIK flaps on corneal sensitivity and tear function. *J Refract Surg.* 2008;24:897-902.
- Barraquer J. Queratoplastia refractiva. Estudios Inform Oftal Inst Barraquer; 1949:10, 2-21.
- Barraquer RI, De Toledo MC, Torres E. Distrofias y degeneraciones corneales. Atlas y texto. Sección 2: La córnea normal. Barcelona, ESPAXS, S.A. 2004.
- Bates D, Maechler M, Bolker B, Walker S. lme4: Linear mixed-effects models using Eigen and S4. R package version 1.0-5. 2013 <http://CRAN.R-project.org/package=lme4>.
- Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology.* 2001;108:1230-1235.
- Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL, Dry Eye Investigation (DREI) Study Group. Use of dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea.* 2002;21:664–670.

- Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:4753-4761.
- Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res.* 2004;78:513-525.
- Benitez-del-Castillo JM, del Rio T, Iradier T, Hernández JL, Castillo A, Garcia-Sanchez J. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Cornea.* 2001;20:30-32.
- Benjamin WJ, Hill RM. Human tears: osmotic characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983;24:1624-1626.
- Bennett AG, Rabbetts RB. The schematic eye. En: *Clinical visual optics.* Butterworth-Heinemann; 1998: 207-228.
- Beuerman RW, Mircheff A, Pflugfelder SC, et al. The lacrimal functional unit. En: Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME (eds). *Dry eye and ocular surface disorders.* New York, Marcel Dekker.2004.
- Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Mathews J, Leake K, Bell J. Factors affecting evaporation rates of tear film components measured in vitro. *Eye Contact Lens.* 2009;35:32-37.
- Bores LD. Refractive surgery. *J Fla Med Assoc;* 1994: 81, 272-7.
- Brewitt H, Sistani F. Dry eye disease: the scale of the problem. *Surv Ophthalmol.* 2001;45:S199-S202.
- Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;S221-S226.
- Bron AJ. The Doyne Lecture. Reflections on the tears. *Eye (Lond).* 1997;11 ( Pt 5):583-602.
- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea.* 2003;22:640-50. Review.
- Bron AJ, Yokoi N, Gafney E, Tiffany JM. Predicted phenotypes of dry eye: proposed consequences of its natural history. *Ocul Surf.* 2009;7:78-92. Review.
- Brown MB, Forsythe AB. Robust tests for equality of variances. *Journal of the American Statistical Association.* 1974;69:364-367

- Brown B, Cho P, Yap MK. Mechanical manipulation of the lids and tear break-up time measurements in Hong Kong Chinese. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1993;13:233-338
- Buratto L, Ferrari M. Indications, techniques, results, limits, and complications of laser in situ keratomileusis. *Curr Opin Ophthalmol.* 1997;8:59-66.
- Buzzonetti L, Iarossi G, Valente P, Volpi M, Petrocelli G, Scullica L. Comparison of wavefront aberration changes in the anterior corneal surface after laser-assisted subepithelial keratectomy and laser in situ keratomileusis: preliminary study. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:1929-1933.
- Camellin M. Laser epithelial keratomileusis for myopia. *J Refract Surg.* 2003;19:666-670.
- Camellin M, Wyler D. Epi-LASIK versus epi-LASEK. *J Refract Surg.* 2008;24:S57-63.
- Chang JS. Complications of sub-Bowman's keratomileusis with a femtosecond laser in 3009 eyes. *J Refract Surg.* 2008;24:S97-101.
- Cho P, Yap M. Schirmer test. II. A clinical study of its repeatability. *Optom Vis Sci.* 1993;70:157-159.
- Choi RY, Wilson SE. Hyperopic laser in situ keratomileusis: primary and secondary treatments are safe and effective. *Cornea.* 2001;20:388-393.
- Chung SH, Lee IS, Lee YG et al. Comparison of higher-order aberrations after wavefront-guided laser in situ keratomileusis and laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:779-784.
- Cobo-Soriano R, Calvo MA, Beltrán J, Llovet FL, Baviera J. Thin flap laser in situ keratomileusis: analysis of contrast sensitivity, visual, and refractive outcomes. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:1357-1365.
- Corbett MC, O'Brart DP, Warburton FG, Marshall J. Biologic and environmental risks factors for regression after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology.* 1996;103:1381-1391.
- Craig JP, Willcox MD, Argüeso P, et al. ; members of TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort. The TFOS International Workshop on

- Contact Lens Discomfort: report of the contact lens interactions with the tear film subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:TFOS 123-156.
- Craig JP. Structure and function of the preocular tear film. *The Tear Film: Structure, Function and Clinical Examination.* Oxford: Butterworth-Heinemann; 2002:18–50.
  - Cui M, Chen XM, Lü P. Comparison of laser epithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy for the correction of myopia: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* 2008;121:2331-2335.
  - Darwish T, Brahma A, O'Donnell C, Efron N. Subbasal nerve fiber regeneration after LASIK and LASEK assessed by noncontact esthesiometry and in vivo confocal microscopy: prospective study. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1515-1521.
  - Dawson DG, Grossniklaus HE, McCarey BE, Edelhauser HF. Biomechanical and wound healing characteristics of corneas after excimer laser keratorefractive surgery: is there a difference between advanced surface ablation and sub-Bowman's keratomileusis? *J Refract Surg.* 2008;24:90-96.
  - De Benito-Llopis L, Teus MA, Sánchez-Pina JM, Hernández-Verdejo JL. Comparison between LASEK and LASIK for the correction of low myopia. *J Refract Surg.* 2007;23:139-145.
  - De Rojas Silva MV, Rodríguez-Conde R, Cobo-Soriano R, Beltrán J, Llovet F, Baviera J. Laser in situ keratomileusis in patients with a history of ocular herpes. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1855–1859.
  - Deardorff DL. Osmotic strength, osmolality, and osmolarity. *Am J Hosp Pharm.* 1980;37:504-509. Review.
  - DEWS. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007b). *Ocul Surf.* 2007;5:108-152.
  - DEWS. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye Workshop (2007a). *Ocul Surf.* 2007;5:75–92.

- Dilly PN. Structure and function of the tear film. *Adv Exp Med Biol.* 1994;350:239-247.
- Dong ZX, Zhou XT. Advances in biomechanical effects of laser corneal refractive surgery. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2012;48:1053-1056.
- Dooley I, D'Arcy F, O'Keefe M. Comparison of dry-eye disease severity after laser in situ keratomileusis and laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38:1058-1064.
- Dougherty PJ. The thin-flap LASIK technique. *J Refract Surg.* 2005;21:S650-654.
- Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology.* 2013;120:1778-1785.
- Duffey RJ, Leaming DV. U.S. Trends in refractive surgery: 2011 ISRS survey. Presented at: AAO Annual Meeting, October, 2011;Orlando.
- Durrie DS, Slade SG, Marshall J. Wavefront-guided excimer laser ablation using photorefractive keratectomy and sub-Bowman's keratomileusis: a contralateral eye study. *J Refract Surg.* 2008;24:S77-84.
- Eperjesi F, Aujla M, Bartlett H. Reproducibility and repeatability of the OcuSense TearLab™ osmometer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250:1201-1205.
- Farah SG, Azar DT, Gurdal C, Wong J. Laser in situ keratomileusis: literature review of a developing technique. *J Cataract Refract Surg.* 1998;24:989-1006.
- Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Tear osmolarity variation in the dry eye. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1986;84:250-268.
- Farris RL. Tear osmolarity-a new gold standard? *Adv Exp Med Biol.* 1994;350:495-503.
- Farris RL, Gilbard JP, Stuchell RN, Mandel ID. Diagnostic tests in keratoconjunctivitis sicca. *CLAO J.* 1983;9:23-28.
- Felipe CD, Gonzalez GG, Gallar J, Belmonte C. Quantification and immunocytochemical characteristics of trigeminal ganglion neurons projecting to the cornea: effect of corneal wounding. *Eur J Pain.* 1999;3:31-39.
- Foulks GN. A new appreciation for dry eye disease. *Can J Ophthalmol.* 2009;44:370-372.

- Gamaly TO, El Danasoury A, El Maghraby A. A prospective, randomized, contralateral eye comparison of epithelial laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy in eyes prone to haze. *J Refract Surg.* 2007;23:1015-20.
- García N, Tesón M, Enríquez-de-Salamanca A, et al. Basal values, intra-day and inter-day variations in tear film osmolarity and tear fluorescein clearance. *Curr Eye Res.* 2014;39:673-679.
- Gastwirth JL, Gel YR, Hui W; Lyubchich V, Miao W, Noguchi K. lawstat: An R package for biostatistics, public policy, and law. R package versión 2.4.1. 2013 <http://CRAN.R-project.org/package=lawstat>
- Ghadhfan F, Al-Rajhi A, Wagoner MD. Laser in situ keratomileusis versus surface ablation: visual outcomes and complications. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:2041-2048.
- Ghanem VC, Kara-José N, Ghanem RC, Coral SA. Photorefractive keratectomy and butterfly laser epithelial keratomileusis: a prospective, contralateral study. *J Refract Surg.* 2008a;24:671-684.
- Ghanem VC, Souza GC, Souza DC, Viese JM, Weber SL, Kara-José N. PRK and butterfly LASEK: prospective, randomized, contralateral eye comparison of epithelial healing and ocular discomfort. *J Refract Surg.* 2008b;24:591-599.
- Gilbard JP, Carter JB, Sang DN, Refojo MF, Hanninen LA, Kenyon KR. Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology.* 1984;91:1205-1212.
- Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol.* 1978; 96:677-681.
- Gilbard JP, Farris RL. Tear osmolarity and ocular surface disease in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol.* 1979; 97: 1642-1646.
- Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin.* 1994;34:27-36.
- Gilbard JP. Tear film osmolarity and keratoconjunctivitis sicca. *CLAO J.* 1985; 11:243-250.

- Gilbard JP, Rossi SR. Changes in tear ion concentrations in dry-eye disorders. *Adv Exp Med Biol.* 1994;350:529-533.
- Gimbel HV, Sun R. Effect of contact lens wear on photorefractive keratectomy. *CLAO J.* 1993;19:217-221.
- Gipson IK. Anatomy of the conjunctiva, cornea and limbus. En: *The Cornea*. Ed G Smolin, RA Thoft 3rd ed. Little Brown, Boston; 1994:3-24.
- Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:181-186.
- Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. A new method for tear film stability using videokeratography. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:607-612.
- Hanna C, Bicknell DS, O'brien JE. Cell turnover in the adult human eye. *Arch Ophthalmol.* 1961;65:695-698.
- Hanson J, Fikertscher R, Roseburg B. Schirmer test of lacrimation. Its clinical importance. *Arch Otolaryngol.* 1975;101:293-295.
- Harris MG, Mandell RB. Contact lens adaptation: osmotic theory. *Am J Optom Arch Am Acad Optom.* 1969;46:196-202.
- Hashemi H, Fotouhi A, Foudazi H, Sadeghi N, Payvar S. Prospective, randomized, paired comparison of laser epithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy for myopia less than -6.50 diopters. *J Refract Surg.* 2004;20:217-222.
- Hassan Z, Szalai E, Berta A, Modis L Jr, Nemeth G. Assessment of tear osmolarity and other dry eye parameters in post-LASIK eyes. *Cornea.* 2013;32:142-145.
- Hay ED. Development of the vertebrate cornea. *Int Rev Cyt.* 1980;63:263-322.
- Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea.* 1996;15:135-138.
- Herrmann WA, Shah CP, von Mohrenfels CW, Gabler B, Hufendiek K, Lohmann CP. Tear film function and corneal sensation in the early postoperative period after LASEK for the correction of myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;43:911-916.

- Holly F, Lemp MA. Formation and rupture of the tear film. *Exp Eye Res.* 1973;15:515-525.
- Holzer MP, Rabsilber TM, Auffarth GU. Femtosecond laser-assisted corneal flap cuts: morphology, accuracy, and histopathology. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:2828-2831.
- Hondur A, Bilgihan K, Hasanreisoglu B. A prospective bilateral comparison of epi-LASIK and LASEK for myopia. *J Refract Surg.* 2008;24:928-934.
- Hong JW, Kim HM. The changes of tear break up time after myopic excimer laser photorefractive keratectomy. *Korean J Ophthalmol.* 1997;11:89-93.
- Horwath-Winter J, Vidic B, Schwantzer G, Schmut O. Early changes in corneal sensation, ocular surface integrity, and tear-film function after laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:2316-2321.
- Hovanesian JA, Shah SS, Maloney RK. Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:577-584.
- Iskeleli G, Karakoç Y, Aydin O, Yetik H, Uslu H, Kizilkaya M. Comparison of tear-film osmolarity in different types of contact lenses. *CLAO J.* 2002;28:174-176.
- Ismail, Mm. Correction of hyperopia with intracorneal implants. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:527-530.
- Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. *Cornea.* 2011;30:1289-1292.
- Johnson D, Bourne W, Campbell R. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *ArchOphthalmol.* 1982;100:1942-1947.
- Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist?. *Ophthalmology.* 1980;87:920-930
- Kalyvianaki MI, Kymionis GD, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA, Pallikaris IG. Comparison of Epi-LASIK and off-flap Epi-LASIK for the treatment of low and moderate myopia. *Ophthalmology.* 2008;115:2174-2180.



- Kanellopoulos AJ, Pallikaris IG, Donnenfeld ED, Detorakis S, Koufala K, Perry HD. Comparison of corneal sensation following photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 1997;23:34-38.
- Kanellopoulos AJ, Pe LH, Kleiman L, Moria M2 single use microkeratome head in 100 consecutive LASIK procedures. *J Refract Surg.* 2005;21:476-479.
- Khanal S, Millar TJ. Barriers to clinical uptake of tear osmolarity measurements. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:341-344.
- Kim JK, Kim SS, Lee HK, et al. Laser in situ keratomileusis versus laser-assisted subepithelial keratectomy for the correction of high myopia. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:1405-1411.
- Kim WS, Kim JS. Change in corneal sensitivity following laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 1999;25:368-373.
- King-Smith PE, Nichols JJ, Nichols KK, Fink BA, Braun RJ. Contributions of evaporation and other mechanisms to tear film thinning and break-up. *Optom Vis Sci.* 2008;85:623-630.
- Knorz MC. Flap and interface complications in LASIK. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002;13:242-245.
- Komai Y, Ushiki T. The three dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32:2244-2258.
- Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Cornea. Volume 1. Fundamentals of cornea and external diseases. Mosby; 1997: 509-517.
- Kuznetsova A, Bruun Brockhoff P, and Bojesen Christensen RH. lmerTest: Tests for random and fixed effects for linear mixed effect models (lmer objects of lme4 package). 2013. R package version 2.0-3. <http://CRAN.R-project.org/package=lmerTest>
- Kymionis GD, Bouzoukis D, Diakonis V, et al. Long-term results of thin corneas after refractive laser surgery. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:181-185.
- Ladage PM, Yamamoto K, Ren DH, et al. Effects of rigid and soft contact lens daily wear on corneal epithelium, tear lactate dehydrogenase, and bacterial binding to exfoliated epithelial cells. *Ophthalmology.* 2001;108:1279-1288.

- Lambers. Physiology of the tear film, In Smolin G, Thoft R (eds): The cornea, ed 3, Boston. Little, Brawn. 1994.
- Lee JB, Seong GJ, Lee JH, Seo KY, Lee YG, Kim EK. Comparison of laser epithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy for low to moderate myopia. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:565–570.
- Lee JB, Ryu CH, Kim J, Kim EK, Kim HB. Comparison of tear secretion and tear film instability after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26:1326-1331.
- Lee JH, Hyun PM. The reproducibility of the Schirmer test. *Korean J Ophthalmol.* 1988;2:5-8.
- Lee SJ, Kim JK, Seo KY, Kim EK, Lee HK. Comparison of corneal nerve regeneration and sensitivity between LASIK and laser epithelial keratomileusis (LASEK). *Am J Ophthalmol.* 2006; 43: 95-99.
- Lemp MA. Epidemiology and classification of dry eye. *Adv Exp Med Biol.* 1998;438:791-803.
- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J.* 1995;21:221-232.
- Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:792-798.
- Lemp MA, Hamill JR Jr. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol.* 1973;89:103-105.
- Li HF, Petrol WM, Moller-Pedersen T, et al. Epithelial and corneal thickness measurements by in vivo confocal microscopy through focusing (CMTF). *Curr Eye Res.* 1997;16:214-221.
- Li DQ, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:4302-4311.
- Li XM, Zhao X, Hu LZ, Wang W. Clinical observation of dry eye in patients before and after cataract surgery. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2007;43:10-13.
- Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface irregularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology.* 1999;106:936-943.

- Lucca JA, Nunez JN, Farris RL. A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer, and tear osmolality. *CLAO J.* 1990;16:109-112.
- Machado LM, Castro RS, Fontes BM. Staining patterns in dry eye syndrome: rose bengal versus lissamine green. *Cornea.* 2009;28:732-734.
- Martin DK. Osmolality of the tear fluid in the contralateral eye during monocular contact lens wear. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1987;65:551-555.
- Martínez de la Casa JM, Vico Ruiz E, Iradier Urrutia MT. Estudio del endotelio corneal en pacientes sin patología ocular. *Microcirugía ocular.* 4. 2004.
- Mathers WD, Laing JA, Sutphin JE, Zimmerman MB. Model for ocular tear film function. *Cornea.* 1996;15:110-119.
- Matsui H, Kumano Y, Zushi I, Yamada T, Matsui T, Nishida T. Corneal sensation after correction of myopia by photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:370-373.
- McDonald MB, Beuerman R, Falzoni W, Rivera L, Kaufman HE. Refractive surgery with the excimer laser. *Am J Ophthalmol.* 1987;103:469.
- McMonnies CW, Ho A. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc.* 1987;58:588-591.
- Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res.* 1985;4:1-7.
- Mercier DE, Feld RD, Witte DL. Comparison of dewpoint and freezing point osmometry. *Am J Med Technol.* 1978;44:1066-1069.
- Miljanović B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:409-415.
- Miller WL, Doughty MJ, Narayanan S, et al. A comparison of tear volume (by tear meniscus height and phenol red thread test) and tear fluid osmolality measures in non-lens wearers and in contact lens wearers. *Eye Contact Lens.* 2004;30:132-137.
- Mishima S, Gasset A, Klyce SD Jr, Baum JL. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1966;5:264-276.

- Miyata K, Tokunaga T, Nakahara M, et al. Residual bed thickness and corneal forward shift after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:1067-1072.
- Moller-Pederson T, Ledet T, Ehlers N. The keratocyte density of human donor corneas. *Curr Eye Res.* 1994;13:163-169.
- Montés-Micó R, Alió JL. LASIK and the contrast sensitivity function. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:1087-1088.
- Müller JL, Pels L, Vrensen GF. Novel aspects of the ultrastructural organization of human corneal Keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36: 2557-2567.
- Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res.* 2003;76:521-542. Review.
- Müller LJ, Vrensen GF, Pels L, Cardozo BN, Willekens B . Architecture of the human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:985-994.
- Murakami Y, Manche EE. Prospective, randomized comparison of self-reported postoperative dry eye and visual fluctuation in LASIK and photorefractive keratectomy. *Ophthalmology.* 2012;119:2220-2224.
- Murgatroyd H, Craig JP, Sloan B. Determination of relative contribution of the superior and inferior canaliculi to the lacrimal drainage system in health using the drop test. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004;32:404-410.
- Murube J. Tear osmolarity. *Ocul Surf.* 2006;1:62-73.
- Nelson JD, Wright JC. Tear film osmolality determination: an evaluation of potential errors in measurement. *Curr Eye Res.* 1986; 5: 677-681.
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea.* 2004;23:272-285.
- Nichols KK. Patient-report symptoms in dry eye disease. *Ocul Surf.* 2006; 4:137-145.
- Nichols KK, Nichols JJ, Lynn Mitchell G. The relation between tear film tests in patients with dry eye disease. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2003;23:553-560.
- Norn MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1969;47:865-880.

- O'Doherty M, Kirwan C, O'Keefe M, O'Doherty J. Postoperative pain following epi-LASIK, LASEK, and PRK for myopia. *J Refract Surg.* 2007;23:133-138.
- Ogasawara K, Mitsubayashi K, Tsuru T, Karube I. Electrical conductivity of tear fluid in healthy persons and keratoconjunctivitis sicca patients measured by a flexible conductimetric sensor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996;234:542-546.
- O'Keefe M, Kirwan C. Laser epithelial keratomileusis in 2010 - a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2010;38:183-191.
- Ozdamar A, Aras C, Karakas N, Sener B, Karacorlu M. Changes in tear flow and tear film stability after photorefractive keratectomy. *Cornea.* 1999;18:437-439.
- Pallikaris IG, Karoutis AD, Lydataki SE, Siganos DS. Rotating brush for fast removal of corneal epithelium. *J Refract Corneal Surg.* 2004; 10:439-442.
- Pallikaris IG, Kalyvianaki MI, Katsanevaki VJ, Ginis HS. *Epi-LASIK: preliminary clinical results of an alternative surface ablation procedure.* *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:879-885.
- Pallikaris IG, Katsanevaki VJ, Kalyvianaki MI, Naoumidi II. Advances in subepithelial excimer refractive surgery techniques: Epi-LASIK. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003;14:207-212. Review.
- Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Stathi EZ, Frenschock O, Georgiadis A. Laser in situ keratomileusis. *Lasers Surg Med.* 1990;10:463-468.
- Patel S, Farrell J, Blades KJ, Grierson DJ. The value of a phenol red impregnated thread for differentiating between the aqueous and non-aqueous deficient dry eye. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1998;18:471-476.
- Patel SV, Maguire LJ, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome for LASIK: a randomised controlled study. *Ophthalmology.* 2007;114:1482-1490.
- Patel S, Alió JL. Factors in a hyperopic shift after LASIK. *Ophthalmology.* 2002;109:407-409.
- Pedersen IB, Bak-Nielsen S, Vestergaard AH, Ivarsen A, Hjortdal J. Corneal biomechanical properties after LASIK, ReLEx flex, and ReLEx smile by

- Scheimpflug-based dynamic tonometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252:1329-1335.
- Pérez-Santonja JJ, Sakla HF, Cardona C, Chipont E, Alió JL. Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for low myopia. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:497-504.
  - Perry HD, Donnenfeld ED. Dry eye diagnosis and management in 2004. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15:299-304. Review.
  - Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME. Dry Eye and Ocular Surface Disorders. New York: Marcel Decker; 2004.
  - Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res.* 1999;19:201-211.
  - Pirouzian A, Thornton JA, Ngo S. A randomized prospective clinical trial comparing laser subepithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:11-16.
  - Polse KA, Brand RJ, Cohen SR, Guillon M. Hypoxic effects on corneal morphology and function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31:1542-1554.
  - Qui X, Gong L, Lu Y, Jin H, Robitaille M. The diagnostic significance of Fourier-domain optical coherence tomography in Sjögren syndrome, aqueous tear deficiency and lipid tear deficiency patients. *Acta Ophthalmol.* 2012;90:359–366.
  - Quinto GG, Camacho W, Behrens A. Postrefractive surgery dry eye. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19:335-341
  - Rapuano CJ. An introduction: refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006; 17:367.
  - Rashad KM. Laser in situ keratomileusis for myopic astigmatism. *J Refract Surg.* 1999;15:653–660.
  - Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol.* 1992;76:157-158.

- Rodriguez MM, Waring GO, Hackett J, Donohoo P. Cornea. En: Jakobiec FA, ed, Ocular Anatomy, Embryology and Teratology. Harper and Row: Philadelphia; 1982: 1153-1165.
- Salomão MQ, Ambrósio R Jr, Wilson SE. Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: Mechanical microkeratome versus femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:1756-1760.
- Salz JJ. Wavefront-guided treatment for previous laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy: case reports. *J Refract Surg.* 2003; 19:S697-702.
- Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS, Gilmartin B. Comparison between graticule and image capture assessment of lower tear film meniscus height. *Cont Lens Anterior Eye.* 2006;29:169-173.
- Schallhorn SC, Amesbury EC, Tanzer DJ. Avoidance, recognition, and management of LASIK complications. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:733-739. Review.
- Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol.* 2003b;136:318-326.
- Schiffman R, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:615-621.
- Schimmelpfennig B. Nerve structures in human central corneal epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1982;218:14-20.
- Schirmer O. Studien zur Physiologie und Pathologie der Tränenabsonderung und Tränenabfuhr. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1903;56:197-291.
- Seiler T, Bende T, Wollensak J, Trokel S. Excimer laser keratectomy for correction of astigmatism. *Am J Ophthalmol.* 1988;105:117-124.
- Shoja MR, Besharati MR. Dry eye after LASIK for myopia: Incidence and risk factors. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17:1-6.
- Siganos DS, Popescu CN, Siganos CS, Pistola G. Tear secretion following spherical and astigmatic excimer laser photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2000 ;26:1585-1589.

- Sjögren H, Bloch KJ. Keratoconjunctivitis sicca and the Sjögren syndrome. *Surv Ophthalmol.* 1971;16:145-159.
- Stahl U, Jones L, Willcox M, Stapleton F. Tear osmolality measurements - effect of instrumentation and of freezing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50: E-abstract 2611.
- Steinert RF, Bafna S. PRK and LASIK are the treatment of choice. *Surv Ophthalmol.* 1998;43:157-179.
- Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea.* 1998a;17:584-589.
- Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. A unified theory of the role of the ocular surface in dry eye. *Adv Exp Med Biol.* 1998b; 438:643-651.
- Stern ME, Pflugfelder SC. Inflammation in dry eyes. *Ocul Surf.* 2004;2:124-130.
- Sugar A, Rapuano CJ, Culbertson WW, et al. Laser in situ keratomileusis for myopia and astigmatism: safety and efficacy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2002;109:175-187.
- Sugar A. LASIK for hyperopia, hyperopic astigmatism, and mixed astigmatism: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2004;111:1604-1617.
- Sullivan B. Clinical resorts of a first generation lab-on-chip nanoliter tear film osmometer. *Ocul Surf.* 2005;3: S117.
- Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:6125-6130.
- Sullivan BD, Crews LA, Sönmez B, et al. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea.* 2012;31:1000-1008.
- Sutton GL, Kim P. Laser in situ keratomileusis in 2010 - a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2010;38:192-210.
- Sweeney TE, Beuchat CA. Limitations of methods of osmometry: Measuring the osmolality of biological fluids. *Am J Physiol.* 1993;264: R469-R480.



- Taneri S, Weisberg M, Azar DT. Surface ablation techniques. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:392-408.
- Taneri S, Zieske JD, Azar DT. Evolution, techniques, clinical outcomes, and pathophysiology of LASEK: review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2004;49:576-602.
- Tetz M, Werner L, Müller M, Dietze U. Late traumatic LASIK flap loss during contact sport. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1332-1335.
- Teus MA, de Benito-Llopis L, García-González M. Comparison of visual results between laser-assisted subepithelial keratectomy and epipolis laser in situ keratomileusis to correct myopia and myopic astigmatism. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:357-362.
- Teus MA, de Benito-Llopis L, Sánchez-Pina JM. LASEK versus LASIK for the correction of moderate myopia. *Optom Vis Sci.* 2007;84:605-610.
- Thakur A, Willcox MD. Contact lens wear alters the production of certain inflammatory mediators in tears. *Exp Eye Res.* 2000;70:255-259.
- Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y, Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:1-7.
- Toda I, Yagi Y, Hata S, Itoh S, Tsubota K. Excimer laser photorefractive keratectomy for patients with contact lens intolerance caused by dry eye. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:604-609.
- Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:4309-4315.
- Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *Ocul Surf.* 2005;3:81-95.
- Torricelli AA, Novaes P, Matsuda M, et al. Correlation between signs and symptoms of ocular surface dysfunction and tear osmolarity with ambient levels of air pollution in a large metropolitan area. *Cornea.* 2013;32:11-15.
- Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. Excimer laser surgery of the cornea. *Am J Ophthalmol.* 1983;96:710-715.

- Tseng SC, Tsubota K. Important concepts for treating ocular Surface and tear disorders. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:825-835.
- Tsubota K, Fujihara T, Saito K, Takeuchi T. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica*. 1999;213:16-19.
- Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res*. 1998;17:565–596.
- Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1969;82:10-14.
- Varley GA, Huang D, Rapuano CJ, Schallhorn S, Boxer Wachler BS, Sugar A. LASIK for hyperopia, hyperopic astigmatism, and mixed astigmatism: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2004;111:1604–1617.
- Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res*. 2010;35:553-564.
- Vinciguerra, P, Munoz MI, Camesasca FI. Reduction of spherical aberration: experimental model of photoablation. *J Refract Surg*. 2002;18: 366-370.
- Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjogren’s syndrome-related dry eye. *Health Qual Outcomes*. 2004;1;2:44.
- Walt J. Ocular Surface Disease Index (OSDI) Administration and Scoring Manual. Irvine, CA: Allergan, Inc; 2004.
- Waring GO, Bourne BM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology*. 1982;89:531-590.
- Watsky MA, McDermott ML, Edelhauser HF. In vitro corneal endothelial permeability in rabbit and human: the effects of age, cataract surgery and diabetes. *Exp Eye Res*. 1989;49:751-767.
- Wei Y, Gadaria-Rathod N, Epstein S, Asbell P. Tear cytokine profile as a noninvasive biomarker of inflammation for ocular surface diseases: standard operating procedures. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:8327-8336.
- Weisenthal RW, Salz J, Sugar A, et al. Photorefractive keratectomy for treatment of flap complications in laser in situ keratomileusis. *Cornea*. 2003;22:399-404.

- Wilson SE, Ambrósio R. Laser in situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:405-406.
- Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology*. 2001;108:1082-1087.
- Wilson TS. LASIK surgery. *AORN J*. 2000;71:963-972.
- Wolff E. Anatomy of Eye and Orbit. IV Ed. New York: Ed. Blakiston Co; 1954; 207.
- Yu EY, Leung A, Rao S, Lam DS. Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. *Ophthalmology*. 2000;107:2131-2135.

# ***10. ANEXOS***

---

---

## **ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **I. Información al paciente que va a ser intervenido de cirugía refractiva corneal.**

*Estudio de la osmolaridad lagrimal y otros tests diagnósticos del SOS.*

#### **Propósito del estudio.**

Está invitado a participar en un estudio de evaluación del funcionamiento de varios tests clínicos diagnósticos del SOS, molestia más común tras Cirugía Refractiva.

#### **Condiciones del estudio.**

Si usted decide participar, el número total de visitas que tendrá que realizar será de cuatro (una visita previa a la cirugía y las revisiones sucesivas estipuladas tras la cirugía).

Las pruebas que se le realizarán durante el estudio son las que se realizan normalmente en clínica para diagnosticar un problema de lágrima (medida de la cantidad y calidad lagrimal, toma de muestras de lágrima...), son mínimamente invasivas y ninguna resulta dolorosa.

Tendrá que cumplir exhaustivamente el tratamiento post-operatorio.

#### **Riesgos que entraña el presente estudio**

No ha sido reportado ningún daño derivado de los procedimientos diagnósticos indicados.

### **Consentimiento informado**

D/Dña. \_\_\_\_\_ con DNI nº \_\_\_\_\_ manifiesto que he sido informado/a sobre los detalles del proyecto de investigación.

Mi decisión de participar o no en el estudio es enteramente voluntaria y no perjudicará en mi futura relación con el centro. Si decide participar, en cualquier momento puede dejar de colaborar con el proyecto sin tener que dar ninguna explicación a los investigadores y sin ningún tipo de perjuicio.

Autorizo al investigador a que revele la información necesaria recogida en el estudio para que pueda ser procesada y difundida a la comunidad científica, sin que en ningún momento sea revelada mi identidad.

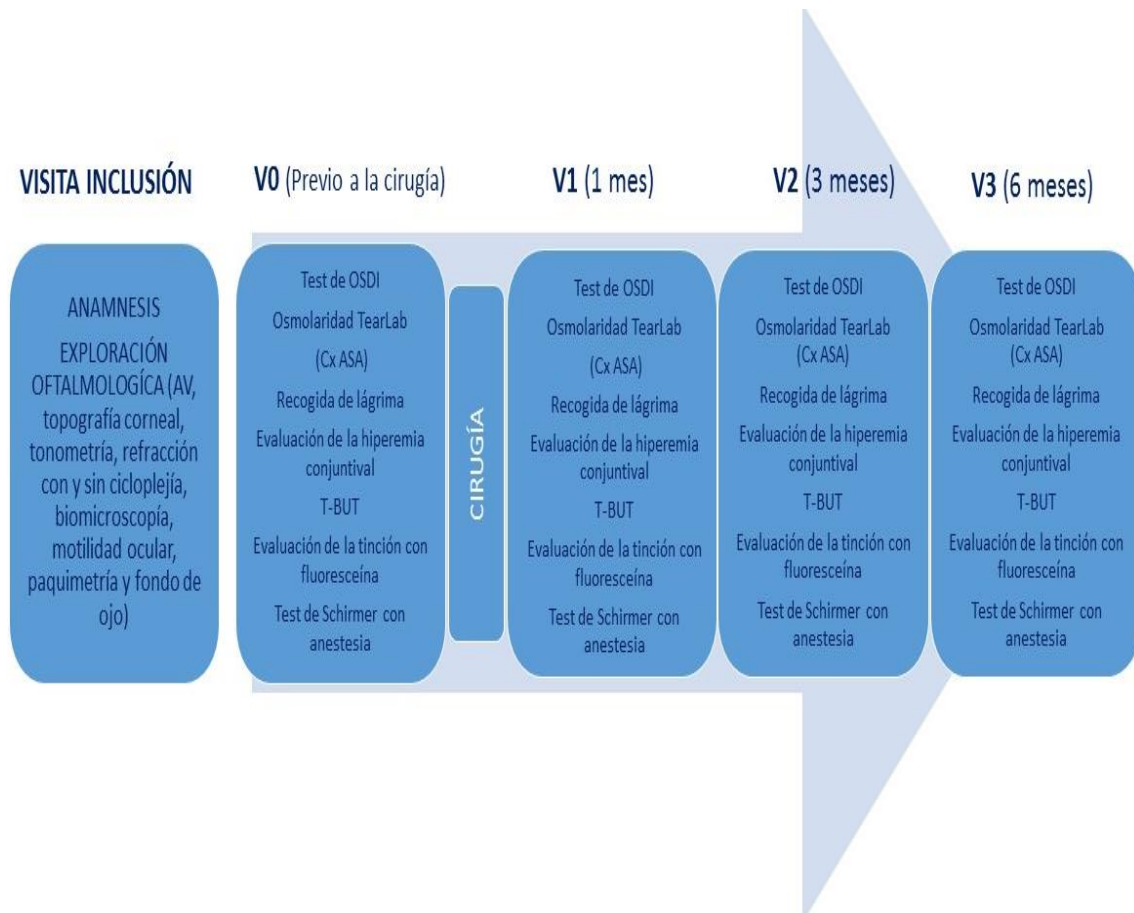
Declaro que todas mis dudas y preguntas han sido aclaradas, que he comprendido toda la información que se me ha proporcionado. Por ello doy mi consentimiento para participar en el estudio.

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Firma del paciente

Firma del investigador

## ANEXO II: DESCRIPCIÓN DE LAS VISITAS



**ANEXO III: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.**

Nombre y Apellidos: \_\_\_\_\_

Nº Hª: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  Hombre  Mujer  OD  OI VISITA ScreeningDía/Mes/Año

\_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_

 VISITA 0 (Pre-Cirugía)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_

 VISITA CIRUGÍA

\_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_

 VISITA 1 (1 mes)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_

 VISITA 2 (3 meses)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_

 VISITA 3 ( 6 meses)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_

**Visita****Pre -Cirugía / 1 mes / 3meses/ 6 meses**

Fecha: \_\_\_\_\_ Hora de inicio: \_\_\_\_\_

 Test de OSDI Osmolaridad con tearlab (Cirugía ASA) OD \_\_\_\_\_ / OI \_\_\_\_\_ mOsm/L Hora: Esperar 5 minutos Recogida de lágrima para osmolaridad (2 µL) depositar en Ependorf, sellar y congelar Hora:



BPA: OD \_\_\_\_\_ /OI \_\_\_\_\_

Hiperemia conjuntival OD 0 1 2 3 4 (Escala de Efron)

OI 0 1 2 3 4 (Escala de Efron)



Enrojecimiento conjuntival		
Clasificación		Descripción
0	Normal	Conjuntiva bulbar blanca Un vaso más grande Cornea transparente
1	Indicios	Leve aumento del enrojecimiento conjuntival Vasos grandes mas ingurgitados
2	Leve	Mayor aumento del enrojecimiento conjuntival Enrojecimiento límbico Leve inyección ciliar
3	Moderado	Conjuntiva muy enrojecida Mayor enrojecimiento límbico Inyección ciliar
4	Grave	Enrojecimiento conjuntival extremo Limbo muy enrojecido Inyección ciliar intensa Reflujo en los vasos grandes

Esperar 5 minutos

Colorantes Vitales: Aplicar fluoresceína 5 µl con la pipeta en el fondo de saco conjuntival

T-BUT

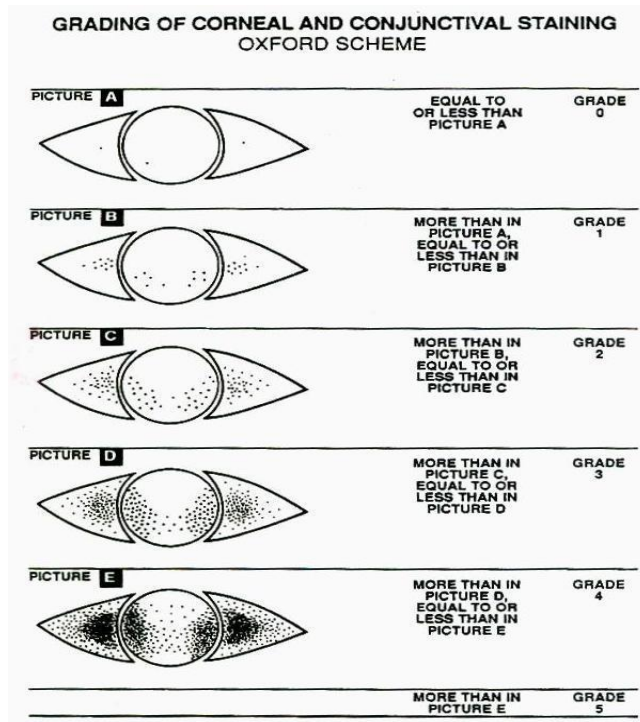
OD \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

OI \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Esperar 2 minutos (Esquema Oxford) valorar córnea

Fluoresceína: OD 0 1 2 3 4 5

OI 0 1 2 3 4 5



Test de Schirmer con anestésia OD \_\_\_\_\_ / OI \_\_\_\_\_ mm

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_ N° Historia \_\_\_\_\_

## Cuestionario sobre la discapacidad de la superficie ocular

(versión española homologada del "Ocular Surface Disease Index" –OSDI-)

Por favor, conteste a las siguientes preguntas marcando con una cruz (X) la casilla que mejor describa su respuesta

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

	Siempre (4)		Casi siempre (3)		La mitad del tiempo (2)		Algunas veces (1)		Nunca (0)	
	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI
1. Ojos sensibles a la luz										
2. Sensación de tener arena en los ojos										
3. Ojos doloridos (dolor/escozor)										
4. Visión Borrosa										
5. Mala Visión										

Subtotal suma respuestas 1 a 5 : A:

.....

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

	Siempre (4)		Casi siempre (3)		La mitad del tiempo (2)		Algunas veces (1)		Nunca (0)		No procede	
	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI
6. Lectura.												
7. Conducir de noche												
8. Usar un ordenador o un cajero automático												
9. Ver la televisión												

Subtotal de respuestas 6 a 9 :

B:.....

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

	Siempre (4)		Casi siempre (3)		La mitad del tiempo (2)		Algunas veces (1)		Nunca (0)		No procede	
	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI
10. Cuando hacía viento												
11. En lugares con una humedad baja (muy secos)												
12. En lugares con aire acondicionado												

Subtotal respuestas 10 a 12:

C:.....

D: A + B + C

E: Total de preguntas sin respuesta

TOTAL:.....

	12	10.4	20.8	31.3	41.7	52.1	62.5	72.9	83.3	93.8	100.0	
	11	11.4	22.7	34.1	45.5	56.8	68.2	79.5	90.9	100.0		
	10	12.5	25.0	37.5	50.0	62.5	75.0	87.5	100.0			
	9	13.9	27.8	41.7	55.6	69.4	83.3	97.2				
E	8	15.6	31.3	46.9	62.5	78.1	93.8	100.0				
	7	17.9	35.7	53.6	71.4	89.3	100.0					
	6	20.8	41.7	62.5	83.3	100.0						
	5	25.0	50.0	75.0	100.0							
	4	31.3	62.5	93.8								
	3	41.7	83.3									
	2	62.5										
	1											
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	48	
				D								
		Normal	Medio	Moderado						Severo		

El índice OSDI fue calculado a través de la siguiente fórmula:

$$\text{OSDI} = (\text{Suma de puntuación obtenida} \times 25) / \text{N}^\circ \text{ total de respuestas contestadas.}$$