

***“ESTUDIO ANATOMO-CLINICO
y
EPIDEMIOLOGICO
de la
QUERATITIS LAMINAR DIFUSA
como
COMPLICACION POSTQUIRURGICA
de la
FOTO-QUERATOMILEUSIS (L.A.S.I.K.)”***

TESIS DOCTORAL

D. José Luis Cuadrado Escamilla

Dirigida por:

Prof. Dr. D. Francisco Martínez Soriano

**Departamento de Anatomía y Embriología Humanas.
Facultad de Medicina y Odontología.
Universidad de Valencia.**

Francisco MARTINEZ SORIANO, Catedrático de Anatomía y Embriología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia

CERTIFICO:

Que *D. José Luis Cuadrado Escamilla* ha trabajado y estudiado en este Departamento, bajo mi dirección, todo el material de su tesis doctoral titulada: "ESTUDIO ANATOMO-CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO DE LA QUERATITIS LAMINAR DIFUSA COMO COMPLICACION POSTQUIRURGICA DE LA FOTO-QUERATOMILEUSIS (L.A.S.I.K.)".

Estudio que termina, el día de la fecha, con todo aprovechamiento.

Habiendo, el que suscribe, revisado la presente Tesis Doctoral doy la conformidad a su presentación para ser juzgada.

Valencia, a 24 de septiembre de 2.007.

Firmado: Dr. Francisco MARTINEZ SORIANO
Catedrático de Anatomía y Embriología.

“Si tu ojo es bueno, todo tu cuerpo estará lleno de luz”

LUCAS 11:34.

A mi familia nuclear.

A la memoria de mi abuela Catalina.

A la memoria del Dr. D. Pascual Guasp.

AGRADECIMIENTOS

La presente *Thesis Doctoralis* nace como trabajo de investigación del “Máster en Patología de la Córnea y de la Superficie Ocular” que cursé en el Institut Universitari Barraquer (Universitat Autònoma de Barcelona) durante los años 2.002 y 2.003. Dos años antes, habíamos padecido severas epidemias de queratitis lamelares tras cirugía querato-refractiva en el Institut Oftalmològic Grimaldi de Tarragona; recuerdo vívidamente el desconcierto, angustia, insomnio, dolor y pavor con los que las vivimos pues nos hallábamos ante una entidad clínica “nueva” con potenciales efectos devastadores para ojos de buen pronóstico (como se verá más adelante la primera descripción científica de esta complicación data de 1.998). Todo esto, me empujó ineluctablemente a realizar este estudio.

Quiero expresar públicamente la gratitud y estima considerable que siento por el Profesor Dr. D. Francisco Martínez Soriano -Catedrático de Anatomía y Embriología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia- por haberse dignado a aceptar esta dirección y haberme estimulado en el enfoque morfológico de dicho trabajo. Sólo los cirujanos reconocemos *la importancia de la anatomía en la curación de enfermedades*. Asimismo, debo agradecer al Dr. D. Abel Jesús Cuéllar de León -gran amigo y compañero de carrera (Promoción 1.995, Valencia)- su rigor metodológico y estadístico y aportaciones inconmensurables a esta tesis, además de otros aciertos. Tampoco dormiría tranquilo si no cito al Dr. D. Javier Sifre Gil -amigo sincero y compañero de residencia (M.I.R. 1.997-2.001)- por sus habilidades informáticas, ofimáticas y oftalmológicas, que no son pocas. Sin ellos hubiera sido incapaz de llevar a buen puerto este proyecto.

Mi formación especializada no ha sido por casualidad. De justicia es, pues, acordarme del Dr. D. José González Tomás -Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Dr. Peset (Valencia)- maestro de maestros y cara amable de la Oftalmología Valenciana, por haber tutelado incólume y generosamente mi formación clínico-quirúrgica como médico especialista. Del mismo modo, guardaré siempre

admiración y respeto por la Dra. D^a. Pilar de Rivas Pié -Cap del Servei d'Oftalmologia del Hospital de Sant Pau i Santa Tecla (Tarragona)- que perfeccionó mi conocimiento y práctica clínica con su incombustible capacidad de trabajo; además me brindó su apoyo incondicional para conseguir la Jefatura del Servicio de Oftalmología&Microcirugía Ocular del Hospital del Vendrell (El Vendrell, Tarragona).

También puedo, quiero y debo reconocer la labor de otros colegas que participaron en mi intrépido y arduo viaje hacia la cirugía refractiva. El Sr. D. Ferran Saladiè Méndez -además de amigo, Diplomado en Optica y Optometría- me llevó de la mano en mis primeros pasos querato-refractivos y aportó toda la documentación clínica del Institut Oftalmològic Grimaldi de esta tesis. El Dr. D. Pere Romero Aroca -Cap del Servei d'Oftalmologia del Hospital Universitari Sant Joan (Reus, Tarragona)- me promocionó como cirujano refractivo del Centre Oftalmològic de Reus. Ulteriormente, como paso más reciente, los Dres. D. Julio Baviera Sabater y D. Fernando Llovet Osuna -Director y Subdirector Médico de Clínica Baviera ~ Instituto Oftalmológico Europeo, respectivamente- han pulido mis conocimientos teórico-prácticos de esta apasionante y exigente subespecialidad de la Oftalmología. Esto no quiere decir que el camino esté recorrido, todavía queda la mayor parte.

Por otro lado, la vertiente más humana de la medicina la aprendí en el Perú en los veranos de 1.999 y 2.000 con mi participación en la O.N.G. Anawim, en sendos proyectos de intervención quirúrgica de cataratas a personas sin recursos económicos en el Hospital Eleazar Guzmán Barrón (Chimbote) y Hospital de Apoyo (Huari). La ayuda humanitaria nos muestra que *un médico no solo es ciencia*.

Cuando uno nace en el seno de una familia de galenos vocacionales está “condenado” a que la medicina corra por sus venas. A mis padres, el Dr. D. Pascual Cuadrado Martínez y la Dra. D^a. M^a Angeles Escamilla Herrera (Promociones 1.957 y 1.954 de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia), les debo bastante más que el haberme alentado a terminar esta tesis doctoral. Ellos me enseñaron *no solo a ser médico sino también a parecerlo*, además de muchas otras cosas. Cada enfermo que

curen mis manos lo estarán haciendo las suyas. En mi agradecimiento no quiero dejar de recordar a mi tatarabuelo el Dr. D. José Cuadrado y Bernal, a mi bisabuelo, el Dr. D. José Escamilla Aguilar, y a mi abuelo, el Dr. D. José Escamilla Escamilla, pertenecientes a las Promociones 1.846, 1.884 y 1.924 -respectivamente- también de la Universidad de Valencia.

Para terminar me gustaría mencionar al Dr. D. Pascual Guasp Taverner - eminente estrabólogo y traductor al castellano del libro francés de parálisis oculomotrices Hugonnier R&S- que me operó en la infancia. Gracias a sus ojos, mis ojos curan otros ojos.

A todos ellos, muchas gracias. Y a nuestros pacientes, gracias.

José Luis Cuadrado Escamilla
Septiembre de 2.007
La Pobla de Montornès (Tarragona)

GLOSARIO de ACRONIMOS y ABREVIATURAS

A.I.N.E.	Antiinflamatorio no esteroideo
A.D.N.	Acido desoxirribonucleico
A.T.P.	Adenosín trifosfato
B.S.S.	Solución salina balanceada
CD4	Subtipo de linfocitos T
D.L.K.	Diffuse lamellar keratitis
E.C.G.	Electrocardiograma
EE.UU.	Estados Unidos
E.N.A.-78	Péptido activador de neutrófilos
F.D.A.	Food and Drug Administration
GBR-I.O.L.	Marca registrada de L.I.O. fáquica de cámara anterior
G-C.S.F.	Factor estimulante y quimiotáctico de granulocitos
G.I.A.K.	Gel injection adjustable keratoplasty
HEMA	Material sintético usado en la fabricación de L.I.O.s
H.L.A.	Antígenos de histocompatibilidad
I.C.L.	Implant contact lens
IOGEL	Marca registrada de L.I.O. fáquica de cámara posterior
I.L.-4	Interleuquina 4
K1	Meridiano corneal más plano
K2	Meridiano corneal más curvo
L.A.S.E.K.	Laser epithelial keratomileusis
L.A.S.I.K.	Laser in situ keratomileusis
L.C.	Lente de contacto
L.I.O.	Lente intraocular
M.C.A.F.	Factor quimiotáctico de neutrófilos derivado de monocitos
Na-K ATPasa	Enzima energética sodio-potasio dependiente
Nuvita MA20	Marca registrada de L.I.O. fáquica de cámara anterior
O.N.C.E.	Organización nacional de ciegos españoles
P.A.L.M.	Photo-ablated lenticular modulator
P.A.S.	Periodic acid-Schiff
Perspex CQ-UV	Polimetil metacrilato con Tinuvin 326
P.I.O.	Presión intraocular

P.I.S.K.	Pressure induced interlamellar stromal keratitis
P.M.M.A.	Polimetil metacrilato
P.R.K.	Photo-refractive keratectomy
P.R.L.	Phakic refractive lens
P.T.K.	Photo-therapeutic keratectomy
Re.L.A.S.I.K.	Retratamiento L.A.S.I.K.
R.P.G.	Lentes de contacto rígidas permeables al gas
S.A.S.	Síndrome de las Arenas del Sahara
S.E.C.O.I.R.	Sociedad española de cirugía ocular implanto-refractiva
STAAR TORIC I.O.L.	Marca registrada de L.I.O. pseudofáquica tórica
U.S.A.	United States of America
UV	Ultravioleta
YAG	Láser infrarrojo
ZSAL-4	Marca registrada de L.I.O. fáquica de cámara anterior

A°	amstrongs
cm ²	centímetros cuadrados
cm ³	centímetros cúbicos
Hz	herzios
mg	miligramos
mJ	milijulios
ml	mililitros
mm	milímetros
mm ²	milímetros cuadrados
mmHg	milímetros de mercurio
nm	nanómetros
μ	micras

INDICE

A) INTRODUCCION.

B) REVISION CRITICA DEL PROBLEMA.

I. Embriología del globo ocular.

- A. Cronología del desarrollo ocular.
- B. Embriología de la córnea.

II. Anatomía del ojo humano.

- A. Definición.
- B. Generalidades.
 - 1. Dimensiones.
 - 2. Situación en la órbita.
 - 3. Relaciones con el contenido orbitario.
- C. Partes. Estructura.
 - 1. Capas o membranas oculares.
 - 2. Medios transparentes. Cámaras.
- D. Anexos oculares.

III. Anatomía macroscópica de la córnea.

IV. Anatomía microscópica de la córnea.

- A. Epitelio.
- B. Membrana de Bowman.
- C. Estroma.
- D. Membrana de Descemet.
- E. Endotelio.

V. Fisiología corneal.

- A. Bioquímica y composición.
- B. Metabolismo corneal.
- C. Transparencia y características refractivas de la córnea.

VI. Anatomía patológica de la córnea.

- A. Cicatrización corneal en condiciones normales.
- B. Cicatrización corneal tras cirugía lamelar.

VII. Errores de refracción: Ametropías.

- A. Hipermetropía.
- B. Miopía.
- C. Astigmatismo.

VIII. Tratamiento quirúrgico de las ametropías.

- A. Antecedentes históricos.
- B. Procedimientos quirúrgicos refractivos extraoculares.
 - 1. Láser excimer.
 - 2. Anillos intraestromales.

3. Termoqueratoplastia.
4. Otros métodos.
- C. Procedimientos quirúrgicos refractivos intraoculares.
 1. Cirugía del cristalino transparente.
 2. Lentes intraoculares fáquicas.
 - a) Lentes fáquicas de cámara anterior e inserción iridiana.
 - b) Lentes fáquicas de cámara anterior y apoyo angular.
 - c) Lentes fáquicas de cámara posterior o epicapsulares o epicristalinianas.
 3. Lentes intraoculares tóricas.

IX. Queratitis laminar difusa: Antecedentes bibliográficos.

- A. Concepto.
- B. Epidemiología.
- C. Etiología.
- D. Clasificación.
- E. Características inmunohistoquímicas.
- F. Microscopia confocal.
- G. Diagnóstico diferencial.
- H. Tratamiento.
- I. Prevención.

C) MATERIAL Y METODOS.

I. Planteamiento metodológico.

- A. Hipótesis de trabajo.
- B. Objetivos del estudio.
- C. Tipo de estudio.

II. Población a estudiar.

- A. Características.
- B. Criterios de inclusión.
- C. Criterios de exclusión.

III. Muestra, muestreo y marco del estudio.

- A. Tamaño de la muestra.
- B. Características de la muestra.
- C. Tipo de muestreo.
- D. Marco del estudio.
- E. Organización y coordinación del estudio.

IV. Variables del estudio.

V. Evaluación estadística de los resultados y tratamiento de la bibliografía.

D) RESULTADOS.

I. Análisis descriptivo de la muestra.

- A. Edad y sexo.
- B. Antecedentes personales.

C. Variables oculares preoperatorias.
D. Intervención quirúrgica.

II. Incidencia de la queratitis laminar difusa.

III. Análisis bivariante de la queratitis laminar difusa.

IV. Regresión logística.

E) DISCUSION.

F) CONCLUSIONES.

G) ANEXOS.

Anexo 1: Consentimiento informado.

Anexo 2: Formulario clínico.

Anexo 3: Topografía corneal preoperatoria.

Anexo 4: Topografía corneal postquirúrgica.

H) BIBLIOGRAFIA.

A) INTRODUCCION.

Los **defectos refractivos** o **ametropías** representan, sin lugar a dudas, la opcionosis más frecuente con una prevalencia del 35% en la población general ^{69, 74}. Como sabemos, se pueden tratar mediante corrección óptica -gafas o lentes de contacto- o cirugía refractiva, tema de candente y epatante actualidad debido a la “cultura de la emetropía” que está viviendo la sociedad moderna de los países desarrollados.

Más de 100 años de cirugía refractiva incisional y 50 años de técnicas quirúrgicas lamelares han sido la base para el desarrollo de la **queratomileusis in situ asistida con láser** (L.A.S.I.K.), acrónimo acuñado por Ioannis Pallikaris ⁸⁰ que combina la precisión de la queratectomía fotorrefractiva (P.R.K.) ^{57, 78} con las características de cicatrización superiores de la cirugía lamelar.

Si repasamos sucintamente la historia de las *técnicas incisionales* cabe destacar algunas fechas por su relevancia ⁷⁵. En 1.890 Leendert Jan Lans realiza el primer estudio sistemático de cirugía incisional para el manejo del astigmatismo ⁷³. Cincuenta y tres años más tarde, en 1.943, Tutomu Sato practica la primera queratotomía en humanos con un abordaje anteroposterior para la queratectomía. En 1.960, Fyodorov inicia la queratotomía radial moderna con un abordaje anterior para la queratectomía que fue introducida en Estados Unidos por Leo Bores en 1.978. En la década de los años 90, Richard Lindstrom crea nomogramas para la corrección quirúrgica del astigmatismo mediante incisiones arqueadas y define la mini-queratotomía radial ⁸⁵.

La *cirugía lamelar* o *cirugía de tallado simple de la córnea* tiene sus raíces en el trabajo de 1.949 acerca de la queratoplastia refractiva que desarrolló José Ignacio Barraquer en Bogotá ⁷⁵; durante más de tres décadas la queratomileusis ⁷⁶ evolucionó pero la variabilidad de resultados, la complejidad de la congelación y la difícil curva de aprendizaje impidieron su generalización. Los tres hitos más importantes para la aceptación generalizada de las técnicas quirúrgicas lamelares ocurrieron en los años 90, primero con la invención del microqueratomo automatizado en 1.987 por Luis Antonio Ruiz -cirujano ocular colombiano discípulo de Barraquer- que permitió practicar incisiones lamelares uniformes ¹³². El origen de la técnica del colgajo con bisagra ²³⁴, en 1.991, que reemplazó al lentículo libre de Pallikaris fue el segundo elemento destacado para mejorar la seguridad del procedimiento y reducir el riesgo de colgajos corneales perdidos y astigmatismos irregulares ¹³⁴. El tercer avance decisivo en la cirugía lamelar

consistió en el desarrollo de la técnica sin suturas, al reconocer que era posible la adecuada adhesión del “flap” sin las mismas. Estos tres elementos permitieron que las técnicas lamelares fueran reproducibles y realizadas por la mayoría de los cirujanos oftalmólogos alrededor del mundo.

El éxito de la **cirugía L.A.S.I.K.** se debe a la unión de los procedimientos lamelares y el uso del láser. En 1.983, Trokel y colaboradores ⁷⁷ describieron por primera vez la remoción de tejido corneal con *láser excimer*; designaron el vocablo de fotoablación o descomposición fotoablativa al proceso fotoquímico mediante el cual la energía de la luz ultravioleta provoca la remoción tisular a través de la ruptura de uniones moleculares o fotolisis. La terapéutica con láser excimer utiliza pulsos controlados de energía de luz ultravioleta de 193nm para originar la ablación de tejido corneal produciendo un patrón de escisión refractivo ⁷⁸. El término *excimer* deriva de dímero excitado, que consiste en un gas inerte y un haluro, argón y fluoruro; los elementos se combinan para formar un compuesto inestable que rápidamente se disocia liberando energía ultravioleta. La aplicación del láser excímero sobre cortes laminares empieza en 1.990 cuando Pallikaris ⁸⁰ lo realiza en lecho estromal y, dos años más tarde, Lucio Buratto prueba sobre cara anterior del colgajo corneal obteniendo peores resultados ⁷⁵.

Como toda intervención quirúrgica la queratomileusis in situ asistida con láser no está exenta de complicaciones. Eventualmente tras cirugía lamelar corneal se produce una reacción inflamatoria generalizada de la entrecara de apariencia no infecciosa ^{110, 111, 112} denominada **Queratitis Laminar Difusa** o **Síndrome de las Arenas del Sahara** ²²⁸ que, diagnosticada y tratada a tiempo, no supone una amenaza visual salvo casos raros, agresivos, tórpidos y refractarios que pueden originar secuelas permanentes y disminución severa de la visión ¹⁵²; ésto nos empuja a realizar el presente trabajo de investigación. Para ello, como se verá más adelante, se diseña un estudio longitudinal de incidencia con el objetivo principal de analizar la casuística propia de dicha complicación acontecida en el Instituto Oftalmológico Grimaldi de Tarragona durante los meses de marzo del 2.000 a noviembre del 2.001. Además, paralelamente, se estudiarán las características anatómo-clínicas propias de estos procesos.

**B) REVISION CRITICA DEL
PROBLEMA.**

I. EMBRIOLOGIA DEL GLOBO OCULAR.

El desarrollo del ojo humano es un proceso complejo que comprende la sucesión ordenada de diferentes acontecimientos que comienzan con la fertilización del óvulo y persisten durante el período postnatal precoz. Aunque existe una tendencia a separar estos cambios en diferentes etapas, numerosos acontecimientos del desarrollo ocular ocurren simultáneamente. La *inducción*, proceso embriológico por el cual un tejido estimula directamente la aparición y desarrollo de un segundo tejido, es un fenómeno de capital interés en la formación y desarrollo de las diferentes estructuras del ojo humano. El retraso o la interrupción de estos procesos puede determinar la aparición de diferentes anomalías oculares congénitas.

El desarrollo ocular prenatal se divide en tres grandes períodos. Durante el primer período o **embriogénesis** se desarrollan las tres hojas germinativas del embrión. Es durante la fase de gástrula cuando las células adquieren una disposición espacial para el desarrollo de las tres *hojas embrionarias*: ectodermo, endodermo y mesodermo ¹. Cada hoja embrionaria dará lugar de forma específica a las diferentes estructuras oculares (Tabla I).

En el embrión de 15-16 días aparece un surco angosto en la zona caudal del dorso del *ectodermo superficial* denominado *línea primitiva*. Las células ectodérmicas de la parte anterior de ésta migran lateral y cefálicamente entre el ectodermo y endodermo para formar el *mesodermo intraembrionario*. La mayor parte del cerebro y parte del globo ocular se desarrollan a partir del ectodermo anterior a la línea primitiva o *neuroectodermo*.

Al comenzar la tercera semana de desarrollo el ectodermo tiene forma de disco aplanado, algo más ancho en la región cefálica que en la caudal; esta zona se llama *placa neural*. Poco después, sus bordes se elevan y forman los *pliegues neurales*. Estos se elevan progresivamente originando las *crestas neurales* y, por último, se acercan en la línea media fusionándose formando el *tubo neural*. Durante el plegamiento del tubo neural una franja de células procedentes de las crestas neurales migra dorsolateralmente en relación al tubo neural ²; estas células migradas darán lugar a varias estructuras dentro del ojo y la órbita (Figura 1).

Al final del período de embriogénesis el extremo cefálico del tubo neural se diferencia en tres dilataciones o *vesículas encefálicas primarias*: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. La primera manifestación del ojo en desarrollo aparece en

el embrión de 22 días como dos surcos poco profundos llamados *surcos o fosetas ópticas*, situados a cada lado del prosencéfalo en invaginación.

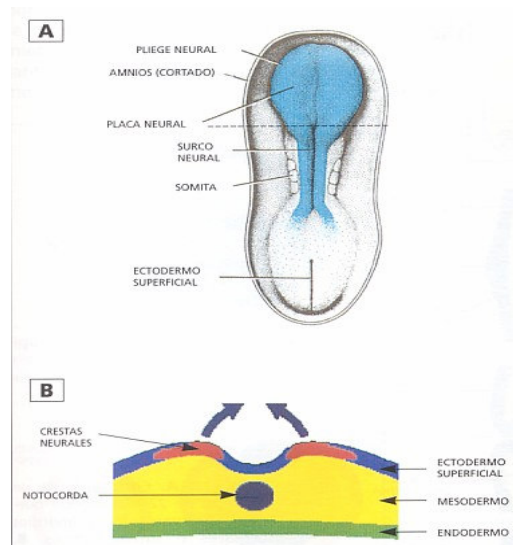


Figura 1. (A) Embrión de 18 días desde el interior del saco amniótico. (B) Corte axial. (Honrubia, 2.002).

Tras la tercera semana de gestación comienza el segundo período u **organogénesis** y tiene lugar la segregación de células en órganos rudimentarios³. Los surcos ópticos producen dos evaginaciones en el prosencéfalo denominadas *vesículas ópticas* que migrarán lateralmente formando los *tallos o pedículos ópticos*. Finalmente las vesículas ópticas se pondrán en contacto con el ectodermo superficial induciendo en él los cambios necesarios para la formación del cristalino (Figura 2). La progresiva invaginación de las vesículas ópticas dará lugar a la formación de las *cúpulas ópticas* de doble pared, cuyo interior se denomina *cámara interna* del ojo. Las capas interna y externa de esta cúpula están separadas inicialmente por una luz o *espacio intrarretiniano* pero, poco después, éste desaparece y las dos capas se yuxtaponen. La invaginación no está limitada a la porción central de la cúpula sino que comprende también una parte de la superficie inferior donde se forma la *fisura coroidea*. El interior de esta fisura está relleno de células mesodérmicas que se diferenciarán en la *arteria hialoidea* y, posteriormente, en la *arteria central de la retina*. Durante la séptima semana los labios de la fisura coroidea se fusionan y el cierre progresa hasta el margen de la cúpula óptica, transformando la boca de la cúpula óptica en un orificio redondo, la futura *pupila*.

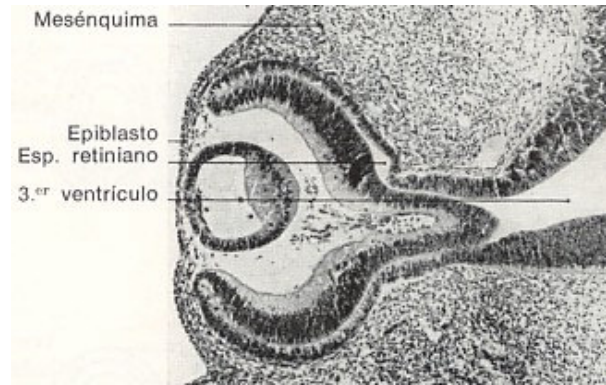


Figura 2. Ojo de embrión humano de 40 días (100 x). (Tuchmann-Duplessis, 1.967).

En tanto se producen estos acontecimientos las células del ectodermo superficial, que en la etapa inicial contactaban con la vesícula óptica, comienzan a alargarse y originan la *placoda cristalini*ana; la placoda ulteriormente se invagina y forma la *vesícula cristalini*ana. Durante la quinta semana de desarrollo la vesícula cristaliniana deja de estar en contacto con el ectodermo superficial y se sitúa en la boca de la cúpula óptica (Figura 3). Paralelamente al desarrollo de ambas estructuras el tejido mesodérmico paraaxial adyacente dará lugar a varios componentes vasculares y orbitarios.

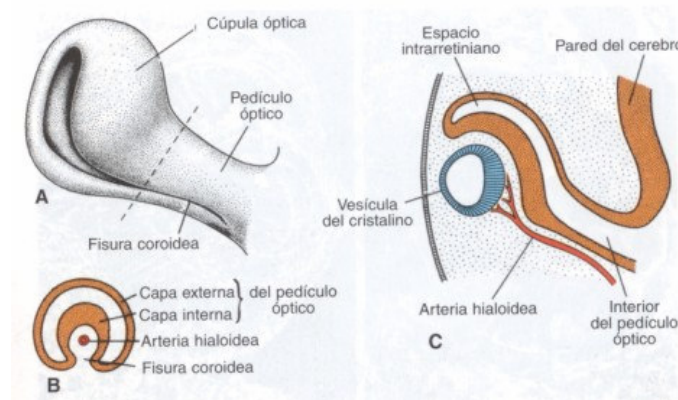


Figura 3. (A) Vista ventrolateral de la cúpula y pedículo ópticos (embrión de 6 semanas). (B) Corte transversal del pedículo óptico por la línea discontinua indicada en A. (C) Corte que pasa por la vesícula del cristalino en el plano de la fisura coroidea. (Langman, 2.001).

Finalmente, durante el período de **diferenciación** que comienza alrededor de la octava semana gestacional ocurren los cambios necesarios previos a que el ojo sea completamente funcional⁴. Para algunas estructuras oculares, por ejemplo la mácula,

la diferenciación se completará con posterioridad al nacimiento. Los acontecimientos más importantes de la organogénesis ocular se resumen en el siguiente apartado.

ECTODERMO
NEUROECTODERMO <ul style="list-style-type: none"> • Retina neurosensorial • Epitelio pigmentario de la retina • Epitelio pigmentario del cuerpo ciliar • Epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar • Epitelio pigmentario del iris • Músculos esfínter y dilatador del iris • Nervio óptico, incluidos axones y células gliales • Humor vítreo
CRESTAS NEURALES (ECTOMESENQUIMA) <ul style="list-style-type: none"> • Estroma y endotelio corneal • Esclerótica • Malla trabecular • Vainas y tendones de los músculos extraoculares • Tejido conectivo del iris • Músculos del cuerpo ciliar • Estroma de la coroides • Melanocitos uveales y epiteliales • Vainas meníngeas del nervio óptico • Células de Schwann de los nervios ciliares • Ganglio ciliar • Huesos orbitarios (línea media) • Cavidad orbitaria inferior • Cartílagos orbitarios • Tejidos conectivo y adiposo orbitarios • Capa muscular y vainas conectivas de los vasos oculares y orbitarios
ECTODERMO SUPERFICIAL <ul style="list-style-type: none"> • Epitelio, glándulas y cilios de la piel palpebral y carúncula • Epitelio conjuntival • Cristalino • Epitelio corneal • Glándula lagrimal • Sistema de drenaje lagrimal • Humor vítreo
MESODERMO
<ul style="list-style-type: none"> • Fibras de los músculos extraoculares • Lámina endotelial de todos los vasos oculares y orbitarios • Porción temporal de la esclera • Humor vítreo

Tabla I – Origen embrionario de los tejidos oculares.

A. Cronología del desarrollo ocular.

22 días:

- Aparición del primordio óptico (fisura óptica) en las capas neurales.

25 días:

- Evaginación de la vesícula óptica. Células de la cresta neural migran para rodear la vesícula.

26 días:

- Aparición de los primordios de los músculos extraoculares rectos superior, inferior y medial y oblicuo inferior.

27 días:

- La vesícula óptica induce la formación de la placoda cristaliniiana en el ectodermo superficial.
- Aparición del primordio del músculo recto lateral.

28 días:

- Formación de la fisura coroidea.
- Pigmentación de las células destinadas a formar el epitelio pigmentario de la retina.

29 días:

- Aparición del primordio del músculo oblicuo superior.

5ª semana:

- Invaginación de las vesículas óptica y cristaliniiana.
- Formación de la arteria hialoidea que recorre la fisura coroidea.
- Inicio del desarrollo del vítreo primario que rodea el sistema vascular hialoideo.
- Inicio del desarrollo de la estructura ósea orbitaria.

6ª semana:

- Inicio del cierre de la fisura coroidea.
- Desarrollo de interconexiones entre las células del epitelio corneal.
- Inicio de la diferenciación de la retina en zona nuclear y marginal con diferenciación del epitelio pigmentario de la retina.
- Proliferación de las células neurales de la retina.
- Formación del vítreo secundario.
- Formación de las fibras primarias del cristalino.

- Desarrollo de la vascularización periocular.
- Aparición de los pliegues palpebrales.
- Aparición del conducto nasolagrimal.
- Aparición del ganglio ciliar.

7ª semana:

- Los axones de las células ganglionares de la retina migran hacia la papila.
- Obliteración de la cavidad de la vesícula cristaliniiana y formación del núcleo embrionario del cristalino.
- Desarrollo de la vascularización coroidea a partir del mesénquima periocular.
- Tres ondas de migración de las células de la cresta neural:
 - Primera onda: formación del endotelio corneal y trabecular.
 - Segunda onda: formación del estroma corneal.
 - Tercera onda: formación del estroma del iris.
- Inicio de la formación de la esclerótica.
- Aparición de la membrana de Bruch.

3º mes:

- Diferenciación de los precursores de conos y bastones.
- Inicio del desarrollo del cuerpo ciliar.
- Aparición del limbo esclerocorneal.
- Aparición de la cámara anterior como un espacio potencial.
- Condensación de la esclera que es atravesada por las venas vorticosas.
- Los pliegues palpebrales se unen y fusionan.

4º mes:

- Los vasos retinianos crecen en la capa de fibras nerviosas junto a la papila.
- Diferenciación de las células amacrinas y de Müller.
- El sistema vascular hialoideo empieza a regresar.
- Formación de la papila óptica.
- Formación de la lámina cribosa glial.
- Formación del círculo arterial mayor del iris.
- Desarrollo del esfínter pupilar del iris.
- Desarrollo del músculo ciliar longitudinal y de los procesos ciliares.
- Desarrollo del vítreo terciario.
- Formación de la membrana de Descemet.

- Formación de la membrana de Bowman.
- Aparición del canal de Schlemm.
- Formación de las glándulas y folículos de los párpados.

5º mes:

- Desarrollo de los segmentos internos de los fotorreceptores.
- Inicio de la separación de los párpados.
- Separación en capas por los vasos coroideos.
- Vascularización del estroma iridiano.

6º mes:

- Diferenciación de los conos.
- Las células ganglionares se condensan en la mácula.
- Formación del músculo dilatador del iris.
- El sistema nasolagrimal se hace patente.

7º mes:

- Diferenciación de los bastones.
- Formación de la ora serrata.
- Migración de las células ganglionares para formar la capa de fibras nerviosas de la retina.
- La fovea central se empieza a adelgazar.
- Síntesis de melanina por los melanocitos coroideos.
- Desarrollo de las fibras musculares circulares del músculo ciliar.
- Mielinización del nervio óptico.
- Desplazamiento posterior del ángulo de la cámara anterior.
- Diferenciación del músculo orbicular.
- Formación de la lámina cribosa fibrosa.

8º mes:

- Finalización del desarrollo del ángulo camerular.
- Regresión de los vasos hialoideos.

9º mes:

- Los vasos retinianos alcanzan la periferia retiniana temporal.
- La mielinización de los axones del nervio óptico se completa hasta la lámina cribosa.
- Desaparición de la membrana pupilar.

Tras el nacimiento:

- Maduración del ángulo iridocorneal.
- Maduración de la mácula.
- Finalización de la vascularización de la retina temporal.
- Migración del pigmento iridiano.

B. Embriología de la córnea.

La formación de la córnea es el resultado del último gran suceso inductivo que tiene lugar durante el desarrollo del ojo en el cual la *vesícula del cristalino* actúa sobre el ectodermo que cubre su superficie ⁵. El resultado de esta inducción es la transformación de un ectodermo de superficie típico con una estructura transparente, que consta de una capa basal de células cuboideas y un peridermo superficial, en varias capas con una matriz extracelular compleja y aporte de células procedentes de varias fuentes.

La influencia inductiva del cristalino estimula un cambio en las células ectodérmicas basales aumentando su altura, en gran parte como resultado de la elaboración de organelos secretorios (aparato de Golgi) en sus extremos basales. Conforme estos cambios van completándose, las células comienzan a segregar colágeno de los tipos I, II y IX para formar el *estroma primario de la córnea*.

Desde el estroma primario las células de la cresta neural situadas alrededor de la cúpula óptica migran en dirección central entre éste y la cápsula del cristalino. Si bien la morfología de estas células durante esta migración es mesenquimatosa, una vez que han terminado su viaje se transforman en un epitelio cuboide llamado *endotelio corneal*. En este punto, la córnea primitiva consta de un epitelio externo, un estroma primario aún acelular y un endotelio interno (Figura 4).

Después de que el endotelio corneal haya formado una capa continua, sus células sintetizan ácido hialurónico y lo segregan hacia el estroma primario; debido a sus pronunciadas características hidrofílicas, el ácido hialurónico hace que el estroma primario se hinche de gran manera ⁶. Esto crea el sustrato apropiado para la segunda oleada migratoria celular hacia la córnea en desarrollo. Estas células, también derivadas de la cresta neural, son de naturaleza fibroblástica; migran y proliferan en los espacios ricos en ácido hialurónico localizados entre las capas de colágeno del estroma corneal

primario. La fase migratoria celular del estroma primario de la córnea cesa cuando estas células empiezan a producir la enzima hialuronidasa, que cataboliza gran parte del ácido hialurónico existente en el estroma primario. Con la eliminación de este ácido, disminuye el grosor corneal. Una vez que los fibroblastos migratorios se han asentado, se considera que el estroma primario se ha transformado en el *estroma corneal secundario*.

Los fibroblastos del estroma secundario contribuyen a la organización de la córnea mediante la síntesis de fibras colágenas en la matriz estromal. No obstante, tanto las células epiteliales como las endoteliales continúan segregando grandes estratos de matriz acelular. Estas secreciones originan las cinco capas que constituyen la *córnea madura*, a saber, desde afuera hacia dentro: epitelio externo, membrana de Bowman, estroma secundario celular, membrana de Descemet y endotelio corneal (figura 4).

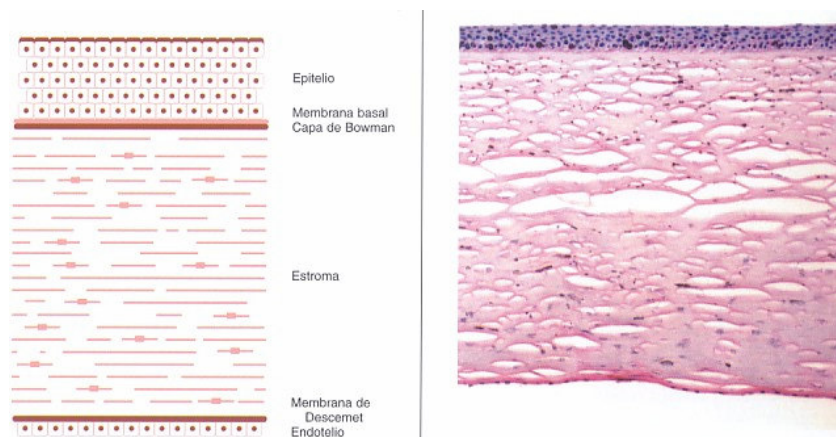


Figura 4. Capas de la córnea.

Izquierda: esquema. Derecha: sección histológica, hematoxilina-eosina, 10 x. (Barraquer, 2.004).

Los cambios finales del desarrollo de la córnea incluyen la formación de un trayecto transparente carente de distorsiones ópticas a través del cual la luz entra en el globo ocular. Esta característica de la “transparencia”, es decir, la mayor capacidad de transmisión de la luz que aumenta del 40 al 100% se logra eliminando casi toda el agua del estroma secundario; la deshidratación corneal inicial es el resultado de la degradación del ácido hialurónico que, como ya se dijo, es hidrofílico. La segunda etapa de eliminación acuosa está mediada por la tiroxina que es liberada a la sangre por la glándula tiroides en desarrollo. Esta hormona actúa sobre el endotelio corneal haciéndole bombear sodio desde el estroma secundario hacia la cámara anterior; las moléculas de agua siguen a los iones sodio lográndose una forma efectiva de

deshidratación del estroma corneal. La función de la glándula tiroidea en este proceso queda demostrada de dos modos ⁷: cuando se trasplantan tiroides relativamente desarrolladas en las membranas extraembrionarias de embriones jóvenes de pollo y se permite que la hormona tiroidea llegue a la circulación embrionaria a través de los vasos sanguíneos que nutren las membranas (membrana corioalantoidea) se produce la deshidratación prematura de la córnea. A la inversa, la aplicación de inhibidores tiroideos retrasa el aclaramiento corneal.

El otro suceso tardío en la córnea es un pronunciado cambio en su “curvatura” en relación a la de todo el globo ocular. Este cambio morfogénético, que comprende numerosas modificaciones mecánicas incluida la presión del líquido intraocular ⁸, permite que el dioptrio ocular o lente del ojo compuesta por tres sistemas ópticos unidos (córnea, cristalino y vítreo) enfoque los rayos luminosos perfectamente en la retina. Si se desarrollan irregularidades en la curvatura corneal durante su morfogénesis final aparece el trastorno refractivo denominado astigmatismo que causa distorsiones en la visión ⁹.

II. ANATOMIA DEL OJO HUMANO.

A. Definición.

Ojo: Palabra derivada del latín “oculus” que significa *órgano de la visión*. También denominado bulbo ocular¹⁰.

Está compuesto por el globo ocular y sus anexos, constituyendo el sistema receptor bilateral del aparato visual que recibe las imágenes del exterior y las transmite al cerebro a través de la vía óptica.

B. Generalidades.

El globo ocular es un órgano par donde el crecimiento viene reglado por la resistencia que sus paredes ofrecen al desarrollo de los constituyentes internos, muy especialmente el humor vítreo. El modelado del globo dependerá, entre otros factores, de la tracción de los músculos oculomotores que se insertan a su nivel, de la presión que ejerce por contacto la grasa orbitaria y de las diferencias de estructura según las distintas regiones⁴.

Se comprende así que el ojo no tenga la forma perfectamente esférica que tendría si dependiese sólo de la presión de los tejidos que contiene.

1. Dimensiones.

El diámetro anteroposterior del globo mide de media 24.2 mm, el eje transversal 24.1 y el vertical 23.6. Entre la cara posterior de la córnea y la mácula sólo hay 21.7 mm, puesto que hay que deducir del eje anteroposterior el espesor de la córnea y de la pared posterior.

El globo ocular pesa 7 gramos y su volumen es de 6.5 cm³.

El globo del recién nacido es menor que el del adulto, representando aproximadamente un tercio. Es también más aplanado. El crecimiento del globo es rápido en los cinco primeros años; después se enlentece progresivamente y se interrumpe antes que el crecimiento estatural.

2. Situación en la órbita.

El globo tiene una dirección prácticamente sagital, mientras que la órbita es oblicua de atrás adelante. Entre el eje del globo y el eje de la órbita existe un ángulo de aproximadamente 23°. Los bordes orbitarios temporal y nasal no se encuentran en el mismo plano frontal, estando el borde temporal algo más retraído. Un plano que reuniera ambos bordes cortaría el globo de dentro afuera, pasando por la parte posterior del ángulo iridocorneal. Un plano que pasara por los rebordes orbitarios superiores e inferiores sería sensiblemente tangente al vértice de la córnea.

3. Relaciones con el contenido orbitario.

El globo ocular está separado del contenido de la órbita por la cápsula de Tenon. El contenido de la órbita se puede dividir en dos regiones: por detrás del cono muscular y por dentro de este cono. El globo ocular ocupa la mayor parte del espacio situado en el cono muscular. Por delante, el globo constituye el límite anterior del cono, y se corresponde con la cara posterior del plano palpebroconjuntival.

C. Partes. Estructura.

El globo ocular equivale a una cáscara que contiene un núcleo de sustancia líquida y transparente (Figura 5).

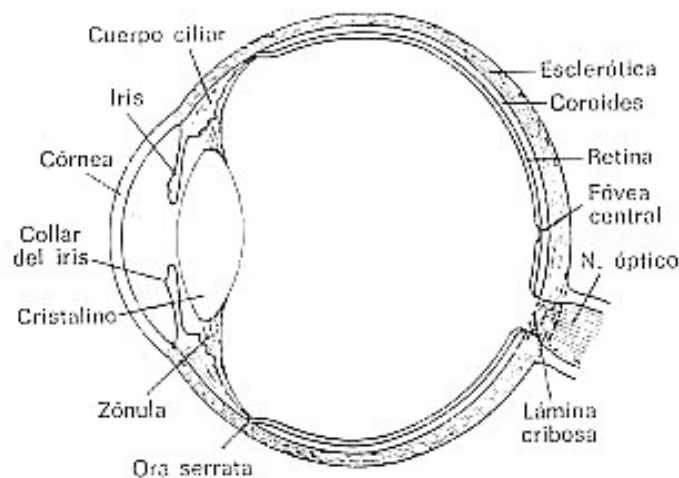


Figura 5. Corte sagital del globo ocular (Hollwich, 1.988).

1. Capas o membranas oculares.

Las tunicas del globo ocular son tres:

Externamente la *esclerótica*, que es una túnica conjuntiva y resistente de misión esquelética; por delante, la esclerótica se continúa con un tejido de la misma naturaleza pero transparente por su finalidad óptica: la *córnea* (primera lente del ojo) ¹².

La capa media o *úvea* es esencialmente un tejido conjuntivo laxo, pigmentado y ricamente vascularizado. Se puede dividir en tres partes: por delante el “iris” perforado en su centro por la pupila, que regula la incidencia luminosa; inmediatamente posterior a él, el “cuerpo ciliar”, formado de músculo y procesos ciliares, encargándose de la acomodación y la formación del humor acuoso, respectivamente; y por detrás de él, la “coroides” que reviste el globo ocular por dentro y nutre la capa retiniana de conos y bastones.

La túnica interna o *retina* es una membrana nerviosa muy diferenciada posteriormente, donde constituye el receptor visual merced a los fotorreceptores; por delante, es atrófica a nivel de la ora serrata, lugar en el que se inserta al cuerpo ciliar, jugando aquí un papel secundario.

2. Medios transparentes. Cámaras.

En el centro de estas envolturas se localizan los medios transparentes:

El *humor vítreo*, el más importante en volumen (4ml), se sitúa entre la retina, por detrás, y el cristalino por delante.

El *cristalino*, segunda lente del ojo, mantenido en su posición por la zónula, está situado entre el vítreo, por detrás y el humor acuoso por delante.

El *humor acuoso* ocupa totalmente la región del ojo situada por delante del plano del cristalino y de la zónula.

El iris divide esta región en una *cámara posterior*, entre el cristalino y el iris, y una *cámara anterior* entre el iris y la córnea.

D. Anexos oculares.

Se definen como los apéndices o partes adjuntas al ojo. Son los siguientes:

- Los órganos protectores, es decir, el párpado superior e inferior, las pestañas y las cejas, así como los músculos encargados de la apertura y cierre palpebral (músculo elevador del párpado superior y el orbicular, respectivamente).

- El aparato lagrimal constituido por la glándula lagrimal que, por su secreción, nutre, lubrica y mantiene limpia y transparente la córnea, que carece de vasos y tiene tendencia a desecarse, y las vías lagrimales, que mantienen los fondos de saco conjuntivales limpios y estériles, por la acción no sólo mecánica sino bactericida de la lágrima, debido al alto contenido en lisozima de dicho líquido lagrimal.

-Y por último, la órbita con su contenido, formado por los músculos oculares extrínsecos, la cápsula de Tenon, los vasos y los nervios, así como la grasa y el tejido conjuntivo donde se sitúa y protege el globo ocular.

III. ANATOMIA MACROSCOPICA DE LA CORNEA.

La córnea es una estructura altamente especializada; por ello, forma y función se encuentran particularmente interrelacionadas. Es, al mismo tiempo, pared del globo ocular, ventana al mundo exterior y principal lente del ojo.

La córnea es la porción más anterior y transparente de las túnicas oculares. El examen externo del bulbo ocular nos presenta a la córnea como la primera estructura del segmento anterior del ojo. Es una membrana fibrosa y avascular en forma de casquete esférico de curvatura mayor (es decir, radios menores) que el globo escleral, situada en el orificio anterior de la esclerótica, representando en superficie la sexta parte del globo ocular. Etimológicamente, el vocablo *córnea* deriva del latín *corneus* que significa cuerno¹⁰.

Anatómicamente, la córnea se relaciona por delante con la película lagrimal, por detrás con la cámara anterior del ojo y el humor acuoso que la rellena, y en su perímetro con el limbo esclerocorneal, esclerótica y conjuntiva bulbar. De forma dinámica, esta estructura se relaciona asimismo con la conjuntiva tarsal durante el parpadeo y el sueño.

La cara anterior de la córnea es convexa y elíptica. El diámetro horizontal oscila entre 11 y 12.6 mm y el vertical entre 10.5 y 11.7 mm. Tiene un radio de curvatura entre 7.2 y 8.6 mm. La cara posterior, sin embargo, es cóncava y circular con un diámetro entre 11.4 y 11.8 mm y un radio de curvatura de alrededor de 7 mm¹¹ (Figura 6).

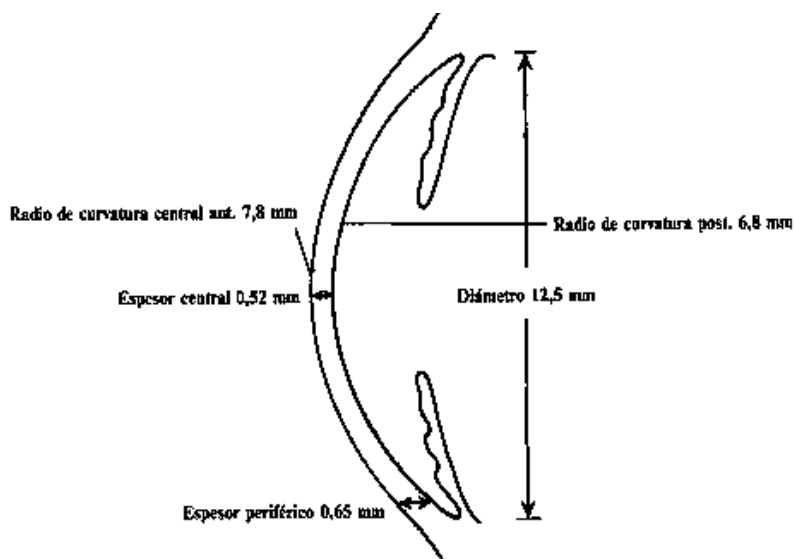


Figura 6. Dimensiones corneales (Grayson, 1.992).

La parte central de la córnea es una superficie tórica, muy próxima a un casquete de esfera, con un diámetro de aproximadamente 5 mm y se denomina zona óptica. En la porción periférica, por fuera de esos 5 mm, la córnea se va aplanando hasta su engaste en la esclerótica disminuyendo su poder dióptrico y, como consecuencia, la aberración esférica; por eso, se dice que la córnea es prolata.

El espesor corneal es de alrededor de 0.57 mm en el centro engrosándose hacia la periferia hasta aproximadamente 0.85 mm. Esto es “in vivo” puesto que el grosor aumenta de forma considerable “in vitro” debido al fallo del mecanismo de deturgescencia y, como consecuencia, el edema de la misma. La altura representada por la distancia entre un plano tangente a la base y el vértice es de 2.7 mm¹².

El índice de refracción es de 1.376. El meridiano vertical tiene normalmente mayor poder dióptrico que el horizontal. La mayor parte de la refracción ocular se realiza en la córnea que tiene un valor dióptrico de 42 - 44 dioptrías y, por ello, las irregularidades de la misma o variaciones en la curvatura de los diferentes meridianos dan lugar a cambios refractivos llamados astigmatismos¹³. Hay una falta de coincidencia entre el eje visual y el eje óptico: el primero está desviado del vértex hacia el lado nasal y superior; el segundo también al lado nasal pero inferior.

El *limbo esclerocorneal* forma una corona circular de transición entre la córnea y la esclera donde confluyen, además de estas dos estructuras, la conjuntiva. Tiene una anchura de 1 mm, aproximadamente. Por fuera del mismo, a 0.5 mm se encuentra el limbo quirúrgico o limbo azul.

La córnea está inervada por los *nervios ciliares posteriores*, ramas del oftálmico (primera rama del V par craneal o nervio trigémino). Forman un plexo pericorneal del cual parten unos 80 troncos nerviosos que penetran radialmente en la córnea. Hay un grupo anterior de nervios que perforan la membrana de Bowman y forman plexos amielínicos en torno a las células del epitelio corneal; otro grupo posterior se dirige hacia el estroma y algunas fibras penetran en la periferia del endotelio ramificándose entre sus células, como refieren Müller y colaboradores^{14, 15}. Todos estos nervios son sensoriales pero existen otros de naturaleza simpática que se extienden en forma de malla por toda la córnea y tienen una función trófica.

La córnea carece de vasos sanguíneos y los que contribuyen a su nutrición se encuentran en el limbo esclerocorneal formando el *plexo marginal límbico*, con una serie de arcadas procedentes de las arterias ciliares anteriores, ramas de las arterias musculares. Precisamente en estas arcadas se inicia la circulación de retorno en el *plexo*

marginal venoso que desagua en el sistema venoso conjuntival. Los linfáticos se distribuyen por la misma zona de los vasos sanguíneos en el limbo y, aunque no penetran en la córnea, se han observado unos canales intracorneales sin pared celular en el plano horizontal del estroma y, según Payrau ¹⁶, existen también canales en sentido vertical uniendo los anteriores.

IV. ANATOMIA MICROSCOPICA DE LA CORNEA.

La córnea está formada por cinco capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio (Figura 4). En condiciones normales, carece de vasos sanguíneos y linfáticos.

A. Epitelio.

El epitelio corneal es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado. Con una profundidad aproximada de 5 ó 6 estratos celulares, está formado por tres tipos de células: superficiales planas, alares poligonales y basales columnares (Figura 7).

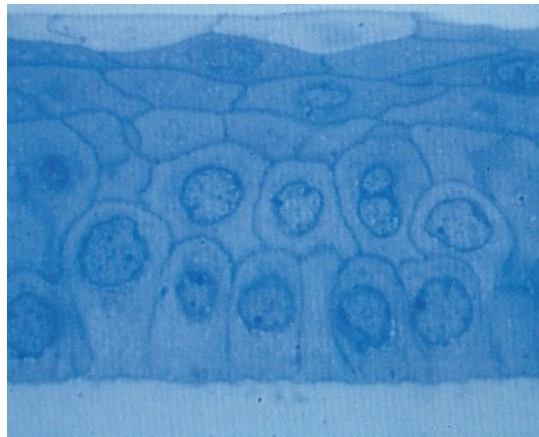


Figura 7. Epitelio corneal. (Marshall, 1.995).

Las *células superficiales o apicales o escamosas* constituyen dos capas; en el microscopio electrónico, se observan células epiteliales planas y hexagonales unidas entre sí a través de límites celulares rectos^{17, 18}. Muestran numerosas microproyecciones (microvillis y micropliegues) y presentan un glicocálix fibrilar extenso, o cubierta leucoplaquetaria, en su membrana superficial. Las microproyecciones intensifican la adherencia de la película lagrimal al glicocálix. Existen uniones estrechas alrededor de todos los bordes laterales de cada célula que ejercen una función de barrera anatómica al paso de sustancias al espacio intercelular. Además, se han descrito varias clases de moléculas que participan en la adherencia intercelular, destacando las cadherinas (glicoproteínas dependientes del calcio) y las integrinas (proteínas integradas en la membrana celular).

La capa de *células alares o intermedias* tiene una profundidad de tres estratos; cuanto más superficial es la célula, más plano es su aspecto. El núcleo de dichas células es paralelo a la superficie ¹⁹. Existe una extensa interdigitación de las células alares con múltiples uniones desmosómicas. Hay alfombrillas de tonofilamentos que mantienen la forma celular.

Las *células basales*, las más profundas, componen la única capa de células columnares que descansa sobre la membrana basal. Estas células están rodeadas en su superficie anterior por núcleos ovals que se disponen perpendicularmente a la superficie. Se trata de células mitóticamente activas y las células hijas producidas se desplazan anteriormente para transformarse en células alares. También contienen conjuntos de tonofilamentos para mantener la morfología celular; existen filamentos de actina y pueden desempeñar un papel en la migración celular, como sucede durante la curación de una herida ²⁰. A diferencia de las células conjuntivales basales, la superficie basal de las células es plana y se cree que esto es así para facilitar su adherencia. Los hemidesmosomas, a lo largo de la superficie basal de estas células, las une a la lámina basal.

Entre las células epiteliales basales pueden encontrarse otros tipos celulares. Ocasionalmente, se observan células delgadas con citoplasma electrón-denso y abundante retículo endoplásmico rugoso pudiendo tratarse de células divididas recientemente. También se encuentran linfocitos y pequeñas células con núcleos oscuros y múltiples prolongaciones dendríticas. Periféricamente, existen células de Langerhans o células dendríticas presentadoras de antígenos.

Las células epiteliales de la córnea están interdigitadas y fuertemente unidas entre sí por desmosomas; estas uniones proporcionan estabilidad mecánica a la capa epitelial. Aparte, existen uniones gap o uniones comunicantes entre todas las células adyacentes del epitelio que sirven de conductos a través de los cuales pasan pequeñas moléculas de una célula a otra.

El citoplasma de la célula epitelial muestra una matriz densa que contiene muchas queratofibrillas finas. Los organelos suelen estar dispersos siendo más evidentes en las células basales que en las alares o superficiales. Las mitocondrias son pequeñas y escasas. El aparato de Golgi y el retículo endoplásmico rugoso son relativamente pequeños.

Se observan partículas de glucógeno, sobre todo en las células basales. Su número varía en función de las diferentes situaciones ²¹; en los procesos patológicos, la

reserva de glucógeno epitelial puede deplecionarse notablemente y las partículas de glucógeno desaparecen de las células durante la curación de una herida aguda.

Es habitual la presencia en el epitelio de fibras nerviosas desprovistas de mielina. Estas fibras suelen encontrarse entre las células basales pero son raras entre las alares. El nervio finaliza sin formar una terminación estructural específica, ya que ello reduciría la transparencia corneal ^{14, 15}.

Bajo la capa basal de células epiteliales y producida por ellas, se encuentra la *lámina o membrana basal*. Tiene un espesor aproximado de 500 Å; la microscopía electrónica permite observar que está compuesta por una zona clara anterior o lámina lúcida y una zona oscura posterior, la lámina densa. Bioquímicamente, parece ser similar a la lámina basal cutánea que contiene colágeno tipo IV ²², laminina, fibronectina ²³, fibrina y antígeno penfigoide ampolloso ²⁴. La membrana basal, junto con los hemidesmosomas y fibrillas de anclaje, participa en la adherencia de las células epiteliales al estroma. Los hemidesmosomas unen las células epiteliales basales a la lámina basal y a las fibrillas de anclaje; estas últimas, compuestas por colágeno tipo VII, se extienden desde la membrana basal al estroma superficial finalizando en placas localizadas formadas por colágenos tipo IV y VII ²⁵.

B. Membrana de Bowman.

También denominada *capa o membrana de Reichert*, es una membrana anhistológica, hialina y acelular de 8 a 10 micras de espesor, situada debajo del epitelio corneal. El margen anterior se limita anteriormente por la membrana basal epitelial y los bordes posteriores emergen en las fibras de colágeno anteriores del estroma. Bajo microscopía óptica, la capa de Bowman parece homogénea pero la microscopía electrónica permite observar que está compuesta por fibrillas cortas de colágeno dispuestas al azar ²⁶. El diámetro de dichas fibras colágenas es pequeño ocupando dos tercios de las fibrillas del estroma; en las porciones más profundas, estas fibrillas aumentan su diámetro y longitud transformándose gradualmente en el estroma regular. La tinción con el P.A.S. ha permitido separar la membrana de Bowman, P.A.S. negativa, de la membrana basal del epitelio que es P.A.S. positiva.

Es clásico considerar que la membrana de Bowman es resistente a los traumatismos, ofreciendo una barrera a la invasión corneal por microorganismos y células tumorales pero se desconoce lo cierto de esta afirmación. Por otro lado, se ha

constatado que esta membrana carece de capacidad regeneradora cuando se lesiona; durante la curación de una herida, se forma una capa delgada con una fina estructura idéntica a la membrana de Bowman. Sin embargo, esta membrana secundaria no recupera su grosor original.

Aunque tradicionalmente se ha otorgado gran importancia a la membrana de Bowman en el mantenimiento de la transparencia corneal, lo cierto es que tras su ablación con láser excimer en cirugía refractiva la claridad corneal se mantiene así como la adherencia epitelial.

C. Estroma.

El estroma corneal es un tejido conjuntivo perfectamente adaptado a la función de transparencia de la córnea. Tiene alrededor de 500 micras de espesor y representa de manera aproximada el 90% del grosor corneal en el hombre y en la mayoría de mamíferos. Consta principalmente de fibras de colágeno, células estromales y sustancia fundamental. El 78% es agua. Las fibrillas de colágeno corresponden al 80% del peso seco de la córnea, la sustancia fundamental el 15% y los elementos celulares tan sólo un 5%. Es avascular.

Los *haces conjuntivos o laminillas* están apilados unos sobre otros, con un espesor de 1 a 2 micras, siempre más importante en el centro que en la periferia corneal. Se sabe que las fibrillas de colágeno se disponen en 200 a 300 láminas paralelas a la superficie lagrimal, láminas que se entrelazan y cruzan entre sí de forma regular a menos de 90° en el estroma anterior, formando ángulos rectos en el estroma posterior (Figura 8). Las láminas discurren paralelas entre sí y a la superficie corneal, recorriendo cada una de ellas toda la longitud de la córnea. Por tanto, un corte transversal del estroma mostrará algunas fibrillas que corren paralelas al corte y otras que discurren perpendiculares. Esta disposición de las fibras y de las láminas del estroma aseguran la transparencia y la resistencia de toda la estructura corneal. Además, la disposición en capas de estas fibras facilita la disección lamelar de la córnea.

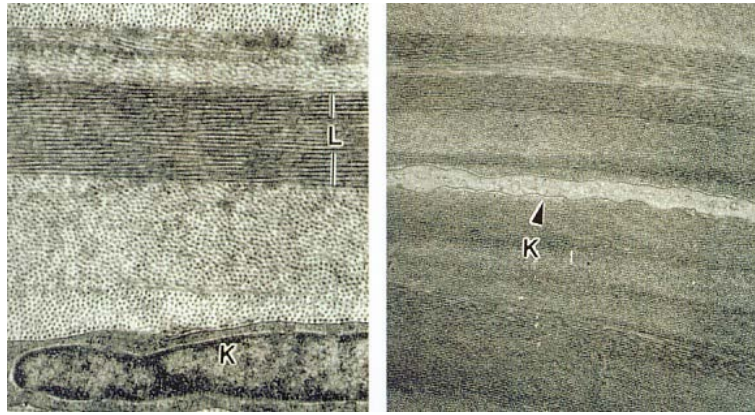


Figura 8. Arquitectura del estroma corneal (Microscopía electrónica de transmisión). Disposición de las lamelas (L) y queratocitos (K). (McGhee, 2.001).

Los fascículos conjuntivos permanecen independientes y su dirección variable permite que se entrecruzan formando un enrejado. Algunos fascículos van de limbo a limbo; otros se bifurcan; unos terceros se mezclan entre sí y la mayoría de los fascículos conjuntivos se entrelazan. Esta peculiar distribución permite describir una zona central superficial con una anárquica intrincación de los fascículos, una zona central media y profunda con fascículos bien separados entre sí y una zona periférica con fascículos irregulares y en algún caso circulares.

Las *fibrillas de colágeno*, elementos unitarios de base del estroma corneal, son pequeñas y uniformes, de aproximadamente 250-300 Å de diámetro. Muestran bandas muy similares a las de otras fibras de colágeno, es decir, tienen la periodicidad transversal típica del colágeno (640 Å). El diámetro interfibrilar es del orden de 487 Å. El corte transversal muestra que la fibrilla individual consta de varias subunidades extremadamente finas. El colágeno tipo I es el predominante en la córnea, aunque también pueden encontrarse los tipos III y IV ²⁷.

A nivel de los planos anteriores, las fibrillas de colágeno parece que pierden progresivamente su periodicidad y se continúan con las fibras colágenas de la membrana de Reichert-Bowman sin que el límite ultraestructural sea claro. Por detrás, el estroma corneal se continúa con la membrana de Descemet y, en la zona de transición, las fibrillas colágenas tienen un diámetro inferior del orden de 110 Å.

La ultraestructura de la *sustancia fundamental*, matriz proteica que rodea las fibrillas colágenas, es difícilmente visible. Se la podría describir como un material granuloso rodeado de fibrocitos, especialmente jóvenes. La sustancia fundamental está compuesta, según Robert ²⁸, por numerosas macromoléculas: colágeno, proteoglicanos y glucoproteínas de estructura. La elastina no está presente. Dicha matriz es rica en

proteoglicanos ²⁹ siendo el queratán sulfato y el dermatán sulfato los fundamentales, en una proporción de 3:1. Su papel en este espacio se explica por su capacidad de atrapar cationes y agua; además, los proteoglicanos se unen a las fibras colágenas de forma ordenada lo que es esencial para el ordenamiento y espaciamiento fibrilar ³⁰. En caso de edema estromal corneal, el tamaño de las fibrillas de colágeno no varía pero sí lo hacen el volumen de sustancia fundamental y el espacio interfibrilar.

El *queratocito o fibrocito corneal* es la célula predominante en el estroma. Son células grandes y planas con varias prolongaciones que se extienden más allá del soma celular de forma estrellada. Se observan los cuerpos celulares entre láminas de colágeno agrupadas y sus prolongaciones suelen extenderse dentro o entre el mismo plano lamelar (Figura 8). El contacto intercelular se establece directamente o por un espacio claro de aproximadamente 200 Å. Ocasionalmente, los extremos de las prolongaciones tocan las células vecinas. El núcleo es aplanado y alargado ocupando la mayor parte del citoplasma. Su citoplasma es pobre en orgánulos pero todos están representados; contiene microorganelas, microtúbulos, algunos lisosomas, partículas de glucógeno, partículas lipídicas y diversos cuerpos de inclusión ³¹. Los queratocitos derivan, probablemente, de la cresta neural (Tabla I).

En respuesta a la lesión estromal, los queratocitos migran a la zona de la herida y se transforman en fibroblastos. Estas células transformadas presentan un aumento del retículo endoplásmico rugoso y los complejos de Golgi y una disminución de las prolongaciones citoplasmáticas. Contribuyen a la formación de la cicatriz mediante proliferación, síntesis de colágeno y proteoglicanos. El queratocito puede producir abundante lámina basal en la distrofia corneal endotelial ³² y en otros procesos patológicos pueden aparecer inclusiones y gotitas de lípidos. Los queratocitos acumulan productos metabólicos en la cistinosis, el mieloma múltiple y las enfermedades por almacenamiento lisosómico (mucopolisacaridosis y esfingolipidosis).

En el estroma normal se observan, además de los queratocitos, una pequeña cantidad de leucocitos polimorfonucleares, células plasmáticas y macrófagos que se localizan entre las láminas de las fibras de colágeno.

Las propiedades mecánicas del estroma corneal han sido estudiadas de forma prioritaria desde métodos de cirugía refractiva y existe una revisión reciente ³³. Debido a la diferente estructura y distribución de los componentes corneales se considera a la córnea como un material no isotrópico. En condiciones de edema, la tensión de las

fibras posteriores es menor, elongándose las anteriores que incluso cambian la curvatura de la cara anterior de la córnea.

D. Membrana de Descemet.

Conocida también como *membrana de Demours*, se trata de una lámina basal anhista y gruesa (10 micras de espesor) producida por el endotelio. El anillo o línea de Schwalbe señala el final de la membrana de Descemet. Mediante microscopia electrónica se observa que dicha membrana está compuesta por una zona anterior en banda y otra posterior homogénea; la zona anterior se produce intraútero, aproximadamente a los 4 meses de gestación, mientras que la porción posterior se produce después del nacimiento y su grosor aumenta con la edad (Figura 9). Contiene colágeno tipo IV³⁴, glicoproteínas, laminina y fibronectina que le confieren una gran elasticidad y resistencia, mayores que las del estroma, ante agresiones traumáticas o inflamatorias. No capta los colorantes del tejido elástico; en contraposición, es fuertemente P.A.S. positiva. Periféricamente, aparecen en el ojo normal engrosamientos localizados de la membrana de Descemet o verrucosidades hialinas que reciben el nombre de cuerpos de Hassall-Henle. Su número aumenta regularmente con la edad siendo, por tanto, un marcador de envejecimiento de la membrana de Descemet.

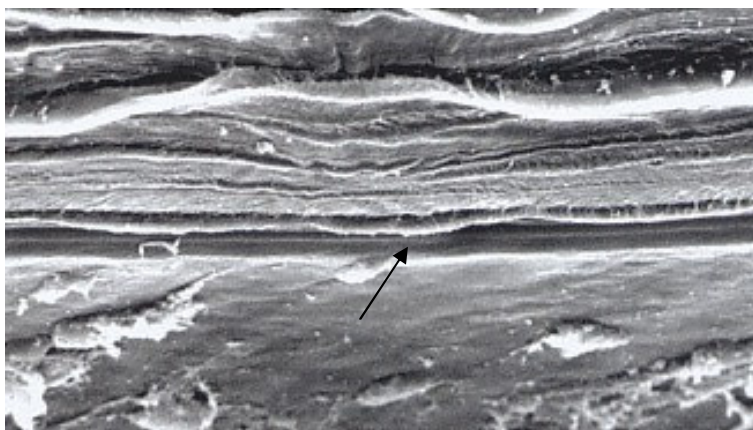


Figura 9. Membrana de Descemet, 850 x (Microscopia electrónica de barrido). (Costa Vila, 2.004).

A diferencia de la capa de Bowman, la membrana de Descemet se desprende del estroma con facilidad regenerándose con rapidez tras la lesión. En algunos procesos patológicos se depositan sustancias metálicas en ella (cobre en la enfermedad de Wilson y plata en la argirosis). La célula endotelial, cuando se estimula por una inflamación o

traumatismo, puede producir un exceso de lámina basal anormal³⁵ que también contiene colágeno tipo I³⁶, dando lugar a un engrosamiento de la membrana de Descemet y a la formación de una verruga de Descemet; así, las múltiples capas de la membrana de Descemet proporcionan un registro morfológico de episodios previos de enfermedad.

E. Endotelio.

Posteriormente a la membrana de Descemet, encontramos una *monocapa de células cuboideas* que forman un *mosaico hexagonal*. La microscopía electrónica permite observar las células normales de superficie plana con bordes netamente delimitados (Figura 10). Las células endoteliales, de forma cuboidea y una altura aproximada de 10 micras al nacer, se aplanan con la edad hasta 4 micras en los adultos. El endotelio deriva, probablemente, de la cresta neural (Tabla I). La densidad celular disminuye desde 3.500-4.000 células/mm² al nacimiento hasta 2.500-3.000 células/mm² en la córnea adulta, con un total de aproximadamente 400.000 células en toda la superficie corneal³⁷. Al endotelio corneal también se le denomina *mesotelio*.

Por lo general, no existe actividad mitótica en el endotelio tras el nacimiento a diferencia de lo que ocurre en el epitelio corneal. Algunas células endoteliales mueren a lo largo de la vida, dando como resultado una disminución gradual de la población celular con la edad. Cuando se produce una pérdida celular por la edad o un traumatismo, las células vecinas cubren la zona que ha quedado vacía; ello da como resultado un aumento del área o tamaño celular y una disminución de la densidad celular. La pérdida endotelial se manifiesta además por el polimegetismo³⁸ (diversidad de tamaño entre las células o superficie celular/media), pleomorfismo (diversidad de morfología celular o % de células hexagonales) y aumento de la poligonalidad, asociado a un incremento de la permeabilidad³⁹. Las células endoteliales pueden conservar sus funciones, a pesar del enorme aumento de su tamaño, y mantienen el funcionamiento corneal incluso por debajo de sólo 700 células/mm², estimándose como críticas las cifras entre 500-700 células/mm².

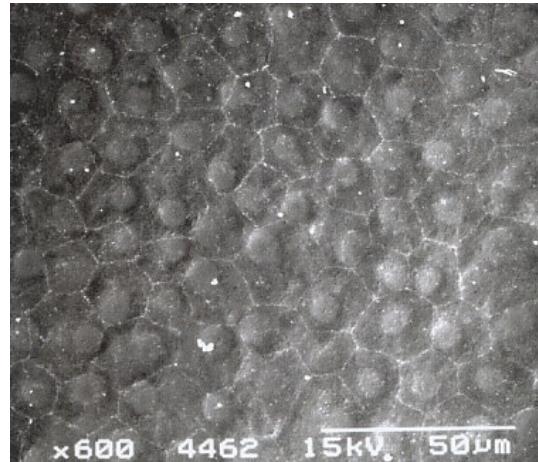


Figura 50. Mosaico endotelial, 600 x (Microscopía electrónica de barrido). (Costa Vila, 2.004).

Estas células muestran gran actividad metabólica como indica la presencia de numerosas mitocondrias grandes, retículos endoplásmicos liso y rugoso, un aparato de Golgi bien desarrollado y ribosomas libres. Para la activación de la energía que controla la hidratación estromal, en los bordes celulares basolaterales del endotelio hay abundantes cúmulos de ATPasa. Ocasionalmente, se pueden observar microvellosidades que suelen indicar algún estado patológico. En muchas células endoteliales aparece un cilio central cuya función no está clara. Existe una complicada interdigitación de las paredes laterales de las células adyacentes y múltiples complejos de unión, entre ellos zonulae occludens, maculae occludens y desmosomas. Hay resistencia al paso intercelular de sustancias debido a la especializada interdigitación de los bordes celulares, que aumentan la distancia que deben recorrer las sustancias, y a las uniones celulares oclusivas localizadas pero lo cierto es que pueden penetrar moléculas incluso grandes ⁴⁰.

La célula endotelial puede mostrar un gran cambio en respuesta a la estimulación patológica. En las lesiones corneales, las células endoteliales posteriores a la herida del epitelio corneal pueden hincharse y desarrollar numerosas protrusiones inmediatamente tras la lesión. Después de un traumatismo endotelial, las células se deslizan sobre la zona lesionada actuando como un elemento reparador que produce nueva membrana de Descemet allí donde no existe. En la distrofia de Fuchs las células parecen colapsadas, el borde es irregular y el núcleo sobresale como una estructura blanca y vellosa ⁴¹. En caso de tensión extrema, las células endoteliales pueden transformarse en células parecidas a fibroblastos y producir una capa inusual de colágeno posterior ³⁵.

V. FISILOGIA CORNEAL.

A. Bioquímica y composición.

Químicamente la córnea es un tejido heterogéneo. El 78 % de su composición es agua y el resto son sustancias sólidas: proteínas (colágeno, mucoide, elastina, albúmina, globulina), lípidos, ácido ascórbico, riboflavina y diversas sales.

El colágeno es la proteína que se encuentra en el tejido conectivo y es secretado por los fibroblastos. El déficit de vitamina C retrasa su formación; la irradiación perturba el desarrollo de los fibroblastos.

Gracias a la presencia de mucoproteínas, si introducimos una córnea en agua o en solución salina “in vitro” es capaz de absorber una cantidad de agua equivalente a varias veces su peso, característica denominada hidrofilia. Pero “in vivo” la córnea tiene la propiedad de deturgescencia lo que le permite mantener constante su concentración acuosa. Este fenómeno es debido a la integridad de las membranas celulares limitantes, especialmente al endotelio, y a la existencia de un metabolismo activo.

El epitelio corneal está formado por un 70 % de agua. El resto son ácidos nucleicos, lípidos, acetilcolina y colinesterasa. El estroma contiene un 80 % de agua. El 20 % restante corresponde principalmente a colágeno y, en menor proporción, otras proteínas y mucopolisacáridos. La membrana de Descemet está compuesta por colágeno, glicina e hidroxiprolina; su contenido en mucopolisacáridos es menor que en el estroma y su colágeno es más resistente a la colagenasa. El epitelio y el endotelio son membranas semipermeables que permiten el paso de sustancias liposolubles mientras que el estroma es permeable a las sustancias hidrosolubles. Por ello, si el epitelio o endotelio son lesionados se edematiza la córnea.

El *equilibrio osmótico* de la córnea se produce por la diferente concentración de electrolitos en cada una de sus capas. El epitelio tiene una gran concentración de iones potasio mientras que en el estroma abundan los iones sodio. En los fluidos que rodean a la córnea (secreción lagrimal por delante, humor acuoso por detrás y plasma en los vasos de la periferia) hay una alta concentración de sodio. Las células epiteliales y endoteliales bombean sodio hacia la lágrima y el humor acuoso, respectivamente, pero como la concentración de estos iones es mayor en estos líquidos que en el estroma vuelven al mismo produciéndose un equilibrio osmótico ⁴².

B. Metabolismo corneal.

Las claves de la fisiología corneal se encuentran en las funciones de barrera y de bombeo metabólico en el epitelio y el endotelio. Cualquier problema en estas capas dará lugar a un edema corneal con pérdida o disminución de la transparencia, más acusado en el caso del endotelio. Esto ocurre por la hipertonicidad del contenido estromal (colágeno, sales y proteoglicanos) en relación a la lágrima y al humor acuoso. El contenido en agua disminuye ligeramente en las capas anteriores del estroma posiblemente por la evaporación hacia la atmósfera y menor contenido de glucosa, por la obtención desde el humor acuoso y el requerimiento del epitelio, que utiliza la del estroma.

La *función barrera del epitelio* limita los fluidos que entran a la córnea desde la lágrima y protege al ojo de muchos patógenos. Para su mantenimiento, es elemental la integridad celular epitelial con su constante renovación así como su capacidad de respuesta ante las agresiones. El epitelio corneal utiliza metabólicamente glucosa que toma desde el humor acuoso y acumula intracelularmente en grandes cantidades. Su metabolización sigue en un 85 % la glicolisis anaerobia y, en menor grado, la vía de las pentosas; esta última facilita la síntesis de ácidos nucleicos requeridos en este estrato tisular con alto índice de mitosis. Sólo una parte de la energía se forma a través del ciclo de Krebs, limitado por la escasa presencia de mitocondrias. Las reservas de glucógeno celular disminuyen ante las agresiones y traumatismos. Por este proceso se acumula ácido láctico que pasará al ciclo del ácido cítrico para producir A.T.P. como almacén de energía.

El epitelio corneal recibe el oxígeno directamente desde la atmósfera, con los ojos abiertos, en que está expuesto a presiones parciales de 155 mmHg en la lágrima. Con los ojos cerrados esta presión decrece hasta los 55 mmHg, suficiente en teoría para el consumo de 3.5 microlitros/cm²/hora⁴³. A pesar de eso, el epitelio sufre un edema nocturno fisiológico por la formación y cúmulo de lactato intracelular que clínicamente se manifiesta como visión de halos y reducción de la sensibilidad al contraste.

La *barrera endotelial* regula el movimiento de agua y sustancias desde el humor acuoso hacia el estroma. Se trata de una función esencial que se anula con la pérdida de la integridad de la monocapa celular. Pese a ello, existe un paso constante de humor acuoso a través de los espacios intercelulares hacia el estroma transportando glucosa, aminoácidos y otros nutrientes esenciales. Las uniones celulares son las responsables de

limitar este paso por lo que, al ser dependientes del calcio, necesitan una concentración mínima de este ión en el humor acuoso.

Aparte de la función de barrera, el endotelio corneal posee la cualidad de retirar el exceso de líquido acumulado en el estroma ocasionado por el paso constante de humor acuoso. De esta forma, se mantiene un grosor constante y la transparencia corneal imprescindible. Esta actividad, llamada *bomba endotelial*, resulta del flujo de iones sodio y bicarbonato existente en las membranas celulares. La Na-K ATPasa, localizada en las membranas celulares endoteliales, proporciona la actividad más importante en este mecanismo de bombeo. A pesar de los cambios originados por la senectud, las funciones de barrera y bombeo del endotelio no sufren alteraciones. Esto es indicativo de la reserva en su capacidad funcional pues incluso un endotelio anciano normal se recupera de una agresión tan rutinaria como la cirugía intraocular.

C. Transparencia y características refractivas de la córnea.

Todo el complejo anatomofisiológico corneal se dirige a proporcionar la máxima transparencia y una precisa capacidad refractiva a la córnea. Se podría decir que la córnea es, según estas características, una “ventana” y una “lente”.

Cuando una radiación electromagnética como la luz alcanza un medio pueden ocurrir varios fenómenos: no modificarse, refracción, reflexión, absorción o dispersión. Todos éstos acontecen inevitablemente en combinación cuando la luz llega al ojo pero mientras la refracción y reflexión están bien explicadas por la óptica geométrica, superficies regulares que separan medios transparentes de distinto índice de refracción, el paso de la luz a través del interior del tejido corneal se encuentra con más dificultades teóricas para su entendimiento. Las teorías iniciales que explicaban esta transparencia se limitaban a mencionar su estructura homogénea (mismo índice de refracción de todas las capas), la ausencia de vasos sanguíneos y la relativa acelularidad. Los estudios que demostraron diferentes índices de refracción obligaron a replantear estos simples conceptos sobre los que existe una excelente revisión ⁴⁴.

Transparencia corneal. Por su estructura, el interior de la córnea tiene unas interfases que pueden ser el origen de reflejos pero al encontrarse paralelas entre sí y a la superficie cumplen una *condición especial* aceptable. El mínimo espesor corneal (500-550 micras) y esta disposición, especialmente la de las fibras colágenas del estroma, explican que la luz se transmita de forma adecuada y no sufra pérdidas

significativas a su paso por la córnea. Ópticamente, el estroma consiste en una serie de cilindros (fibras colágenas) paralelos a la superficie rodeados de una sustancia con un índice de refracción distinto por lo que dispersarían la luz. El caso de la falta de ordenación fibrilar en la membrana de Bowman se ha explicado por la elevada homogeneidad óptica dentro de ella.

A pesar de que existen muchas *teorías* que explican las causas de la transparencia corneal, todas se refieren a la difusión mínima de la luz por parte de sus estructuras: Schweigger y Seidel ⁴⁴, en 1.869, propusieron que la transparencia corneal era debida a la homogeneidad del índice de refracción; más tarde, en 1.946, Casperson y Engström ⁴⁴ afirman que existe una gradación continua del índice de refracción; actualmente, la teoría más aceptada es la de Maurice ⁴⁵ que en su clásico estudio de 1.957 postuló que las fibras de colágeno forman una estructura reticular ordenada de manera que la emanación de campos en la misma fase desde cada una de las fibras resultaría en un fenómeno de *interferencia destructiva* de las ondas dispersas, lo que limitaría la dispersión total. Mientras las fibras estén dispuestas regularmente, ordenadas y separadas entre sí por una distancia menor que la longitud de onda de la luz, la córnea permanecerá transparente. Su teoría coincidía con los estudios ultramicroscópicos por lo que fue ampliamente aceptada.

Así pues, al ser el radio de las fibras corneales inferior a la longitud de onda de la luz y por mantener un orden y distancia entre ellas, el *comportamiento óptico* de la córnea es similar al de un material homogéneo y la dispersión que ocurre sufre una interferencia permitiendo el paso de aproximadamente el 95% de la luz que recibe. Esta imperfección es la que permite que la córnea pueda ser vista en la lámpara de hendidura. La capa corneal de mayor absorción de la luz es el epitelio, principalmente para las longitudes de onda cortas ⁴⁶. La exquisita alineación de las fibras estromales permite un alto número de fibras por unidad de volumen y, si bien es importante en la transmisión, tiene que ver más con la función tectónica ayudando a mantener la forma de la córnea. Con estas características, la capacidad de transmisión de la luz por la córnea se encuentra entre los 310 nm (radiación ultravioleta) y los 2.500 nm (radiación infrarroja).

Como se puede ver, para cumplir con la *función de transmisión de luz* es esencial que la disposición de fibras y su diámetro sean constantes. Cuando la córnea se edematiza, las fibras cambian su orientación y la luz sufre una dispersión al atravesarla, anulándose la interferencia entre las longitudes de onda reflejadas por las fibras y explicando la pérdida de transparencia apreciada cuando se observa clínicamente un

edema corneal. En esta situación, parece que contribuye más a la opacidad la irregular disposición fibrilar que la separación entre ellas. De cualquier forma, existen evidencias que apuntan a que pérdidas de homogeneidad separadas por una distancia menor que la mitad de la longitud de onda de la luz no afectan a la transparencia corneal.

En resumen, la *transparencia corneal* depende de una combinación de los siguientes factores: la disposición regular de las cubiertas corneales, la ausencia de vasos, el bajo nivel de hidratación tisular de la córnea, el mantenimiento de la presión intraocular dentro de límites normales, la superficie lisa del epitelio que otorga a la córnea el aspecto de pulimentada, la presencia de una cantidad y calidad apropiada de lágrima en contacto con el epitelio, la influencia trófica de las fibras sensoriales del trigémino, la existencia de mucoide en grandes cantidades en la córnea y el equilibrio osmótico de la córnea.

Refracción corneal. La segunda gran propiedad de la córnea es su enorme capacidad refractiva que la constituye en el *elemento refractivo principal* del dioptrio ocular. Para ello, aparte de la transparencia deberá mantener unas superficies refractivas curvas, regulares y lisas. La integridad física y las funciones del epitelio y endotelio son las que mantienen esta delicada propiedad por sus acciones biomecánicas, bioquímicas y fisiológicas. La anatomía corneal, al lado de sus características ópticas, es la que determinará su poder dióptrico. La forma de la córnea es ovalada, con un diámetro horizontal medio de 12.6 mm y vertical de 11.7 mm. La periferia corneal es más plana y más gruesa que la zona central.

El *poder dióptrico total* de la córnea es de 42-44 dioptrías, aproximadamente el 70 % del sistema óptico ocular. La cara anterior de la córnea tiene una forma esférica o ligeramente toriodesa, con un radio de curvatura central de 7.7-7.8 mm, que suponen 48.2 dioptrías debido a la gran diferencia entre los índices de refracción del aire (1.0) y la córnea (1.376). La cara posterior presenta un radio de 6.8-7 mm, lo que genera un poder dióptrico negativo de 5.9 dioptrías por separar dos elementos con índice de refracción similar pues el del humor acuoso es de 1.336.

Una característica de la superficie anterior de la córnea es su *asfericidad*, tendiendo a disminuir su curvatura hacia la periferia para corregir la aberración de esfericidad. La córnea central es la que más interviene en la imagen foveal; la dilatación pupilar determinará el grado de participación de la córnea periférica. La asfericidad corneal es fundamental para corregir las aberraciones del sistema óptico del ojo ⁴⁷.

VI. ANATOMIA PATOLOGICA DE LA CORNEA.

A. Cicatrización corneal en condiciones normales.

En comparación con la cicatrización de la piel, la cicatrización corneal es más compleja por la mayor diferenciación y estricta organización de su estructura. Debido a que la córnea está sometida a agresiones de forma tanto natural (traumatismos, infecciones) como iatrogénica (cirugía, láser, lentes de contacto) los mecanismos de su cicatrización han sido objeto de numerosos estudios.

La cicatrización corneal, como en el resto de nuestro organismo, es el resultado final de un proceso secuencial controlado por numerosos factores. La cicatrización en otras localizaciones culmina, en general, con la formación de una fibrosis y neovascularización. Una de las diferencias más importantes de la cicatrización corneal es que sus procesos de reparación tratan de minimizar ambas ya que, de otro modo, tendrían consecuencias visuales serias.

Epitelio. La renovación epitelial se produce cada 7 días pero ante una erosión o defecto epitelial se inicia una reacción que incluye tres fases diferentes. La *fase latente* consiste en un periodo de 4 a 6 horas durante el cual se eliminan los restos celulares, las células se redondean y se reducen los hemidesmosomas del área de la lesión⁴⁸. En la *fase de migración celular*, que dura entre 24 y 36 horas, la movilidad celular se acelera y llega a cubrir en poco tiempo la pérdida de sustancia, con recuperación del efecto barrera merced a un incremento de la superficie celular y a la formación de fibrillas y filamentos. Se le ha atribuido a la fibronectina⁴⁹ un papel fundamental en esta fase de la cicatrización, permitiendo una sólida unión de las células con la membrana basal. En la *fase de proliferación celular* se activan las células primordiales del limbo⁵⁰, se desarrollan los complejos de unión con la membrana basal y se restablecen las terminaciones nerviosas. Es clave entonces para la recuperación epitelial tanto una membrana basal en condiciones como una adecuada capacidad regenerativa de las células primordiales del limbo⁵¹.

Membrana de Bowman. Acerca de la membrana de Bowman se considera que no tiene capacidad de regeneración una vez es lesionada.

Estroma. Las agresiones al estroma, como es el caso de la queratomileusis in situ asistida por láser, provocan la liberación de ciertas citoquinas que estimulan la migración de los queratocitos hacia los márgenes de la herida, iniciando la formación de

nuevo tejido colágeno y mucopolisacáridos pero las células pierden su especialización liberando sustancias comunes a cualquier herida, con un tamaño y disposición irregular de las fibras. En la fase aguda del proceso de cicatrización desaparecen los queratocitos hasta una profundidad de 200 micras desde la superficie de exposición; tan sólo cuando se haya completado la epitelización, migrarán de nuevo a la superficie de la herida. Los queratocitos sufren una transformación fibroblástica al mismo tiempo que incrementa su actividad mitótica y síntesis de A.D.N. (Figura 11). Comienza a las 24 horas tras la lesión, alcanzando un pico entre los 3 y 6 días. Además, los macrófagos llegarán a la lesión proviniendo de la lágrima y, al igual que los queratocitos, sufrirán una transformación fibroblástica. También se produce una movilización de leucocitos polimorfonucleares ⁵² (Figura12). Se ha insistido mucho en la importancia del epitelio en este proceso de cicatrización, pues ésta no se inicia hasta que cubre el área afectada una capa de epitelio.



Figura 61. Los queratocitos pueden transformarse en fibroblastos y migrar a las áreas de lesión en el lecho de ablaciones con láser de escisión. Tinción de plata. (Marshall, 1.995).

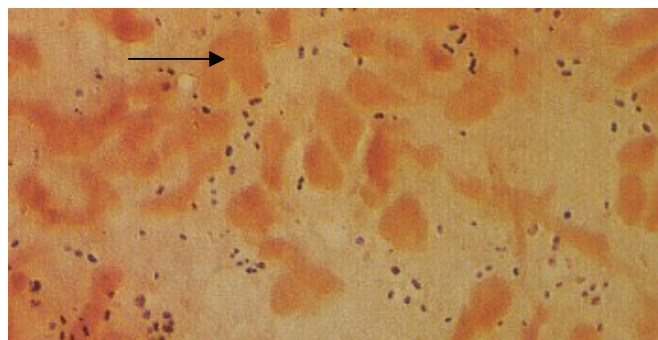


Figura 17. Movilización de leucocitos polimorfonucleares (flecha) en queratitis microbiana por cocos gram positivos. Tinción gram. (Eyky, 1.993).

La recuperación de las características normales del estroma no se llega a conseguir. El tejido cicatricial estromal corneal es menos transparente, menos elástico y menos resistente mecánicamente que el de la córnea adulta humana normal. La base estructural para dicha pérdida de transparencia se debe a una mayor celularidad y a una disposición anómala de las fibrillas de colágeno e incrementarse el diámetro de las mismas en el tejido cicatricial. La córnea humana normal contiene colágeno de los tipos I, III, V y VI. Los estudios inmunohistoquímicos⁵³ del tejido cicatricial corneal han mostrado un aumento del colágeno tipo III y la presencia del colágeno fetal tipo VII. La tensión y la forma global de la córnea puede verse profundamente afectada en heridas amplias lo que se traduce en menor resistencia y astigmatismo, respectivamente.

Los constituyentes de la sustancia granular o fundamental también están alterados en el estroma cicatrizado. En el estroma normal los proteoglicanos fundamentales son el queratán sulfato y el dermatán sulfato, con tan sólo pequeñas cantidades de heparán sulfato y laminina. En el tejido cicatricial temprano los filamentos de proteoglicanos son mucho más largos que en el estroma corneal normal y contienen, principalmente, dermatán sulfato que persiste alrededor de tres meses. Esto se asocia a una disminución de la concentración de queratán sulfato.

Membrana de Descemet. Al contrario que la membrana de Bowman, esta membrana se regenera rápidamente tras una lesión debido a la síntesis de colágeno y proteoglicanos por las células endoteliales^{35,36}.

Endotelio. Las células endoteliales corneales son capaces de realizar una división celular normal solamente durante el desarrollo fetal. En humanos adultos no existen fenómenos de mitosis en dichas células por lo que la pérdida celular endotelial se cubre con la expansión, hipertrofia y deslizamiento de las células vecinas. Los defectos mayores se reparan por la migración de células individuales desde el borde de la lesión y por su extensión en una banda monocapa. Como resultado de ello, el tamaño celular medio tiende a aumentar en las áreas de la monocapa que cubre el defecto postraumático. Este pleomorfismo ocasiona un incremento del número de células redondas y, por tanto, disminuye el porcentaje de células hexagonales de la población endotelial.

Al nacer, el endotelio humano contiene de 3.500 a 4.000 células/mm² mientras que un área igual en el endotelio humano adulto contiene entre 1.500 y 2.500 células. La pérdida celular causada tanto por el envejecimiento como por agresiones externas o

enfermedades provoca una disminución de la actividad endotelial que pone en peligro sus funciones de bomba y barrera ³⁹.

B. Cicatrización corneal tras cirugía lamelar.

A pesar de que la moderna historia de la cirugía refractiva corneal lamelar comienza en 1.949 ⁷⁵ sólo disponemos de unos pocos estudios histopatológicos que analizan los efectos ultraestructurales de alguna de estas técnicas.

En general, todos aquellos trabajos sobre técnicas lamelares con congelación coinciden en que el traumatismo del frío provoca cambios estructurales severos en la córnea. En la queratofaquia ⁵⁴ se produce una degeneración de los queratocitos del lentículo sin evidencias de repoblación del mismo por los queratocitos del huésped y un aumento de material amorfo entre las fibrillas de colágeno sin ninguna otra alteración de las mismas. La queratomileusis ^{55, 76} induce roturas difusas de la membrana de Bowman, enlentecimiento y/o epitelización anómala tras la congelación del lentículo, anomalías en la membrana basal epitelial, alteraciones tróficas secundarias y deficiente reinervación corneal superficial, edema subagudo o crónico del colgajo y crecimiento epitelial en la interfase con astigmatismo, opacificación y lisis del estroma adyacente por producción secundaria de colagenasas.

Las técnicas de cirugía lamelar sin congelación disminuyen claramente el traumatismo corneal, obteniéndose mejores resultados en cuanto al daño estructural. Kohlhaas y colaboradores ⁵⁶ demostraron que el traumatismo sobre las terminaciones nerviosas superficiales y, por ende, sobre la reinervación posterior es tremendamente más pequeño en la queratomileusis in situ mecanizada que en la queratomileusis con congelación.

Los estudios histopatológicos sobre la queratomileusis in situ asistida con láser son escasísimos. La mayor parte de las investigaciones se basan en estudios realizados sobre queratectomía fotorrefractiva ⁵⁷ y algunos trabajos en conejos como los de Amm y colaboradores ⁵⁸; no obstante, hay ciertas diferencias anatómicas entre las distintas especies como, por ejemplo, la ausencia de membrana de Bowman en conejos que nos obligan a extrapolar los resultados con precaución cuando utilizamos los modelos animales (Figura 13).

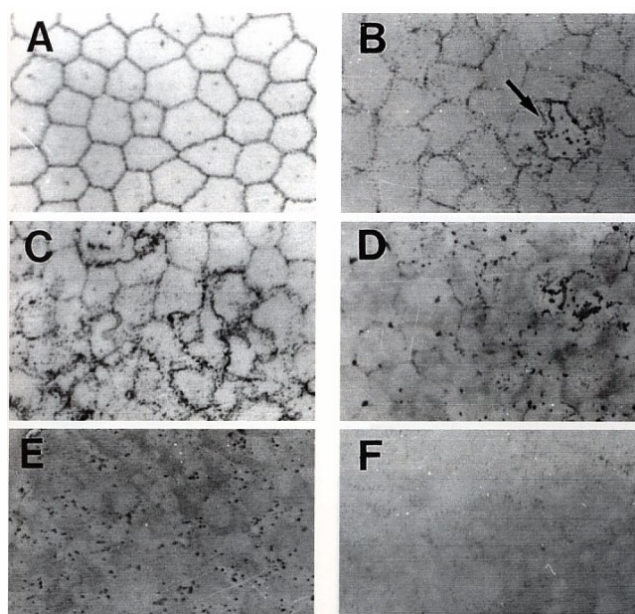


Figura 18. Microscopia óptica del endotelio corneal del conejo albino 24 horas después de realizar P.R.K. a distintas profundidades. Tinción AgNO₃, 490 x. (A) Ablación 11 dioptrías; normalidad. (B) Ablación 16 dioptrías; pleomorfismo y remodelación celulares con actividad nuclear manifiesta (flecha). (C) Ablación 20 dioptrías; máximo pleomorfismo y engrosamiento de las líneas de plata. (D) Ablación 26 dioptrías; ausencia parcial de las líneas de plata. (E) Ablación 34 dioptrías; apenas hay recuperación de los límites celulares. (F) Ablación 38 dioptrías; ningún esbozo celular. (Maldonado, 1.999).

Tras valorar la ausencia de efecto nocivo del láser excimer en la queratectomía fotorrefractiva sobre el endotelio corneal, algunos investigadores han estudiado el impacto endotelial tras L.A.S.I.K. sospechando inicialmente una mayor repercusión debido a que el tratamiento láser se realiza entre 120 a 180 micras más profundo que en la queratectomía fotorrefractiva. Tanto Colin⁵⁹ como Güell⁶⁰ no observan en sus series efectos nocivos endoteliales cuando se ha respetado un lecho posterior corneal de 250 micras libre de tratamiento; estas conclusiones han sido corroboradas posteriormente por otros investigadores.

Pérez-Santonja y Tervo^{61, 62} compararon la reinervación superficial de la córnea tras queratectomía fotorrefractiva y L.A.S.I.K. apreciando una lenta, anómala y deficiente reinervación tras queratectomía fotorrefractiva y una rápida y semejante a la fisiológica reinervación corneal tras L.A.S.I.K.. Evidentemente, esto no sólo tiene implicaciones sobre la sensibilidad corneal sino también sobre el trofismo de la córnea tras la intervención quirúrgica.

Otros autores han estudiado la repercusión epitelial. Nuestro conocimiento de los cambios celulares y extracelulares de la córnea tras queratomileusis in situ asistida con láser es muy limitado. Knorz y colaboradores⁶³ observaron un epitelio de grosor normal

en dos ojos de cadáver humano, 7 días tras L.A.S.I.K.. Sin embargo, observaron crecimiento epitelial bajo el borde del lentículo extendiéndose hasta medio milímetro desde el borde en toda la extensión del mismo. No apreciaron cambios en el estroma. En un segundo estudio, Slowik y colaboradores⁶⁴ emplearon “in vivo” microscopia confocal para examinar la respuesta de cicatrización en la córnea tras L.A.S.I.K.. En resumen, 8 ojos humanos fueron estudiados entre 2 y 16 semanas tras la intervención quirúrgica. El epitelio mostró núcleos agrandados en el estroma anterior donde la dispersión de la luz era notable. Desafortunadamente, ninguno de estos dos estudios es demasiado útil al comparar la cicatrización estromal y epitelial con la regresión refractiva tras L.A.S.I.K.. El primer estudio se realizó en ojos que estaban todavía en el periodo postoperatorio temprano y, por tanto, podría haberse pasado por alto los posibles cambios en el grosor epitelial. Por otro lado, en la segunda investigación se empleó una técnica que no tiene capacidad de medir el espesor epitelial corneal.

VII. ERRORES DE REFRACCION: AMETROPIAS.

En el ojo normal, los rayos luminosos paralelos que llegan procedentes de un objeto situado en el infinito (en la práctica, a más de 6 metros de distancia) se enfocan exactamente “en la retina” en estado de reposo, es decir, sin acomodación. Este estado de refracción se denomina *emotropía* (Figura 14).

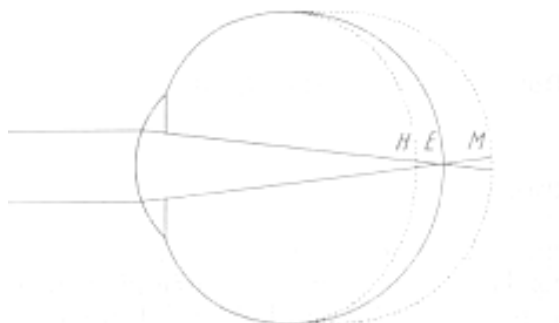


Figura 94. Curso de los rayos luminosos en el ojo emétrepe (E). Comparación del tamaño del globo ocular en ojo hipermétrepe (H) y miope (M). (Hollwich, 1.988).

Si estos rayos no se enfocan de manera exacta en la retina en estado de reposo aparecen los errores o defectos refractivos, también denominados *ametropías*. Estos trastornos pueden ser:

- Esféricos:
 - Hipermetropía
 - Miopía
- No esféricos:
 - Astigmatismo

Si el proceso de refracción de ambos ojos es diferente hablamos de *anisometropía*.

A. Hipermetropía.

El defecto refractivo ocular en el que los rayos luminosos paralelos que inciden en el ojo desde el infinito se focalizan a cierta distancia “detrás de la retina” se llama *hipermetropía o hiperopía*. Lo que incide en la retina no son puntos del objeto transformados en puntos de imagen sino círculos de difusión de mayor tamaño y, por tanto, la imagen visual es borrosa (Figura 15).

La hipermetropía es el error de refracción más frecuente y representa una etapa del desarrollo ocular normal. Al nacimiento, la mayoría de los ojos son hipermétropes de 2.50-3.00 dioptrías ⁶⁵; conforme progresa el desarrollo ésta tiende a desaparecer aunque, en más del 50% de la población adulta, persiste cierto grado de hiperopía.

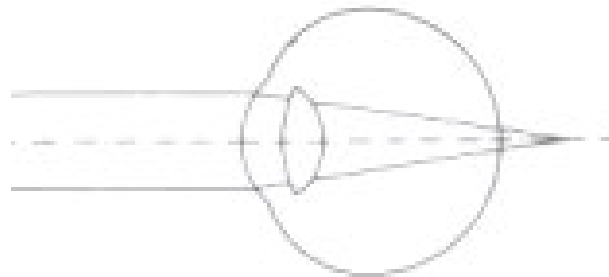


Figura 15. Curso de los rayos en el ojo hipermetrope sin acomodación. (Hollwich, 1.988).

El carácter hereditario de la hipermetropía ha sido demostrado por numerosas investigaciones en gemelos y familias. La concordancia de la hipermetropía en gemelos monocigotos tiende a persistir invariable a lo largo de la vida y los factores ambientales no parecen ejercer gran influencia. Se han encontrado diferentes patrones hereditarios dependiendo del grado de hipermetropía. Las hipermetropías baja y moderada pueden considerarse una variación dentro de los límites normales de la distribución binomial; algunos estudios ⁶⁶ han hallado un patrón autosómico dominante de penetración irregular. Sorsby ⁶⁷ habla de herencia poligénica tanto para la emetropía como para las ametropías correlativas. Por otro lado, la alta hipermetropía es muy poco frecuente y la herencia suele ser autosómico recesiva.

Desde el punto de vista óptico, podemos distinguir tres tipos de hipermetropía: la *hipermetropía axial*, la más frecuente, que se produce por un acortamiento en la longitud del eje anteroposterior del ojo (Figura 14); la *hipermetropía de curvatura* que se presenta cuando la curvatura de alguna superficie refractiva, generalmente la córnea, es excesivamente pequeña y la *hipermetropía de índice* ligada a un descenso del poder de refractividad eficaz del cristalino.

Las manifestaciones clínicas de la hiperopía dependen de la edad y del grado de hipermetropía existente. En hipermetropías importantes la agudeza visual puede ser normal, si la acomodación permite llevar el foco a la retina, o borrosa para la visión de lejos y cerca, cuando la amplitud de acomodación no puede compensar el defecto. Los

pacientes no corregidos presentan un cuadro clínico denominado *astenopía acomodativa* padeciendo desde jóvenes tras esfuerzos visuales los siguientes síntomas y signos: cefalea frontal, hiperemia ocular, prurito, epífora, fotofobia, parpadeo repetitivo y visión cercana borrosa. En la edad infantil es una causa predisponente de estrabismo convergente ⁶⁸; siempre hay que vigilar estrechamente la posibilidad del desarrollo de ambliopía. Si la hipermetropía es moderada, lo más frecuente, ésta queda compensada por la acomodación hasta los 30 años, edad a la que comienza la astenopía acomodativa progresiva y principalmente para la visión de cerca.

El tratamiento de la hipermetropía es fundamentalmente óptico y consiste en prescribir *lentes esféricas convexas, convergentes o positivas*. La corrección óptica puede ser en forma de gafas o lentes de contacto. Si el defecto refractivo es pequeño y la agudeza visual normal, sin manifestaciones de astenopía acomodativa ni estrabismo convergente, su tratamiento es innecesario; pero si alguna de las condiciones anteriores no se cumple debe prescribirse corrección óptica, siempre previa exploración de la refracción bajo cicloplejía (Figura 16).

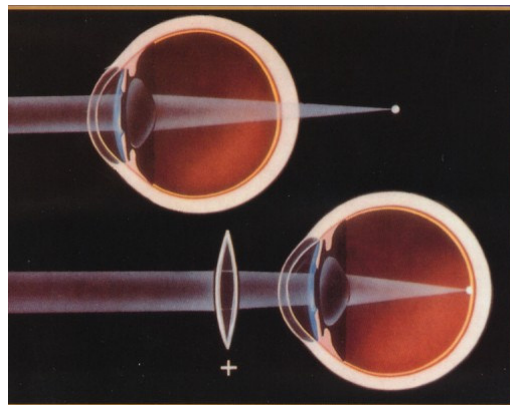


Figura 16. Lentes esféricas convergentes. (Boyd, 1.995).

La alternativa a la corrección óptica de la hiperopía es la *cirugía refractiva*. La indicación y técnica quirúrgica de elección dependerán de la edad, número de dioptrías, estado acomodativo y un estudio individualizado de cada paciente.

B. Miopía.

Es un error de refracción en el que los rayos procedentes del infinito focalizan por “delante de la retina” cuando el sistema o dioptrio ocular está en reposo. Estos rayos

van a llegar a la retina en divergencia formando una imagen borrosa o círculo de difusión (Figura 17).

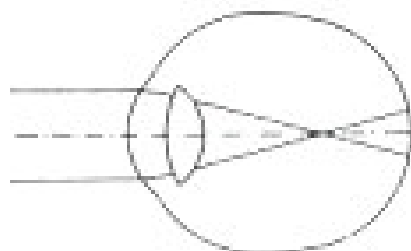


Figura 17. Curso de los rayos en el ojo miope. (Hollwich, 1.988).

La prevalencia de la miopía es, aproximadamente, un 25% de la población general. Es más frecuente en mujeres, en la raza caucásica y en sujetos con estudios superiores ya que se asocia al trabajo de lectura intenso. Además, existen evidencias de que la incidencia de la miopía crecerá en las próximas décadas ⁶⁹.

Los factores hereditarios intervienen sustancialmente en el desarrollo de esta ametropía. Se trata de un tipo de herencia variable y multifactorial. Se cree que la miopía y el crecimiento del ojo dependen de múltiples factores genéticos y no de un solo gen. Si ambos padres son miopes, su descendencia tiene una probabilidad del 30-40% de ser miope; si uno de los progenitores es miope, la frecuencia es de un 16-25% y en el caso de padres no miopes el riesgo se reduce a menos de un 10%. Aunque actualmente se desconoce la etiología de la miopía, los estudios más recientes indican que es la retina el lugar para encontrar la clave de dicho trastorno. El metabolismo de la dopamina ⁷⁰ en las células amacrinias retinianas parece influir en la miopización.

Ópticamente, el error refractivo miópico se puede clasificar en tres tipos: *miopía axial*, cuando está aumentado el diámetro anteroposterior del ojo siendo el tipo más frecuente (Figura 14); *miopía de curvatura*, debida al incremento de la curvatura de la córnea o cristalino y *miopía de índice* que corresponde a un aumento del índice de refracción del cristalino, típica de la esclerosis nuclear cristaliniiana en la formación de las cataratas. Desde el punto de vista clínico, se trata de una patología polimorfa pudiendo simplificar académicamente dos clases de miopía: la benigna o simple y la maligna o degenerativa. La *miopía benigna, simple o del desarrollo* afecta al 10% de la población y es de herencia autosómica recesiva. Dicha ametropía, de aparición en la

edad escolar, suele aumentar de forma gradual y permanecer estacionaria al terminar el crecimiento. No se asocia a lesiones degenerativas y la cuantía del defecto no supera las 6 dioptrías. Si el error refractivo supera las 6 dioptrías se denomina *miopía maligna, magna o degenerativa*. Representa el 1-4% de las miopías, es más frecuente en mujeres y tiene un carácter altamente hereditario, siendo su herencia autosómico recesiva aunque se han descrito otras modalidades. Las lesiones degenerativas en retina y coroides se inician a partir de los 50 años pudiendo llegar a la ceguera dado su comportamiento agresivo. La miopía es responsable del 5-10% de todas las causas de ceguera legal en los países desarrollados. Entre las personas afiliadas a la O.N.C.E. la miopía magna representa la causa que origina el porcentaje más elevado de afiliaciones con un 21.82% de las mismas ⁷¹.

Los miopes ven mal de lejos y mejoran su visión al aproximarse el objeto ya que los rayos focalizan en la retina al llegar con cierta divergencia. Por tanto, la agudeza visual de lejos sin corrección es muy baja pero el trabajo de cerca puede realizarse con comodidad. El enfermo tiende a guiñar los párpados para producir el efecto estenopeico y lograr así mejor agudeza visual lo que ocasiona dolores oculares y cefalea. Otros hallazgos asociados son la mayor incidencia de estrabismo divergente en la infancia y de cataratas y glaucoma en la edad adulta.

En la terapia de la miopía las diferentes estrategias de prevención y control de su desarrollo y progresión no han mostrado fehacientemente su efectividad ⁷². El tratamiento de la miopía está basado en la corrección del defecto con gafas o lentes de contacto. Se corrige con *lentes esféricas cóncavas, divergentes o negativas* (Figura 18).

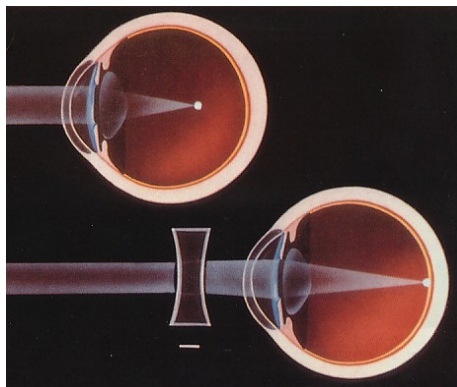


Figura 18. Lentes esféricas divergentes. (Boyd, 1.995).

Como en la hipermetropía, la alternativa a la corrección óptica de la miopía es la *cirugía refractiva*. La indicación y técnica quirúrgica dependerán de la edad, número de dioptrías y un estudio individualizado de cada caso.

C. Astigmatismo.

El astigmatismo es un estado refractivo en el que los rayos procedentes del infinito no llegan a formar un único foco puntual de luz en la retina. Ello se debe a que los meridianos del dioptrio ocular no refractan la luz en el mismo punto como sucede en el resto de ametropías. Generalmente, el origen del astigmatismo es la córnea pero también se puede producir un astigmatismo a causa del cristalino. Etimológicamente ⁷³, dicha palabra deriva del griego *a* (sin) y *stigma* (punto), lo que nos permite definir el astigmatismo como la ametropía “sin punto de foco” (Figura 19).

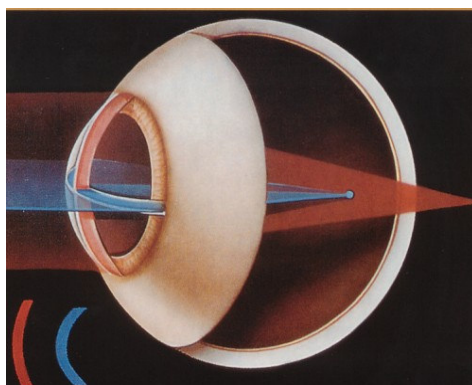


Figura 19. Representación de la curvatura corneal en el astigmatismo. (Boyd, 1.995).

Más del 95% de las personas presentan algún grado de astigmatismo que no es necesario corregir. En la práctica, hablamos de astigmatismo cuando este defecto se hace clínicamente significativo.

Muchos autores afirman que los únicos datos ciertos respecto a la herencia de las ametropías son aquellos que conciernen a la refracción corneal y el astigmatismo ⁷⁴. Se ha comprobado mediante estudios en familias que el astigmatismo suele pasar de una generación a otra. Asimismo, se ha observado que la transmisión del astigmatismo no sólo coincide en la potencia y variedad sino también en el eje. La forma de transmisión genética es autosómica dominante aunque, ocasionalmente, se ha descrito herencia autosómica recesiva y muy raramente recesiva ligada al sexo.

La clasificación del astigmatismo se hace en función de distintos criterios. Según la potencia y orientación tenemos: el *astigmatismo regular*, en el que los meridianos principales son perpendiculares entre sí y la potencia a lo largo de cada meridiano es la misma (Figura 19) y el *astigmatismo irregular*, caracterizado porque los meridianos principales no son perpendiculares y su potencia varía a lo largo de cada uno. Según el punto de focalización en la retina, el astigmatismo regular se clasifica en: *astigmatismo simple* en el que uno de sus focos se sitúa sobre la retina y el otro se puede localizar por delante o por detrás de ésta, *astigmatismo compuesto* donde ninguna de las dos focales cae en la retina sino que ambas se sitúan delante o detrás de ella y *astigmatismo mixto* en el cual una focal cae delante de la retina y la otra detrás (Figura 19). Asimismo, según la dirección de los ejes existen cuatro tipos de astigmatismo regular: el *astigmatismo directo o a favor de la regla*, el más frecuente, en el que la curvatura del meridiano vertical es mayor que la del meridiano horizontal (eje 0°), el *astigmatismo inverso o en contra de la regla* en el cual la curvatura del meridiano horizontal es mayor que la del meridiano vertical (eje 90°), el *astigmatismo oblicuo* cuando a pesar de estar los meridianos mayor y menor en ángulo recto no coinciden con los meridianos vertical y horizontal y, por último, el *astigmatismo bioblicuo* cuando los ejes no están en ángulo recto sino cruzados oblicuamente siendo poco frecuente.

El cuadro clínico será más o menos acusado según la cuantía y el tipo de astigmatismo. El paciente presenta visión borrosa a cualquier distancia, tendiendo a entornar los párpados para mejorar su agudeza visual. La confusión de letras es un signo de astigmatismo. Podemos encontrar síntomas de astenopía acomodativa como cefaleas y fatiga visual, sobre todo en las formas hipermetrópicas de astigmatismo. En astigmatismos inversos o descompensados puede aparecer diplopía monocular. El astigmatismo es un defecto que aparece en edades tempranas de la vida y no tiende a evolucionar. Una forma adquirida con gran relevancia en la actualidad es el astigmatismo postquirúrgico, especialmente referido a la cirugía de la catarata y de las queratoplastias o trasplantes de córnea.

Siempre que no se produzca deterioro de la agudeza visual ni originen síntomas de astenopía y fatiga ocular, los errores astigmáticos pequeños no deben corregirse. Si se presentan, el astigmatismo debe tratarse. El tipo de astigmatismo que puede ser compensado es el regular. En la corrección óptica con gafas se utilizarán *lentes cilíndricas*; las lentes de contacto *tóricas* pueden ser una buena alternativa en el

tratamiento de esta ametropía. Otra opción en la terapéutica del astigmatismo regular es la *cirugía refractiva*.

La corrección óptica de todas las variedades de astigmatismo irregular suele ser poco satisfactoria. La mejoría con la adaptación de lentes de contacto es escasa pero debe de intentarse. Cuando el proceso sea grave, el método de tratamiento más eficaz será la queratoplastia penetrante.

VIII. TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LAS AMETROPIAS.

La *cirugía refractiva* o tratamiento quirúrgico de los errores de refracción está evolucionando constantemente con la aparición de nuevas técnicas quirúrgicas y el refinamiento y/o perfeccionamiento de los procedimientos refractivos existentes. Las indicaciones para estas opciones terapéuticas también están cambiando con las limitaciones de cada procedimiento determinadas por la experiencia y la tecnología. Un abordaje comprensivo de la cirugía refractiva requiere el conocimiento de las alternativas actualmente disponibles así como de los antecedentes históricos y evolución de dichas técnicas quirúrgicas.

A. Antecedentes históricos⁷⁵.

El primer anestésico fue el cloroformo. Köller y Freud, en 1.884, utilizaron cocaína tópica para anestesiar la superficie ocular.

La *cirugía de la miopía* se inició con el intento de disminuir la longitud axial del ojo mediante resecciones esclerales (Müller, 1.903) o cauterización (Hildersheimer, 1.937). También se intentó frenar el alargamiento del ojo cinchando su polo posterior con fascia lata bovina (Malbrán, 1.954), técnica que actualmente sólo es usada en pacientes jóvenes con altas miopías, niños menores de 10 años con más de 10 dioptrías, lográndose a veces la estabilización y retroceso de una o dos dioptrías.

Clásicamente era sabido que la *reclinación o extracción del cristalino cataratoso* mejoraba la visión de los altos miopes pero no hubo una publicación al respecto hasta Weber en 1.858. Hay citas indirectas acerca de la *extracción del cristalino sano* como tratamiento de la miopía magna que hicieron Beer y Otto en 1.799, pero la primera constancia fidedigna de lensectomía clara es de Fukala en 1.889. La extracción del cristalino transparente fue considerada peligrosa en una época en que las técnicas de facoextracción eran muy inseguras y el desprendimiento de retina tenía solución incierta. Conforme se fueron mejorando los procedimientos dicho planteamiento se hizo más frecuente (Poyales, 1.953; Valerio, 1.954).

La *lente intraocular pseudofáquica*, vieja idea de Tadini (1.765), fue introducida en la práctica clínica por Ridley en 1.949. Dicho oftalmólogo observó, en la segunda guerra mundial, que los cuerpos extraños intraoculares de cristal procedentes de las cabinas de las avionetas en los aviadores accidentados eran bien tolerados y desarrolló

lentes endocapsulares sin hápticos de sostenimiento para el tratamiento de la afaquia secundaria a la cirugía de las cataratas; tres años después, se publicaron en España los primeros resultados por Arruga y J. I. Barraquer. Tras extracciones intracapsulares del cristalino se usaron lentes intraoculares de cámara anterior que se perfeccionaron con las de soporte angular (Arruga, 1.952; Strampelli, 1.953; Dolcet, 1.953 y J. Barraquer, 1.954) y las de fijación iridiana (Epstein, 1.953; Binkhorst, 1.957; Worst, 1.989).

La introducción de la *facuemsulficación* por el norteamericano Charles D. Kelman en 1.967 hizo volver a los cirujanos oculares a la extracción extracapsular de las cataratas y, paulatinamente, a la implantación de lentes intraoculares endocapsulares (Pearce, 1.977; Menezo, 1.983) lo que mejoró notablemente los resultados de este tipo de cirugía.

Ulteriormente, comenzaron a usarse *lentes intraoculares fáquicas* en el tratamiento de las ametropías, bien colocadas en cámara anterior con sujeción en el ángulo iridocorneal (Baikoff, 1.991) o en el iris (Worst, 1.989), bien implantadas en cámara posterior por delante del cristalino (J. y R. Barraquer, 1.985).

En relación al *tratamiento quirúrgico del astigmatismo* cabe destacar las resecciones cuneiformes corneales que fueron evolucionando progresivamente (Poyales, 1.953; J. I. Barraquer, 1.965; Troutman, 1.970). La queratotomía transversa sobre el meridiano corneal más curvo fue sugerida por Snellen en 1.869, con incisiones similares a las límbicas de extracción de catarata, y Bates (1.894) y Páez Allende (1.953) la llevaron a la práctica. Más tarde, se hicieron incisiones transversas, arcuatas y trapecoidales (Ruiz, 1.981). Anteriormente, habían sido investigadas en conejos técnicas quirúrgicas no incisionales para corregir astigmatismos como la termoqueratoplastia corneal (Lans, 1.888) que fue experimentada en humanos años después (Terrien, 1.900). En 1.990, Seiler retomó esta idea practicando la técnica con láser de holmio pero pronto se volvieron a usar métodos eléctricos con electrodos intraestromales quasiperforantes debido a los pobres resultados obtenidos.

La *queratotomía radial* data de 1.939 siendo Sato (1.953) su impulsor como tratamiento del queratocono y la miopía. Posteriormente, otros cirujanos la desarrollaron por vía externa para corregir miopías (Fyodorov, 1.977; Bores, 1.980). Un año después, Navarro Murlans la introdujo en España. Por otro lado, la *queratotomía hexagonal* se usó para tratar bajas hipermetropías (Méndez, 1.983; Jensen, 1.988).

La *queratomileusis* o cirugía de adición de lentículos corneales tallados o cirugía de tallado simple de la córnea fue introducida por J. I. Barraquer (1.949-1.963) que

trabajó sobre lentículos corneales intraestromales o superficiales y, más tarde, en ablaciones corneales simples; los lentículos intraestromales fueron modificados por Dohlman (1.967). La *epiqueratofaquia* o colocación de un lentículo sobre la córnea desepitelizada fue una modificación de la queratomileusis de Barraquer (1.969) que hicieron Kaufman (1.980) y C. Barraquer (1.982). En España, la desarrollaron Zato y García Sánchez (1.988).

Los anillos intracorneales para corregir la miopía o *queratocricoenclisis* se experimentaron en conejos (Simón, 1.987) y, posteriormente, en humanos mediante la técnica G.I.A.K. (Gel Injection Adjustable Keratoplasty) o inyección intracorneal de gel de polietileno (Simón, 1.990). Otros autores desarrollaron más modelos de anillos intracorneales (Belfort, 1.991; Schanzlin, 1.991).

El láser ablativo se utiliza en cirugía refractiva, en su variedad de láser excimer de fluoruro de argón de 193 nm de longitud de onda, desde Trokel (1.983). Sus modalidades toman acrónimos de la terminología angloamericana. Así, la *P.R.K.* (*PhotoRefractive Keratectomy*) o destrucción de un lentículo corneal superficial mediante láser excimer para tallar una curvatura deseada en la superficie corneal y corregir ametropías fue una espectacular innovación (Trokel, 1.983) que después desarrollaron McDonald y Kaufman (1.991). El *L.A.S.I.K.* (*LASer In situ Keratomileusis*) o ablación corneal intraestromal con láser excimer tras levantar un colgajo corneal libre (Buratto, 1.989) o con bisagra (Pallikaris, 1.990) consagró y generalizó este tipo de cirugía. El *P.A.L.M.* (*Photo-Ablated Lenticular Modulator*) es la regularización de la superficie corneal con un gel y posterior lasikado (Pallikaris, 1.995). El *L.A.S.E.K.* (*LASer Epithelial Keratomileusis*) o retirado del epitelio, lasikado del estroma y reposición del epitelio, es una técnica de probable futuro (Camellin, 2.000).

La *cirugía de la presbicia* para recuperar la “anfetropía” o visión de lejos y cerca también ha sido objeto de numerosos estudios: vaciamiento y relleno de la cápsula cristalina (J. Barraquer y Parel, 1.981); expansión escleral con bandas (Schachar, 1.992), expansión escleral con esclerotomía ciliar anterior (Thornton y Fukasaku, 1.999); lentes intraoculares pseudofáquicas que en la acomodación se desplazan hacia delante (Cumming, 1.996), lentes intraoculares multifocales multizona (Pearce, 1.987) o difractivas (Isaacson, 1.989; Novak, 1.990; Fernández Vega, 1.991); y deformación corneal multifocal con queratotomía asimétrica (Grady, 1.988; Arciniegas, 1.999), termoqueratoplastia (Margrave, 1.997), injertos intracorneales (Reates, 1.995) o *L.A.S.I.K.* (Ruiz, 1.999).

B. Procedimientos quirúrgicos refractivos extraoculares.

La *cirugía refractiva extraocular o corneal* incluye los procedimientos quirúrgicos practicados a nivel de la córnea para corregir los distintos tipos de errores refractivos. Inicialmente, se desarrolló la *cirugía incisional* basada en la modificación de la biomecánica corneal. Fue introducida en 1.890 por Lans que investigó acerca de la corrección del astigmatismo aunque su máximo exponente llegó en 1.977 con la queratotomía radial de Fyodorov. El padre de la *cirugía laminar* fue José Ignacio Barraquer con el desarrollo de la queratoplastia refractiva en el año 1.949. El término “querato(s)mileusis”, derivado de kéras (córnea) y smileyo (cincelo), cuyo significado sería “tallado de la córnea” se acuñó en 1.964.

1. Láser excimer.

El tallado de la córnea para corregir los defectos de refracción originalmente descrito por J. I. Barraquer ⁷⁶, tras el avance que supone poder realizarlo con láser excimer ⁷⁷, ha supuesto una revolución en la cirugía refractiva en la última década.

Este sistema permite moldear la córnea y corregir miopías, hipermetropías y astigmatismos. Se puede usar realizando una fotoablación superficial de la córnea o *P.R.K.* ⁷⁸, una ablación tras retirar el epitelio o *L.A.S.E.K.* ⁷⁹ o una ablación del estroma corneal tras practicar una queratotomía lamelar o *L.A.S.I.K.* ⁸⁰. La mayor estabilidad y predictibilidad, el menor dolor y la rápida recuperación visual postoperatoria hacen que la técnica de *queratomileusis in situ asistida por láser o L.A.S.I.K.* sea la preferida (Figura 20). La *P.R.K.* y el *L.A.S.E.K.* son procedimientos muy similares con indicaciones parecidas y útiles para defectos de refracción bajos. Para errores refractivos medios y altos la posibilidad de regresión es elevada con la *P.R.K.*, siendo preferible realizar una ablación estromal mediante *L.A.S.I.K.*. Actualmente, la mayoría de los autores consideran que la cirugía *L.A.S.I.K.* puede corregir miopías de 12 a 14 dioptrías, hipermetropías de 5 a 6 dioptrías y astigmatismos regulares de 5 a 6 dioptrías. Debe matizarse que este número de dioptrías depende de las condiciones específicas de los ojos de cada paciente.

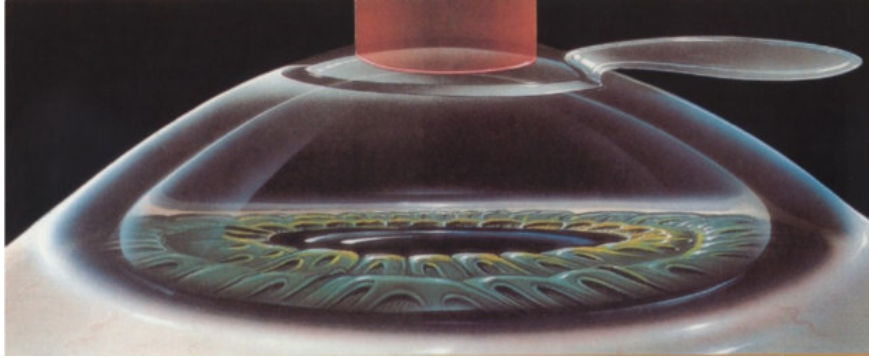


Figura 20. Técnica L.A.S.I.K. (Pallikaris, 1.990).

Entre las circunstancias a tener en cuenta para realizar *cirugía refractiva corneal con láser excímer* de forma correcta y segura caben destacar: estabilidad de refracción, ojos sanos, córneas sin patologías, curvatura corneal adecuada al defecto que se pretenda corregir y espesor corneal suficiente para poder dejar un lecho estromal con el adecuado grosor (mínimo teórico de 250 micras). Además, hay que considerar el tamaño de la pupila, el espesor del “flap”, la zona óptica de tratamiento y la ablación teórica que producirá el láser. Conviene recordar que está contraindicado operar a pacientes con colagenosis y enfermedades autoinmunes que afecten a la piel y tejido conectivo, pacientes con alto riesgo de infección y pacientes con alguna enfermedad que desaconseje la práctica de intervenciones quirúrgicas como crisis epilépticas, enfermedades degenerativas, enfermedades cardiovasculares, exoftalmos tiroideos no controlados, síndrome de Sjögren severo, etc. Aunque, indiscutiblemente, es la modalidad de cirugía refractiva más practicada aplicable a una gran mayoría de personas con ametropías de todo tipo hay que tener en cuenta ciertos aspectos acerca de la calidad visual postquirúrgica que todavía no están bien resueltos ⁸¹. La realización de cirugía bilateral en el mismo acto quirúrgico supone un beneficio para los pacientes y no implica riesgos adicionales; no obstante, debe ser el paciente quien tome esa decisión.

2. Anillos intraestromales.

Los *implantes intracorneales o sectores de anillos* son semicírculos de polimetil metacrilato (P.M.M.A.) que, colocados en la periferia de la córnea, permiten corregir miopías de hasta 3 dioptrías. Sin embargo, su utilización como procedimiento para

mejorar la visión en los queratoconos y ectasias corneales postquirúrgicas parece su mejor indicación ⁸² (Figura 21).

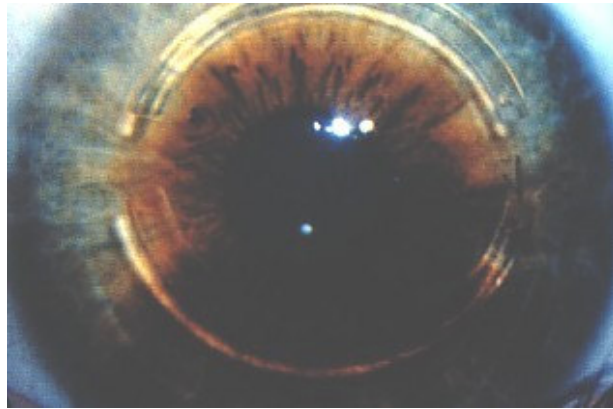


Figura 210. Anillos corneales intraestromales INTACS® en queratocono (Colin, 2.001).

Tienen la ventaja de ser una técnica reversible. Como inconvenientes se pueden destacar la posibilidad de intolerancia, la dificultad quirúrgica y el no ser un procedimiento exento de complicaciones visuales que, a veces, obligan a retirarlos. Existen comercializados varios tipos destacando los *Intacs* y los *anillos de Ferrara* (Figura 21). La técnica quirúrgica que utiliza anillos intracorneales para la corrección de ametropías se denomina *queratocricoenclisis*.

3. Termoqueratoplastia.

La *termoqueratoplastia por calor* basa su efecto en las propiedades térmicas corneales. Al aplicar una energía que genere 65° de temperatura sobre la córnea se logra que las fibras de colágeno encojan teniendo consecuencias estructurales y refractivas. Su mecanismo de acción reside en la realización de un cinturón de aplicaciones de calor en córnea periférica lo que origina un encurvamiento de la zona central corneal. Dicha técnica está indicada en hipermetropías de hasta tres dioptrías. Los métodos con los que actualmente se realiza utilizan sistemas de liberación de energía con láser o electricidad (Figura 22).

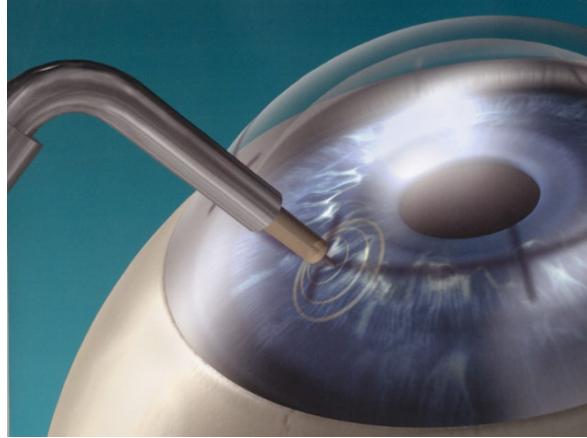


Figura 112. Termoqueratoplastia conductiva (McDonald, 2002).

La *queratoplastia con láser Holmio-YAG*⁸³, de longitud de onda de 2.120 nm y energía ajustable entre 200 y 300 mJ, es un procedimiento de no contacto mientras que la *termoqueratoplastia con láser de diodo* es un procedimiento de contacto. Ambas técnicas son similares en resultados.

En la *termoqueratoplastia conductiva* se administra corriente eléctrica de alta frecuencia a 400 Hz sobre tejido corneal lo que provoca un efecto similar a la aplicación directa de calor, produciendo una retracción de las fibras de colágeno corneales en el punto de aplicación de la energía eléctrica (Figura 22).

Todos estos procedimientos quirúrgicos son seguros pero el problema de la regresión refractiva, su principal inconveniente, y su escaso rango terapéutico (máximo tres dioptrías) los limitan. Haw y Manche⁸⁴ estiman poco probable que la termoqueratoplastia llegue a reemplazar a los procedimientos con láser excimer y a las lentes fáquicas debido a su limitado poder corrector, a pesar de tener ventajas sobre dichas técnicas por reducir las posibles complicaciones al no actuar sobre zona óptica, no precisar la creación de colgajo corneal y no ser cirugía intraocular. Además, la termoqueratoplastia tiene una aceptable predictibilidad y estabilidad, en especial la queratoplastia conductiva por ser más homogénea y dañar menos al tejido corneal.

4. Otros métodos.

Otros procedimientos quirúrgicos corneales como la *queratotomía hexagonal*⁸⁵, la *epiqueratofaquia*⁸⁶ y las *lentes intracorneales* convergentes o divergentes de material plástico (polisulfonas) o hidrogel⁸⁷, tanto en estroma como subepitelialmente, han sido

practicados con mayor o menor éxito. Actualmente, existe un nuevo material Nutrapore que constituye la base de las lentes intraestromales de Permavision ®; la sencillez de la técnica de implantación (queratomileusis, colocación de la lente Permavision y reposición del colgajo corneal) puede suponer otra nueva opción terapéutica en casos de hipermetropía. También la *queratotomía radial* (Figura 23), que en el año 2.000 era practicada por el 9 % de los cirujanos refractivos americanos, y las *incisiones arcuatas* para corrección de astigmatismos son todavía técnicas quirúrgicas utilizadas en casos puntuales por algunos cirujanos ⁸⁸.

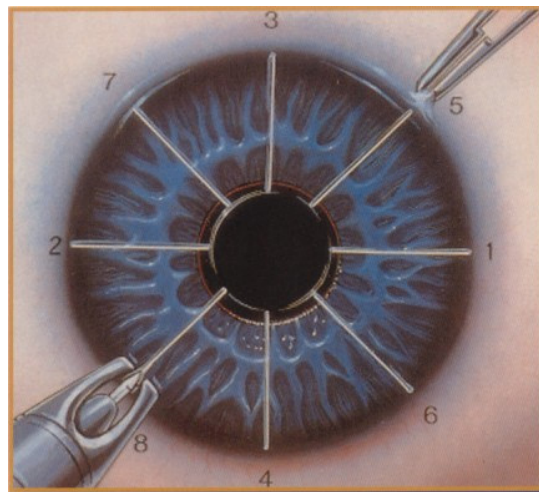


Figura 212. Queratotomía radial (Fyodorov, 1.977).

C. Procedimientos quirúrgicos refractivos intraoculares.

Por *cirugía refractiva intraocular* entendemos todos aquellos procedimientos quirúrgicos cuya finalidad es la eliminación de las dioptrías oculares requiriendo la apertura del globo ocular para su realización. Este tipo de cirugía tiene, por ende, potenciales efectos adversos de carácter más grave que las técnicas extraoculares como son las endoftalmitis postquirúrgicas, los desprendimientos de retina y las complicaciones maculares.

Hay dos grupos de técnicas quirúrgicas: las que mediante la extracción del cristalino y su sustitución por una lente intraocular apropiada persiguen corregir el defecto refractivo (cirugía del cristalino transparente) y las que pretenden modificar la refracción con la colocación de un implante intraocular en cámara anterior o posterior sin actuar sobre el cristalino (lentes intraoculares fáquicas). Aparte, la corrección

quirúrgica intraocular del astigmatismo presenta unas características peculiares por necesitar unas lentes intraoculares especiales denominadas tóricas.

1. Cirugía del cristalino transparente.

La *lensectomía refractiva intraocular* o cirugía de extracción del cristalino transparente con implante de lente intraocular emetropizante tiene su indicación en miopías magnas (más de 12 dioptrías) y altas hipermetropías (más de 6 dioptrías) ⁸⁹. Presenta ventajas ópticas (mejor visión de contraste) ⁹⁰ y buena predictibilidad de resultados sobre otros procedimientos, aunque tiene el inconveniente de no corregir el astigmatismo asociado que pueden presentar los pacientes, exigiendo un segundo procedimiento refractivo (Figura 24).

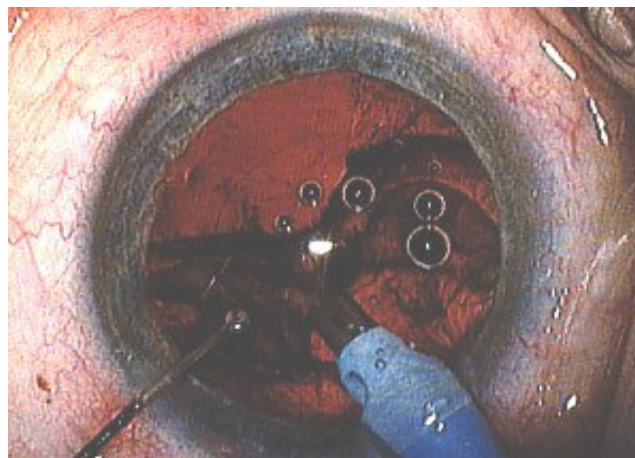


Figura 213. Lensectomía refractiva mediante facoemulsificación ultrasónica (Coret, 1.997).

Esta cirugía implica la pérdida de la acomodación por lo que no se aconseja en personas menores de 45 años. Otro de los problemas que plantea es el aumento del riesgo de desprendimiento de retina pseudofáquico en los pacientes miopes magnos ⁹¹; no obstante, la profilaxis previa de lesiones retinianas periféricas predisponentes con láser de argón, las técnicas quirúrgicas actuales de pequeña incisión con uso de viscoelásticos que permiten el mantenimiento y la estabilidad de la cámara anterior así como la implantación sistemática de lentes de cámara posterior intrasaculares parecen reducir este riesgo, a pesar de la realización de capsulotomías Neodimio-YAG posteriores ⁹².

Como todo procedimiento intraocular, la cirugía del cristalino transparente tiene un riesgo potencial de complicaciones graves similar al de la cirugía de catarata; por ello, ha de ser considerada con precaución y como último recurso en personas menores de 40 años tal y como exponen Thompson y colaboradores⁹³. Evidentemente, puede ser una alternativa a partir de los 50 años a otras cirugías intraoculares y, la técnica de elección, si existe una opacidad del cristalino como cirugía de catarata emetropizante.

En altas hipermetropías, en pacientes mayores de 50 años, la corrección quirúrgica de la hipermetropía por encima de las 5 o 6 dioptrías -salvo alguna excepción en la que se pueda aplicar L.A.S.I.K.- requiere la cirugía del cristalino transparente. En estos casos, si la hipermetropía exige una lente intraocular de potencia superior a las comercializadas (30 dioptrías) se recurre a la implantación de dos lentes intraoculares (una en saco capsular con 2/3 de la potencia dióptrica total y otra en “sulcus ciliaris” con el 1/3 dióptrico restante) lo que, por otra parte, parece ser de mayor calidad visual que implantar una sola lente de más de 30 dioptrías; esta técnica se llama *piggy-back* o *polipseudofaquia*⁹⁴.

2. Lentes intraoculares fáquicas.

En líneas generales, se recomienda su uso en pacientes menores de 45 años con refracción miópica superior a 12 dioptrías o hipermetrópica de más de 5 dioptrías; otras indicaciones indirectas son los casos con menor defecto refractivo en los que otros procedimientos no sean aconsejables o estén contraindicados. Disponemos de varios modelos de lentes fáquicas que se han desarrollado a lo largo de su corta existencia dando lugar a diferentes vías de investigación que continúan actualmente abiertas.

a) Lentes fáquicas de cámara anterior e inserción iridiana.

Los pioneros en el implante quirúrgico de estas lentes fueron Worst (Figura 25) y Fechner⁹⁵ en 1.986 que, respaldados por los buenos resultados de las lentes intraoculares en la afaquia, implantan una lentilla bicóncava de soporte iridiano en un ojo fáquico el día 2 de noviembre de ese año. Un año después, Praeger⁹⁶ propone una lente con forma de “araña” de cristal con hápticos de poliamida. Esta lente fue empleada por Momose⁹⁷ en Japón pero no tuvo éxito ni se generalizó.

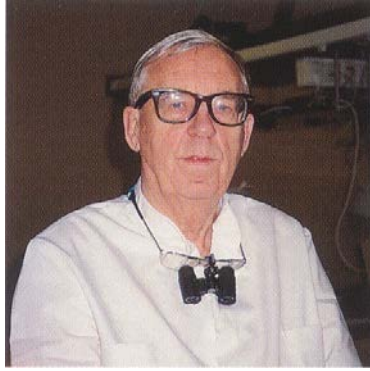


Figura 25. Dr. Jan G.F. Worst.

Ganador del Premio Binkhorst 1.976 por Innovaciones en Oftalmología.

Estas lentes han evolucionado hasta la denominada lente de fijación iridiana tipo Artisan⁹⁸ que, actualmente, se llama Verisyse®. Consiste en una lente monobloque fabricada en Perspex CQ-UV (polimetilmetacrilato con Tinuvin 326) que ofrece una filtración de radiación ultravioleta a 400 nm. Su zona óptica es de 6 mm y su tamaño de 8 mm. El poder dióptrico de la lente se calcula por el laboratorio fabricante mediante la fórmula de Van der Heijde que precisa el componente esférico de la refracción del paciente, la profundidad de cámara anterior y los valores queratométricos. Permite corregir altas ametropías (alta miopía, hipermetropía elevada y astigmatismo). Como requisitos comunes a todas las lentes fáquicas se aconseja un recuento endotelial superior a 2.500 células, una profundidad de cámara anterior igual o superior a 3 mm y la ausencia de patología ocular y enfermedades generales que comprometan o contraindiquen la práctica de cirugía ocular (Figura 26).

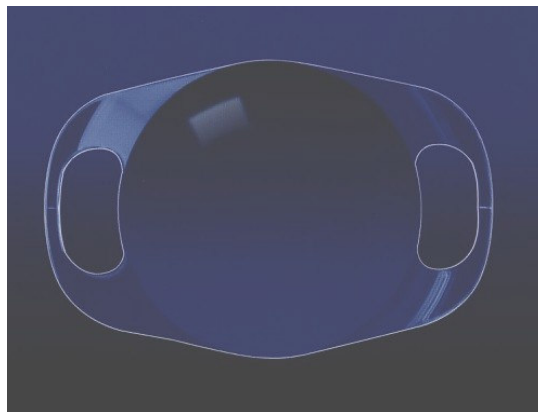


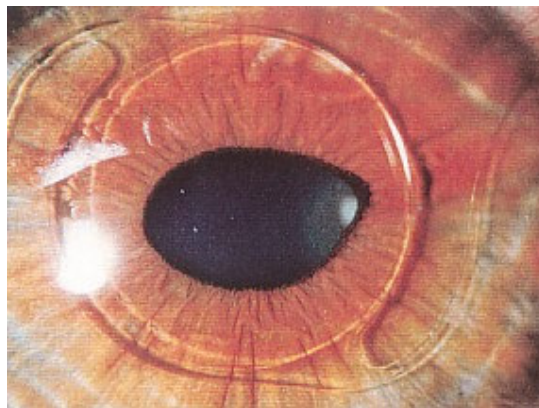
Figura 26. L.I.O. ARTISAN® model 202 (OPHTEC Laboratories).

Las principales complicaciones descritas tras el implante de lentes fásicas de cámara anterior y sujeción iridiana son: inflamación postoperatoria e hipertensión ocular transitoria, iritis, descentramientos de la lente y luxaciones de la lente por rotura del anclaje iridiano. La pérdida de células endoteliales a largo plazo no supone un problema si ha sido la cirugía la causa fundamental de dicha alteración endotelial.

b) *Lentes fásicas de cámara anterior y apoyo angular.*

Numerosos modelos han ido sucediendo a la primitiva lente de Strampelli. Otro impulsor muy importante de esta cirugía es Baikoff ⁹⁹ quién, a finales de los años ochenta, basándose en la lente de afaquia Multiflex de Kelman para cámara anterior modifica sus características y crea una lente de soporte angular que se populariza aunque cambiará su diseño en múltiples ocasiones.

La ventaja de estas lentes es que son fáciles de implantar. Sus inconvenientes han sido los efectos secundarios que pueden producir: alteraciones endoteliales, alteraciones angulares y de la tensión intraocular, iritis y uveítis así como ovalización pupilar (Figura 27).



**Figura 27. Ovalización pupilar tras 2 años de la implantación protésica intraocular.
(Pérez-Santonja, 2.000).**

Los modelos actuales parecen evitar estas complicaciones y podemos dividirlos en “lentes de óptica rígida” como Nuvita ¹⁰⁰, Nuvita MA20, Phakic 6, ZSAL-4 ¹⁰¹ y “lentes de óptica plegable” tipo Vivarte, I-Care y GBR-IOL (marcas registradas) (Figuras 28, 29 y 30).

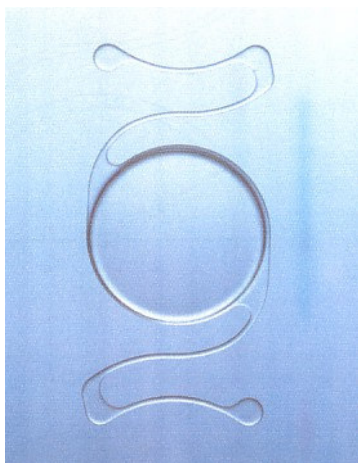


Figura 28. L.I.O. rígida ZSAL-4-Plus® (MORCHER IOL).

Las lentes fáquicas de cámara anterior requieren una mínima profundidad de ésta, estimable en 3 mm, para permitir una distancia mínima de 1.5 mm entre la lente y el endotelio. Con ello parece evitarse el deterioro paulatino del endotelio corneal. Al igual que otras lentes intraoculares fáquicas, pero con mayor motivo dada su proximidad a la córnea debido a su ubicación, requieren un recuento mínimo de 2.500 células endoteliales/mm². El sistema de implantación precisa de una incisión corneal quirúrgica en general más amplia, de 5 a 6 mm, en las lentes rígidas que en las flexibles.

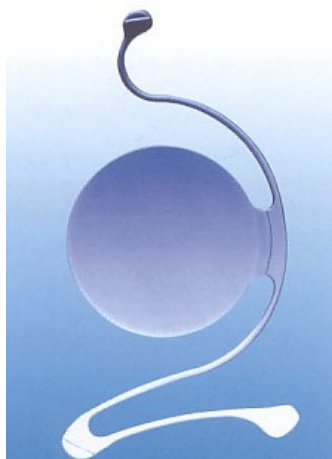


Figura 29. L.I.O. flexible GBR® (IMEX CLINIC).

Las lentes fáquicas de soporte angular han sido empleadas para la corrección de miopía. También se han usado en hipermetropía pero la experiencia es limitada debido a las peculiaridades anatómicas del segmento anterior de los hipermétropes que hacen poco recomendable el empleo de dichas lentes.



Figura 30. L.I.O. plegable Vivarte® (CIBA Vision).

c) Lentes fáquicas de cámara posterior o epicapsulares o epicristalinianas.

Fyodorov¹⁰², en 1.985, diseña e implanta la primera lente precristaliniana y retroiridiana y marca el comienzo de una generación de implantes intraoculares fáquicos que se sitúan cerca del cristalino y lejos del endotelio corneal. El modelo implantado tenía forma de botón de camisa. Hablamos de una lente monobloque de silicona con una pequeña zona óptica cóncava de 3 mm que se ubica en el área pupilar de la cámara anterior y se fija a través de un puente a los hápticos que se alojan en la cámara posterior. Debido a la aparición de halos nocturnos en la visión, deslumbramientos y diplopía monocular se buscaron modificaciones en dicha lente. Así, en 1.990, Fyodorov¹⁰³ comienza a implantar un segundo modelo de lente fáquica de cámara posterior. Su zona óptica era más ancha, de 5.5 a 6 mm, con una zona central abovedada cuya zona óptica efectiva es de 3.5 a 4.5 mm y se engarzaba en un háptico estrecho de forma rectangular. Este diseño es muy parecido a las lentes tipo IOGEL® usadas para la afaquia excepto que la óptica es cóncava en su cara anterior y planocóncava en su superficie posterior.

Un avance más supone la introducción de nuevos componentes en la manufactura de esta clase de lentes intraoculares. La mezcla de tejido colágeno porcino hidrófilo y HEMA sintético da lugar a un copolímero denominado colámero. Esta sustancia es el material con el que se fabrican las lentes fáquicas de cámara posterior I.C.L®, acrónimo anglosajón derivado de Implant Contact Lens (lente de contacto implantable)¹⁰⁴. Se trata de unas lentes fáquicas plegables de cámara posterior fabricadas en colámero al que se le ha incorporado un cromóforo capaz de absorber la radiación ultravioleta (Tabla II). El rango dióptrico de valores abarca de +/-3 hasta +/-20 dioptrías. El tamaño de la lente oscila entre 11 y 13.5 mm en cinco pasos

dependiendo de la profundidad de cámara posterior y del tipo de ojo (miope o hipermetrope). En la actual generación -la cuarta- de este tipo de lentes la óptica es de 5.2 mm y la separación lente-cristalino ha sido aumentada para evitar la formación de catarata por contacto. El cálculo de la potencia dióptrica de la lente es facilitado por el fabricante, si bien puede ser modificado según la experiencia del cirujano; las variables que se aplican son el equivalente esférico de la refracción del enfermo especificando la distancia al ápex corneal, longitud axial, profundidad de la cámara anterior, curvatura y espesor corneal y medidas limbares horizontal y vertical. Cabe destacar la importancia de la extrema precisión en la medida de estos datos para obviar complicaciones. Para evitar bloqueos pupilares, se indica la realización de dos iridotomías periféricas con láser previamente a la intervención quirúrgica. La incisión que exigen estas lentes flexibles es de 4 mm, precisando para su implante un inyector que facilita el fabricante. Las complicaciones postoperatorias más frecuentemente descritas incluyen la opacidad de la cápsula anterior o catarata, episodios de hipertensión ocular por bloqueo pupilar, descentramientos de la lente y síndromes de dispersión pigmentaria. La serie publicada más importante de lentes I.C.L. para hipermetropía es la de Davidorf y Zaldivar ¹⁰⁵.

El último modelo registrado de esta clase de lentes son las lentes fáquicas de cámara posterior P.R.L. (Phakic Refractive Lens) ¹⁰⁶. Son unas nuevas lentes de silicona de alto índice de refracción y gran pureza óptica. De características hidrófobas, se dice que “flotan dentro del globo ocular” (Tabla II). Las ventajas de estas lentes son su buena tolerancia y la ausencia de contacto con el cristalino lo que evita la opacificación capsular anterior del mismo. No obstante, requieren una alta precisión en el cálculo de su tamaño para evitar una distancia exagerada entre lente-cristalino que puede favorecer bloqueos pupilares o, al contrario, un insuficiente tamaño que inducirá descentramientos y excesiva rotación de la lente. El rango dióptrico abarca de -3 a -20 dioptrías en miopía y desde +3 a +15 dioptrías para hipermetropía (Figura 31). La técnica quirúrgica de implantación se asemeja a la de las lentes I.C.L., no resultando difícil, pudiendo realizarse actualmente con inyector a través de un incisión de 3 a 4 mm; previamente habremos practicado dos iridotomías con láser. Las complicaciones postquirúrgicas son similares a las de las lentes I.C.L. aunque se presupone menor incidencia de opacificación cristaliniiana. Las lentes P.R.L. se hallan en fase III de aprobación por la F.D.A. norteamericana.

	Material	Comportamiento	Fijación	Curvatura	Hápticos
Lente I.C.L.	colámero	hidrófila	en sulcus	triple (efecto ballesta)	dentados
Lente P.R.L.	silicona	hidrófoba	flotante	única	redondeados

Tabla II - Principales diferencias entre las lentes fáquicas epicristalinianas actuales.



Figura 31. L.I.O. PRL ® (CIBA Vision). Izquierda: Miópica. Derecha: Hipermetrópica.

3. Lentes intraoculares tóricas.

La cirugía intraocular para la corrección del astigmatismo sólo permite el tratamiento de astigmatismos regulares. La técnica quirúrgica para corregir el astigmatismo depende de la clase de lente intraocular tórica que se vaya a implantar. Existen dos tipos de lentes según se practique o no extracción del cristalino (Tabla III).

La lente STAAR TORIC I.O.L. ® es una prótesis intraocular de silicona, de características hidrofóbicas, que corrige refractivamente esfera y cilindro (de 1 a 3 dioptrías de astigmatismo) (Figura 32). Es una lente pseudoafáquica que requiere la extracción del cristalino mediante facoemulsificación previa a su implantación. Por tanto, debe implantarse en personas mayores de 45-50 años o con enfermedades del cristalino.

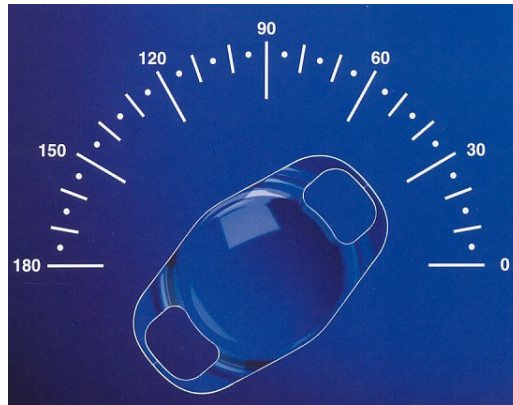


Figura 32. L.I.O. tórica inyectable STAAR TORIC IOL ®.

El segundo tipo son las lentes I.C.L. tóricas. Presentan las mismas características que las lentes I.C.L. para miopía o hipermetropía. Son fáticas, no llevando asociadas actuaciones terapéuticas sobre el cristalino. Sólo corrigen cilindro, hasta 6 dioptrías de astigmatismo. Están indicadas en menores de 45 años.

	Material	Comportamiento	Cristalino	Corrección
STAAR TORIC I.O.L.	silicona	hidrófoba	afática	esfera y cilindro
Lente I.C.L. tórica	colámero	hidrófila	fática	cilindro

Tabla III - Principales diferencias entre las lentes intraoculares tóricas.

IX. QUERATITIS LAMINAR DIFUSA: ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

Dentro de las múltiples complicaciones postquirúrgicas del L.A.S.I.K. ^{107, 108, 109} nuestra investigación se centra en el estudio de las queratitis lamelares ²³⁵. La búsqueda bibliográfica se ha efectuado en el Medline a través de PubMed y TESEO, usando como **palabras clave** *Keratomileusis*, *Laser In Situ*, *Keratitis / diffuse lamellar*, *Refractive errors / surgery* y *Corneal Stroma / injuries*, y en el Índice Médico Español.

A. Concepto.

La primera publicación donde aparece el término **queratitis laminar difusa** es de Smith y Maloney ¹¹⁰, en marzo de 1.998. Otras definiciones coincidentes son las de Harrison ¹¹¹ y Amano ¹¹² quienes describen esta entidad clínica como “la presencia de infiltrados inflamatorios difusos o multifocales en la interfase corneal tras cirugía L.A.S.I.K., de etiología no infecciosa -el cultivo de dichos infiltrados es negativo- que suele acontecer en la primera o segunda semana postquirúrgica”.

B. Epidemiología.

Epidemiológicamente, la **frecuencia de presentación** de esta patología es abigarrada según diversos autores. Para el grupo japonés de Noda-Tsuruya y colaboradores ¹¹³, que estudian 5.708 ojos retrospectivamente sometidos a queratomileusis in situ asistida con láser para analizar factores de riesgo de desarrollo de queratitis laminar difusa, es de 0.81 % (46 de 5.708 ojos). Tomi ¹⁰⁸ publica una incidencia del 4.22 % (6 ojos de 142 estudiados). Analizando 1.632 ojos en la Universidad de California, McLeod y ayudantes ¹¹⁴ concluyen con 126 queratitis laminares difusas lo que porcentualmente significa un 7.72 %. Otro artículo norteamericano, Hoffman y colaboradores ¹¹⁵, muestra una frecuencia de presentación del 4 % (40 ojos de 1.000 cirugías L.A.S.I.K.). El mismo grupo japonés, ahora encabezado por Asano-Kato ¹¹⁶, publica otra serie de 1.928 ojos intervenidos con una incidencia de D.L.K. del 3.52 % (68 ojos), siendo éste un diseño prospectivo. Mark Mulhern ¹¹⁷ edita un estudio en la Universidad de Toronto (Canadá) sobre 1.436 ojos donde aparecen queratitis laminares difusas de tipo esporádico en 13 pacientes (20 ojos) lo que representa un 1.39 %. Wilson y Ambrosio ¹¹⁸ examinan la incidencia de queratitis

laminar difusa esporádica en una serie de 1.352 queratomileusis primarias y 217 retratamientos; de los 1.352 ojos, 12 desarrollaron D.L.K. grado I y 5 grado II, suponiendo un 1.25 % total mientras que de los 217 ojos retratados, 3 presentaron dicha complicación (1.38 %). Johnson y colaboradores ¹¹⁹, Universidad de Harvard, diseñan un estudio retrospectivo sobre 2.711 ojos teniendo un resultado estadístico de un 1.32 % (36 ojos) de queratitis lamelares. Para Alió ¹²⁰, Catedrático de Oftalmología de Alicante -Universidad Miguel Hernández-, la incidencia de queratitis laminar difusa oscilaría entre un caso de cada 30 ojos tratados a uno de cada 400 procedimientos L.A.S.I.K.; así pues, el rango de presentación de esta entidad es variable del 0.25 al 3.33 %. Otro artículo canadiense (Vancouver) firmado por Holland ¹²¹ refiere 52 casos de 983 pacientes operados lo que supone un 5.28 %.

C. Etiología.

La **etiología** de la queratitis laminar difusa es **multifactorial** ^{122, 123}. *Defectos del epitelio corneal* tras la queratomileusis in situ asistida con láser incrementan el riesgo de aparición de queratitis laminar difusa ¹¹⁹, incluso meses después del acto quirúrgico ^{124, 125}. Shah y colaboradores ¹²⁶ afirman que “la presencia de un defecto epitelial postoperatorio aumenta 24 veces el riesgo individual de desarrollo de queratitis laminar difusa”. Jeng ¹²⁷, Asano-Kato ¹²⁸ y Harrison ¹¹¹ describen casos de D.L.K. tras cirugía L.A.S.I.K. asociados a síndromes de erosión corneal recurrente. En la Universidad de Helsinki (Finlandia) Moilanen y sus ayudantes ¹²⁹ estudian “in vivo” la reacción inflamatoria de la entrecara corneal de queratitis laminares postquirúrgicas agudas o tardías en relación a heridas epiteliales corneales bajo microscopia confocal objetivando una activación de los queratocitos y de células inflamatorias. Buhren y Kohnen ¹³⁰ encuentran, también con microscopio confocal, una repoblación estromal corneal de fibroblastos y queratocitos activados en un caso de queratitis laminar difusa originada tras desepitelización corneal al levantar un flap como tratamiento de estrías corneales persistentes post-L.A.S.I.K.. Tal es la asociación entre los defectos del epitelio corneal y la inflamación intralamelar tras queratomileusis in situ que Mulhern y colaboradores ¹¹⁷ concluyen su artículo, en el que de 20 ojos con D.L.K. 8 casos presentan disturbios epiteliales, aseverando que “los pacientes con defectos epiteliales intraoperatorios o los que tienen factores de riesgo de desarrollarlos postquirúrgicamente deben ser monitorizados de manera cuidadosa porque en ellos está incrementado el riesgo de

queratitis laminar difusa”. MacRae ¹³¹ refiere un 23 % de defectos epiteliales en 13 ojos tratados de queratitis de la interfase tras L.A.S.I.K..

Otros factores constatados por varios autores en la génesis de queratitis laminares difusas son los *relacionados con el microqueratomo*. Thammano ¹³² compara la incidencia de queratitis laminar difusa usando dos marcas comerciales de bisturíes, el microqueratomo Moria L.S.K.-One y el Carriazo-Barraquer, siendo de un 1.09 % y un 4.38 % respectivamente, diferencia estadísticamente significativa que se relaciona con las irregularidades del epitelio corneal ocasionadas por el segundo tipo de microqueratomo. Dada y colaboradores ¹³³ afirman que el uso de cuchillas reutilizadas en el microqueratomo Hansatome puede ocasionar queratopatía disciforme central. Para Wallin ¹³⁴ la localización de la bisagra del colgajo corneal tallado en la queratomileusis influye en la posibilidad de desarrollo de complicaciones lamelares, siendo el colgajo “down-up” de bisagra superior el de menor riesgo. El grupo japonés de Noda-Tsuruya ¹¹³ compara el microqueratomo M.K.-2.000 con el Moria L.S.K.-One resultando un porcentaje de queratitis laminar difusa del 1.1 % y 0.6 %, de forma respectiva; otros factores de riesgo que describen son una población endotelial disminuida (2.686.8 +/- 235.3 /mm²) y una hendidura palpebral grande (10.3 +/- 1.9 mm y 18.1 +/- 2.0 mm, respectivamente para cada microqueratomo). Por otro lado, según MacRae ¹³⁵ la presencia de una hemorragia intraoperatoria procedente de la vascularización perilímbica al pasar el microqueratomo puede dar lugar a una queratitis focal de la interfase en el primer día, a pesar de lavar toda la sangre visible inmediatamente.

El uso de diversos *productos químicos* o *agentes farmacológicos* al realizar la queratomileusis in situ asistida con láser predispone la aparición de este síndrome. Holzer y colaboradores ^{136, 137}, cuyo objetivo es investigar fármacos para el tratamiento de esta complicación, inducen experimentalmente queratitis laminar difusa en conejos practicándoles una queratomileusis con posterior inoculación de jabón Palmolive Ultra ® y endotoxinas bacterianas en la entrecara; el 94 % de los ojos no tratados desarrollan D.L.K.. Wilson y Ambrosio ¹¹⁸ relacionan algunos casos de queratitis laminar difusa esporádica con el uso de Betadine ®. En la Universidad de Auckland (Nueva Zelanda) Sachdev y su equipo ¹³⁸ describen una triple complicación post-L.A.S.I.K. causada por una exposición intraoperatoria prolongada a la anestesia tópica; a las 24 horas aparece un gran defecto epitelial central corneal, a los 3 días la queratitis laminar difusa y a las 6

semanas una epitelización de la entrecara en la interfase inferior. El uso abusivo de anestésico tópico provoca una importante toxicidad del epitelio corneal.

Otros factores de riesgo de queratitis laminar difusa son los *atribuibles al propio paciente*. McLeod ¹¹⁴ sugiere la existencia de un factor intrínseco inflamatorio o idiosincrásico al comprobar una incidencia similar de queratitis laminar difusa bilateral no epidémica en personas operadas de L.A.S.I.K. simultáneo versus secuencial. Ambrosio ¹³⁹ describe dos casos de infiltrados catarrales corneales postoperatorios precoces en pacientes con blefaritis y disfunción crónica de las glándulas de Meibomio; uno de ellos sufrió una queratitis laminar difusa grado III bilateral. Macaluso y colaboradores ¹⁴⁰ presentan un caso de queratitis estéril de la interfase asociada a dermatitis alérgica de contacto palpebral, afirmando que dicha asociación indica un mecanismo inmune común. Los mismos autores, en otro trabajo ¹³¹, refieren un 46 % de alergias estacionales severas en pacientes (13 ojos) tratados de queratitis de la interfase tras L.A.S.I.K.. Por otro lado, Boorstein ¹⁴¹ asevera que la atopia es un factor de riesgo específico para el desarrollo de queratitis laminar difusa tras queratomileusis y que el tratamiento prequirúrgico con antihistamínicos orales minimiza la incidencia de dicha complicación en individuos atópicos. Por último, la rosácea ha sido descrita por Yeoh¹²⁴ como denominador común en dos pacientes que presentaron queratitis laminar difusa de comienzo tardío, uno a la sexta y otro a la décima semana tras la cirugía.

Otras causas de queratitis laminar difusa tardía son la transformación de material inerte antiguo de la interfase en estímulo inflamatorio, como postula Probst ¹⁴², o la reacción corneal al traumatismo producido en el lentículo por un cuerpo extraño hasta 6 meses después del acto quirúrgico, según Weisenthal ¹⁴³.

D. Clasificación.

Existen diversos **criterios de clasificación** de las queratitis lamelares difusas.

Por las “características epidemiológicas” éstas se pueden dividir en *esporádicas* ¹¹⁸, cuando tienen un carácter aislado, y *epidémicas* ^{121, 144} si se presentan varios casos en un corto periodo de tiempo en un quirófano determinado con el mismo cirujano o no.

Si tenemos en cuenta la “severidad y localización de la inflamación” (Linebarger¹⁴⁵), la queratitis laminar difusa se clasifica en: *grado I* caracterizado por la existencia de un infiltrado granular blanquecino en la periferia de la interfase, *grado II* cuando el infiltrado granular se extiende hacia el centro del flap afectando el eje visual, *grado III* definido por un aumento en la densidad del infiltrado con cúmulos celulares en el eje visual y mayor claridad en la periferia y *grado IV* consistente en una severa pérdida de tejido estromal con pliegues y pérdida de la transparencia corneal (haze).

Según los “hallazgos bajo microscopia confocal” (Buhren¹⁴⁶) encontramos tres tipos de queratitis laminar: *grado 1* tipificado como una infiltración de células inflamatorias en el estroma anterior y la interfase corneal, *grado 2* que consiste en lo anterior incrementada la densidad del infiltrado y *grado 3* caracterizado por la agregación de granulocitos y la presencia de gran número de células inflamatorias.

Jonson¹¹⁹ propone un “nuevo sistema de clasificación”: habla de D.L.K. tipo I si no está afectado el centro, D.L.K. tipo II cuando la inflamación alcanza el eje visual, tipo A si es una queratitis esporádica y tipo B en el supuesto de que otros pacientes sufran dicha complicación simultáneamente. Así pues, mezclando criterios tenemos: *tipo IA* queratitis que respeta el centro-esporádica, *tipo IB* queratitis que respeta el centro-epidémica, *tipo IIA* queratitis que afecta el centro-esporádica y *tipo IIB* queratitis que afecta el centro-epidémica.

Ateniéndonos a la “cronología”, las queratitis laminares difusas pueden ser *precozes* si se presentan dentro de la primera semana postquirúrgica o *tardías* cuando aparecen semanas o incluso meses después del acto quirúrgico^{112, 124, 125, 143, 147, 148, 149, 150, 151}.

Parolini y colaboradores¹⁵², fuera de cualquier criterio anterior, describen un grado extremo y agresivo de queratitis laminar difusa en 4 ojos de tres pacientes un día después de la cirugía denominándolo *queratitis central necrótica*, con mal resultado anatómico-funcional.

E. Características inmunohistoquímicas.

Múltiples grupos de estudio y autores, en varios artículos, han profundizado en los **aspectos inmunohistoquímicos** de las queratitis laminares difusas con la finalidad de investigar y comprender las características y los mecanismos de infiltración de la interfase corneal en este conjunto sindrómico.

El grupo japonés liderado por Asano-Kato ¹⁵³ realiza un estudio experimental en ojos de conejo instilando 25 microlitros de lipopolisacáridos bacterianos de Salmonella Typhimurium en el lecho estromal corneal tras queratomileusis. Después de la enucleación, practican un estudio histopatológico con hematoxilina-eosina y pruebas inmunohistoquímicas para la detección de citoquinas. En las conclusiones afirman que “las células primordiales presentes en la infiltración corneal tras instilación de lipopolisacáridos son los polimorfonucleares neutrófilos” y que “se detecta una inmunorreactividad de los queratocitos estromales y neutrófilos con la participación de la interleuquina-8 como principal sustancia quimiotáctica”. Sin embargo, Wilson y Ambrosio ¹¹⁸ subrayan la relevancia de la interleuquina-1 producida por el epitelio que estimularía a los queratocitos para segregar citoquinas con capacidad de atracción de células inflamatorias.

El grupo canadiense de Peters ¹⁴⁴ examina los niveles de contaminación bacteriana de todos los reservorios de agua de cinco centros quirúrgicos y realiza un estudio en modelo animal del potencial inflamatorio de las endotoxinas practicando una queratomileusis con el microqueratomo Automated Corneal Shaper (Bausch&Lomb) en 8 ojos de conejo con posterior inoculación de diversas concentraciones de endotoxinas bacterianas. Los resultados objetivan una contaminación significativa de los depósitos de agua, agua destilada, instrumental quirúrgico y esterilizadores en los cinco centros; las bacterias detectadas son Pseudomona Aeruginosa y Flavobacterium. Además, se provoca una inflamación “queratitis laminar difusa-like” de la interfase tras inoculación de endotoxinas en todos los ojos testados. Como conclusión destacan la importancia de las endotoxinas como factor de riesgo epidémico de queratitis laminar difusa. Por otro lado, otros autores canadienses ¹²¹ aislan Burkholderia Pickettii en los reservorios de agua de los aparatos de esterilización.

Como se ha señalado anteriormente, Holzer y colaboradores ^{136, 137} diseñan dos estudios cuyo objetivo es investigar fármacos para el tratamiento de las queratitis lamelares e inducen experimentalmente queratitis laminar difusa en conejos practicándoles una queratomileusis con posterior inoculación de detergente Palmolive Ultra ® y lipopolisacáridos bacterianos de *Pseudomonas Aeruginosa* en la entrecara. El 94% de los ojos no tratados desarrollan D.L.K. lo que refuerza la hipótesis acerca del poder inflamatorio de las endotoxinas bacterianas gram negativas.

F. Microscopia confocal.

La microscopia confocal es otra exploración complementaria que se ha mostrado valiosa para el estudio de los tipos celulares implicados en la inflamación de la entrecara corneal tras cirugía refractiva. Así pues, Moilanen ¹²⁹ estudia la reacción inflamatoria de la interfase corneal de queratitis laminares postquirúrgicas agudas o tardías en relación a defectos epiteliales bajo microscopia confocal “in vivo” objetivando una activación de los queratocitos y de células inflamatorias con extravasación de leucocitos desde las vénulas conjuntivales. Chung y sus ayudantes ¹⁵⁰ analizan con este aparato ambas córneas de un paciente con queratitis laminar tardía bilateral y hallan gran número de queratocitos activados, detritus de tamaño variable y células inflamatorias dispersas bajo el lentículo. Bühren y Kohlen ¹³⁰ encuentran una repoblación estromal corneal de fibroblastos y queratocitos activados en un caso de queratitis laminar difusa originada tras desepitelización corneal al levantar un flap. En otra publicación, estos mismos autores ¹⁵⁴ describen la predominancia de leucocitos mononucleares y granulocitos en el infiltrado de dos casos de queratitis lamelar con una secuencia patogénica distinta. Estos autores tienen otro artículo ¹⁴⁶, ya comentado en el párrafo de la clasificación de las queratitis laminares difusas, en el que especifican las características bajo microscopia confocal de los distintos grados de queratitis. De otra parte, Harrison ¹¹¹ presenta un caso de D.L.K. tres meses después del tratamiento quirúrgico asociado a una erosión corneal espontánea; entre los hallazgos con microscopio confocal realza la presencia de múltiples partículas reflectantes con un abundante infiltrado polimorfonuclear localizado en la interfase. El grupo gallego de españoles ¹⁴⁸ es menos explícito y habla de un caso seguido con microscopio confocal en el cual el infiltrado de células inflamatorias desaparece al resolverse la queratitis laminar concluyendo que estamos ante una respuesta inflamatoria inespecífica.

G. Diagnóstico diferencial.

Según Alió y colaboradores ¹²⁰, dentro del **diagnóstico diferencial** de la queratitis laminar difusa en el periodo postoperatorio de la cirugía refractiva lamelar hay que considerar opacidades de la interfase como queratitis infecciosas, glaucomas inducidos y células epiteliales.

Es muy importante distinguir entre queratitis infecciosas y no infecciosas porque la gravedad y el manejo terapéutico difieren radicalmente. Las referencias bibliográficas acerca de *queratitis infecciosas* son muchas y se pueden esquematizar en función de los agentes microbianos causales.

Los “hongos” se han relacionado en graves casos de opacidades de la entrecara tras queratomileusis in situ asistida con láser excimer. La primera descripción bibliográfica de *Aspergillus Fumigatus* es de Kuo ¹⁵⁵ aunque también se ha visto involucrado dicho hongo en un caso de queratitis infecciosa polimicrobiana ¹⁵⁶ junto a *Staphylococcus coagulasa-negativa*. Jabbarvand ¹⁵⁷ publica una queratitis a los 15 días tras la cirugía, tratada inicialmente como D.L.K., que evolucionó hacia una úlcera corneal con hipopión cuyo cultivo fue positivo para *Mitosporic Fungi -Natrassia Mangiferae* (*Hendersoluna Toruloidea*)- que requirió dos trasplantes corneales para su resolución. Alfonso y colaboradores ¹⁵⁸ presentan cuatro pacientes operados en el mismo quirófano por diferentes cirujanos entre abril y mayo del 2.002 que padecieron graves queratitis fúngicas causadas por *Acremonium Fungus*, hongo endémico de Castilla-León. Muallem ¹⁵⁹ nos muestra un caso de infección corneal bilateral postquirúrgica que etiológicamente corresponde a *Cándida Parapsilosis*. Por otro lado ¹⁶⁰, *Cándida Albicans* ha sido vinculada a tres casos de queratitis infecciosa cuyo debut simuló una queratitis laminar difusa que fueron tratadas médica y exitosamente con antifúngicos. Otro hongo llamado *Fusarium Solani* se ha descrito como único agente causal de queratitis postoperatorias ¹⁶¹ o bien como infección mixta en un caso de queratitis polimicrobiana junto a *Staphylococcus Epidermidis* y *Herpesvirus tipo1* ¹⁶² que originó una perforación corneal tratada mediante queratoplastia penetrante. Kouyoumdjian ¹⁶³ relata un caso que empezó tres semanas después de la realización de una queratectomía fotorrefractiva como una úlcera corneal, identificándose en el cultivo *Scopulariopsis* (*Ascomycota*), siendo necesaria también una queratoplastia. Otras hifas que causan queratitis infecciosas pueden ser transmitidas desde animales de compañía; Tuli y Yoo ¹⁶⁴ publican

un caso de zoonosis ocasionada por *Curvularia* sp que fue transmitida desde una infección fúngica cutánea del gato del paciente operado de L.A.S.I.K.. También por *Curvularia* como agente etiológico hay otra publicación ¹⁶⁵ que describe el primer caso de queratitis fúngica reportado en la bibliografía cuya evolución fue favorable tras terapéutica médica con natamicina 5 % y anfotericina 0.15 %. Sridhar y colaboradores, oftalmólogos de la India, nos hacen partícipes de su experiencia en este tipo de complicación postquirúrgica con dos artículos; en el primero ¹⁶⁶ narran el diagnóstico, evolución y tratamiento de un caso de queratitis fúngica causada por *Aspergillus Flavus* y en el segundo ¹⁶⁷ otro caso originado por el filamento *Scedosporium Apiospermum*. Por último, cabe destacar el artículo de Tripathi ¹⁶⁸ en el que se exponen medidas para la prevención y control de las queratitis fúngicas.

Otros patógenos confirmados en la etiología de queratitis infecciosas post-L.A.S.I.K. son las “bacterias”. Así pues, Gonzalo Muñoz ¹⁶⁹ del Instituto Oftalmológico de Alicante comunica dos casos de infección corneal severa por *Serratia Marcescens* con secuelas graves como agudeza visual disminuida, astigmatismo irregular y pseudoectasia corneal. Cuello y ayudantes ¹⁷⁰, de Argentina, presentan una queratitis infecciosa a los 15 días de la cirugía cuyo cultivo de los infiltrados corneales resultó positivo para *Rhodococcus Globerulus* instaurándose tratamiento tópico con vancomicina; el resultado visual final fue bueno. Como ya se ha comentado en el párrafo anterior, otras bacterias implicadas en queratitis infecciosas son los *Estafilococos* coagulasa-negativa¹⁵⁶, en este caso ocasionando una queratitis postquirúrgica polimicrobiana. Varias son las publicaciones que recogen al *Streptococcus Pneumoniae* como microorganismo causal; en el artículo de Ramírez ¹⁷¹ y en el de Dada ¹⁷² aparecen sendas queratitis infecciosas en la primera semana postoperatoria originadas sólo por el neumococo y en la publicación escrita por Quiros ¹⁷³ la infección es mixta, siendo el otro patógeno el *Staphylococcus Aureus*. También por *Staphylococcus Aureus* tenemos otras referencias bibliográficas. Suresh ¹⁷⁴ reporta un caso de queratitis infecciosa bilateral por dicha bacteria que fue tratada con colirios reforzados de cefazolina, gentamicina y ciprofloxacino. Rudd ¹⁷⁵ presenta una infección corneal a los 12 días de la cirugía causada por un *Staphylococcus Aureus* resistente a la meticilina. Por último, Levartovsky ¹⁷⁶ hace un análisis retrospectivo de tres pacientes que padecieron queratitis infecciosa tras queratomileusis in situ asistida con láser cuyo agente etiológico fue el *Staphylococcus Aureus*, llegando en un caso a tener que practicar un trasplante corneal. Dentro de las infecciones estafilocócicas, Karp y

colaboradores ¹⁷⁷ describen un caso de infiltración sublamelar al mes del acto quirúrgico siendo el cultivo de dicho infiltrado positivo para *Staphylococcus Epidermidis*. Como ya hemos comentado anteriormente, Gupta ¹⁶² muestra un caso de infección polimicrobiana grave por *Fusarium Solani*, *Staphylococcus Epidermidis* y *Herpes Simplex Virus* que originó una perforación corneal tratada mediante queratoplastia penetrante.

Las “micobacterias” también pueden causar opacidades de la interfase corneal postquirúrgicas, lo que nos obliga a diferenciarlas de las queratitis laminares difusas. *Mycobacterium Chelonae* es, sin duda, la micobacteria que aparece reflejada en la bibliografía con mayor frecuencia. El primer caso de queratitis postoperatoria por *Mycobacterium Chelonae* reportado en Europa es del grupo alemán de Kohnen ¹⁷⁸. Chung ¹⁷⁹ describe una queratitis paracentral un mes después del L.A.S.I.K. en una mujer de 36 años con mala respuesta inicial a la terapia médica y cultivos negativos; finalmente se optó por levantar el flap, obtener una muestra del infiltrado y cultivarlo siendo entonces el cultivo positivo para *Mycobacterium Chelonae*. El éxito terapéutico se dio al eliminar el lentículo para favorecer la penetración de los antibióticos quedando una agudeza visual de 0.4. Garg ¹⁸⁰ presenta el caso de una mujer que padeció una queratitis bilateral por esta micobacteria con pobre respuesta al tratamiento basado en colirios de amikacina y cefazolina. Tras el progresivo adelgazamiento corneal hubo que aplicarle adhesivo tisular en el ojo derecho y practicar una queratoplastia penetrante en el ojo adelfo. Verma ¹⁸¹ relata otro caso de queratitis bilateral por *Mycobacterium Chelonae*. Suresh ¹⁸², que también ha publicado queratitis bacterianas postquirúrgicas como hemos visto en el párrafo anterior, nos cuenta ahora un caso de infección corneal por *Mycobacterium Chelonae* secundaria a un L.A.S.I.K. hipermetrópico. Chandra ¹⁸³ muestra una epidemia por dicha micobacteria no tuberculosa en siete ojos de ocho tratados mediante fotoqueratomileusis. Maloney ¹⁸⁴ reporta otra epidemia postquirúrgica por *Mycobacterium Chelonae*. En esta línea, Winthrop y colaboradores ¹⁸⁵ hacen una encuesta por Internet a todos los miembros de la Academia Americana de Oftalmología para averiguar los casos de queratitis por micobacterias acontecidos en EE.UU.; finalmente, recogen 43 casos además de una epidemia por *Mycobacterium Chelonae* en California y concluyen afirmando que “las queratitis infecciosas por micobacterias no tuberculosas asociadas a L.A.S.I.K. son más frecuentes de lo que se pensaba estadística y epidemiológicamente”. A modo de resumen, Freitas y su grupo ¹⁸⁶ describen las características clínicas, microbiológicas, terapéuticas y evolutivas de 10 pacientes

sometidos a cirugía lamelar que sufrieron infección corneal postquirúrgica por distintas subespecies de *Mycobacterium Chelonae*. Este tipo de patología corneal infecciosa se puede presentar como ‘queratopatía cristalina’ en la que la opacidad del estroma tiene un aspecto cristalino recordando a un copo de nieve sin infiltrado celular u otros signos de inflamación ocular, según Yatziv¹⁸⁷ y Alvarenga¹⁸⁸; por tanto, la conclusión es que “la presencia de queratopatía cristalina en pacientes sometidos a L.A.S.I.K. debe ser considerada como un indicador de queratitis micobacteriana”. El absceso corneal es otra forma posible de presentación de las infecciones postoperatorias por *Mycobacterium Chelonae*, sin duda más grave, quedando demostrado por el caso que expone Giaconi¹⁸⁹. Sin embargo, Daines y ayudantes¹⁹⁰ afirman que un rápido diagnóstico y tratamiento de las queratitis micobacterianas son factibles, lo que mejora el pronóstico final. El grupo del Bascom Palmer Eye Institute de Miami¹⁹¹ hace un compendio de cinco casos y concluye diciendo que “la mejor terapia antibiótica es la combinación de claritromicina y amikacina fortificadas” y que “los corticosteroides empeoran y prolongan la evolución de la enfermedad”.

Otras micobacterias han sido reportadas en relación a queratitis de la interfase de naturaleza infecciosa. *Mycobacterium Fortuitum*¹⁹² es responsable de una queratitis unilateral post-L.A.S.I.K. en la India que requirió tratamiento con queratectomía fototerapéutica y antibióticos tópicos (amikacina y ciprofloxacino). Los coreanos Seo y Lee¹⁹³ presentan un caso de queratitis infecciosa producido por *Mycobacterium Fortuitum*; igualmente hacen en su artículo Gelender y colaboradores¹⁹⁴. Por otro lado, un tercer tipo de micobacteria no tuberculosa denominada *Mycobacterium Szulgai* ha sido vinculada con esta complicación postquirúrgica. Se han descrito dos epidemias por dicho bacilo^{195, 196} habiéndose producido la contaminación intraoperatoria de los pacientes al conservar las soluciones salinas de irrigación en hielo, lo que pone de manifiesto la importancia de seguir meticulosamente los protocolos quirúrgicos en las máximas condiciones de esterilidad.

En el último escalón, en cuanto a frecuencia se refiere, cabe destacar la conexión existente entre los “virus” y las infecciones corneales posteriores a la queratomileusis in situ asistida con láser. Existen dos publicaciones del mismo autor^{197, 198} que describen dos casos de queratoconjuntivitis aguda hemorrágica por Enterovirus tras L.A.S.I.K., en los cuales no se afectaron el lentículo ni la entrecara. Como ya se ha comentado anteriormente en dos ocasiones, Gupta¹⁶² relata una infección mixta en un caso de queratitis polimicrobiana secundaria a *Fusarium Solani*, *Staphylococcus Epidermidis* y

Herpesvirus tipo 1 que se complicó con una perforación corneal tratada mediante queratoplastia. Con más frecuencia, en relación a los virus, lo que se produce es la reactivación de una infección previa después del láser como provoca Dhaliwal¹⁹⁹ experimentalmente en conejos. Perry²⁰⁰, al contrario, presenta un caso real de una mujer de 69 años que fue tratada con L.A.S.I.K. después de una queratoplastia penetrante realizada por una queratitis herpética; a los diez días se produjo un adelgazamiento corneal progresivo que acabó perforándose y necesitando una segunda queratoplastia en frío para su resolución. Por tanto, “la queratitis por Herpes Simplex Virus es una contraindicación absoluta para la realización de la fotoqueratomileusis”. Otras descripciones bibliográficas muestran la recidiva del infiltrado numular subepitelial típico de las queratoconjuntivitis por Adenovirus a las 24 horas del acto quirúrgico²⁰¹ o tres meses después²⁰².

Dentro del diagnóstico diferencial de las inflamaciones de la interfase corneal, cuyo máximo exponente es la queratitis laminar difusa, han sido referidos en la bibliografía los *glaucomas inducidos*. Nordlund y colaboradores²⁰³ describen un cuadro inflamatorio de la entrecara que recuerda a la D.L.K. pero comienza más tarde en el periodo postoperatorio, asociado a un incremento de la P.I.O. que se exagera con el tratamiento esteroideo. La inflamación lamelar sólo se resuelve cuando la presión se controla médicamente. Belin²⁰⁴ recopila cuatro casos de queratitis estromal post-L.A.S.I.K. que se presentan fuera de la primera semana postquirúrgica sin antecedente traumático; en todos los casos no hay respuesta a la terapia con altas dosis de corticoides tópicos y la opacidad de la interfase disminuye al bajar dramáticamente la P.I.O.. Dicho autor acuña el acrónimo anglosajón de P.I.S.K. “Pressure Induced Interlamellar Stromal Keratitis” para denominar a este síndrome. Sin embargo, la tonometría por aplanación es normal en este conjunto sindrómico ya que se produce una exudación de humor acuoso desde el endotelio que se acumula en la interfase corneal, según Hamilton²⁰⁵. El tratamiento hipotensor propuesto por Parek²⁰⁶ son los inhibidores de la anhidrasa carbónica, en concreto la acetazolamida.

Otro tipo de opacidades de la interfase secundarias a la fotoqueratomileusis son las *células epiteliales* o *epitelización de la entrecara*. Esto ocurre cuando se introducen nidos de células epiteliales en el lecho estromal durante el acto quirúrgico. Su tratamiento consiste en quitar los cúmulos celulares para lo que se utiliza la

desepitelización con alcohol previo levantamiento del flap. Anteriormente hemos comentado un caso descrito por Sachdev¹³⁸.

H. Tratamiento.

Las citas bibliográficas acerca del **tratamiento** de la queratitis laminar difusa hacen referencia a las terapias médica -vía tópica y sistémica-, física -láser- y quirúrgica.

Al corresponder dicha entidad nosológica a una ‘reacción tóxico-inflamatoria inespecífica de la interfase corneal’ son de utilidad diversos tipos de medicamentos antiinflamatorios. Los corticoides son los fármacos con mayor poder antiinflamatorio. Así queda reflejado en los artículos de Amano y colaboradores^{112, 147} quienes postulan un tratamiento tópico corticoideo intensivo. Harrison¹¹¹ coincide y recomienda el uso de acetato de prednisolona al 1% precozmente. Buhren¹⁵⁴ afirma que “bajo tratamiento esteroideo tópico la inflamación se reduce, objetivándose una disminución del infiltrado corneal que puede monitorizarse mediante microscopia confocal”. Holzer y colaboradores¹³⁶ inducen experimentalmente queratitis laminar difusa en conejos practicándoles una queratomileusis con posterior inoculación de jabón Palmolive Ultra® y endotoxinas bacterianas en la entrecara con el objetivo de investigar fármacos para el tratamiento de esta complicación y concluyen aseverando que la terapéutica postoperatoria profiláctica con corticosteroides muestra una reducción estadística de D.L.K. en este modelo experimental animal. Otros fármacos con carácter antiinflamatorio son los llamados A.I.N.E.s, molecularmente sin el anillo ciclopentanoperhidrofenanteno. Holzer y su grupo de investigación¹³⁷, con otro estudio experimental en conejos de planteamiento similar al anterior, demuestran que el colirio de ketorolaco trometamol puede ofrecer un efecto antiinflamatorio adicional a los corticoides por vía tópica en el tratamiento de la queratitis laminar postquirúrgica. También se ha publicado el uso de inmunosupresores con finalidad coadyuvante a los corticosteroides en el tratamiento de esta entidad clínica. Chung¹⁵⁰ presenta un caso de queratitis lamelar tardía que fue tratada con acetato de prednisolona al 1% y ciclosporina A al 0.5% por vía tópica.

McRae¹³¹ describe los resultados del tratamiento de 13 queratitis de la interfase postquirúrgicas usando corticoides vía oral; a éstos asocia corticosteroides tópicos. Afirma que “una terapia corta e intensiva con corticoides orales es efectiva en el

tratamiento de D.L.K.s grado II o superiores cuando se combinan con corticoides tópicos administrados horariamente”. En la misma línea, Hoffman ¹¹⁵ postula que “el tratamiento de queratitis laminares severas con altas dosis de corticosteroides orales y tópicos produce excelentes resultados sin necesidad de levantar el flap corneal y lavar la entrecara”. Asano-Kato ¹²⁸ relata un caso de queratitis laminar difusa con erosión corneal recurrente 7 meses después del L.A.S.I.K.; la re-epitelización se completó en varios días pero persistió una inflamación remanente hasta que fueron administrados corticoides sistémicos. Macaluso ¹⁴⁰ presenta un caso de queratitis asociada a dermatitis de contacto palpebral que también necesitó corticoides por vía oral para la resolución de ambos procesos inflamatorios.

En cuanto al tratamiento láser, Leu y Hersh ²⁰⁷ piensan que la queratectomía fototerapéutica con láser excimer (P.T.K.) puede ser usada con éxito en el tratamiento de queratitis laminares difusas refractarias al protocolo terapéutico habitual. En un caso de D.L.K., estos autores practicaron una ablación mediante P.T.K. de las dos superficies de la entrecara, flap y lecho corneal, con la finalidad de eliminar los detritus e infiltrados corneales inflamatorios. El resultado favorable confirma que dicha opción terapéutica es una alternativa eficaz a los tratamientos convencionales. En otro artículo ya comentado, Fogla y ayudantes ¹⁹² describen la resolución de una queratitis infecciosa por *Mycobacterium Fortuitum* tras L.A.S.I.K. que requirió tratamiento con queratectomía fototerapéutica y soporte antibiótico tópico.

Por último, el tratamiento quirúrgico de las queratitis lamelares se fundamenta en actuar localmente a nivel del problema, es decir, coartar la inflamación actuando en la interfase corneal. Dicha intervención consiste en levantar el colgajo corneal ya adherido y epitelizado en sus bordes tras la fotoqueratomileusis, eliminación mecánica de los infiltrados inflamatorios localizados en la entrecara, irrigación abundante con solución enriquecida con corticoides fortificados del lecho estromal corneal e interfase a modo de lavado y reposición final del colgajo corneal, según Alió y colaboradores ¹²⁰. Estos autores indican el tratamiento quirúrgico en queratitis laminares difusas de grado III y IV.

I. Prevención.

En el capítulo de la **prevención** o **profilaxis** de las queratitis laminares difusas tras queratomileusis asistida con láser son varios los factores a tener en cuenta.

Levinger²⁰⁸ diseña un estudio para ver la diferencia de presentación de D.L.K. según se laven con alcohol o no las cuchillas del microqueratomo previamente a la queratomileusis. Se practicó la cirugía L.A.S.I.K. a 24 pacientes (48 ojos) en la misma sesión quirúrgica por el mismo cirujano. Las 24 cuchillas habían sido clasificadas en dos grupos y distribuidas aleatoriamente. En el primer grupo, se lavaron 12 cuchillas con alcohol al 100% y se enjuagaron con B.S.S. antes de ser montadas en el microqueratomo Hansatome; en el grupo control, las 12 cuchillas fueron lavadas sólo con B.S.S.. 7 ojos de cuatro pacientes del grupo control presentaron queratitis laminar grados I-II, lo que supone una incidencia del 29%. En el grupo del alcohol no hubo ningún caso de D.L.K.. En resumen, “lavar las cuchillas con alcohol absoluto antes de practicar la queratomileusis reduce la presentación de queratitis laminar difusa”. En relación también a las cuchillas, Dada¹³³ recomienda “no reutilizar cuchillas así como limpiar meticulosamente el microqueratomo antes de practicar el corte corneal” ya que presenta un caso de queratopatía disciforme central originado por el uso de cuchillas reutilizadas en el microqueratomo Hansatome. Ahee y colaboradores²⁰⁹ demuestran que el uso intraoperatorio de Refresh Plus ® (metilcelulosa) disminuye la frecuencia de defectos epiteliales tras queratomileusis. Como ya hemos documentado, los defectos epiteliales son un factor de riesgo importante para el desarrollo de queratitis lamelares postquirúrgicas.

Otros artículos hacen hincapié en otros aspectos. Chao¹²³ afirma con énfasis que para la prevención conviene reducir los factores de contaminación intraoperatorios y tratar las infecciones oculares y de los anexos perioculares preexistentes. Asimismo, Boorstein¹⁴¹ asevera que los individuos atópicos se beneficiarían de tratamiento antialérgico previo a la cirugía con el fin de minimizar la incidencia de queratitis laminar y la potencial pérdida de agudeza visual. Por último, Holland y colaboradores¹²¹ destacan el uso de biofilm controles en los reservorios de los esterilizadores para evitar el cúmulo de endotoxinas bacterianas y el riesgo posterior de epidemias de queratitis laminares difusas.

C) MATERIAL Y METODOS.

I. PLANTEAMIENTO METODOLOGICO.

A. Hipótesis de trabajo.

La *queratomileusis in situ asistida con láser* no está exenta de riesgos y complicaciones. Ocasionalmente tras cirugía corneal se puede producir una reacción inflamatoria generalizada de la entrecara de apariencia no infecciosa ^{110, 111, 112} denominada **Queratitis Laminar Difusa**. Nuestra *hipótesis de trabajo* está basada en que el análisis de la casuística de procedimientos quirúrgicos L.A.S.I.K. practicados en una Clínica de Microcirugía Ocular (Instituto Oftalmológico Grimaldi, Tarragona) durante un periodo de tiempo suficiente (desde marzo del año 2.000 a noviembre del 2.001) nos permitirá encontrar dicha complicación postquirúrgica. Esto nos brindará un substrato óptimo, adecuado y fiable para realizar un estudio epidemiológico, estadístico y biomédico.

B. Objetivos del estudio.

El *objetivo principal* de nuestro estudio es estimar la incidencia de la queratitis laminar difusa en pacientes con defectos refractivos que son sometidos a cirugía querato-refractiva en el Instituto Oftalmológico Grimaldi de Tarragona.

Los *objetivos secundarios* son:

- Señalar las manifestaciones clínicas más relevantes, así como definir el perfil de los pacientes que presentan esta complicación.
- Describir la epidemiología y distribución de la queratitis laminar difusa por grados y tipos.
- Investigar la posible asociación entre las variables preoperatorias de los pacientes y la aparición de la queratitis difusa laminar.
- Aproximación y comprensión morfológicas de dicha complicación postquirúrgica ocular.

C. Tipo de estudio.

Se trata de un *estudio longitudinal de incidencia*.

II. POBLACION A ESTUDIAR.

A. Características.

La *población de estudio* son los pacientes con errores refractivos que son intervenidos mediante cirugía querato-refractiva en el Instituto Oftalmológico Grimaldi de Tarragona.

B. Criterios de inclusión.

El *criterio de inclusión* fue haber sido intervenido con cirugía refractiva para la corrección de cualquier tipo de ametropía en el Instituto Oftalmológico Grimaldi de Tarragona.

C. Criterios de exclusión.

No autorización al seguimiento clínico tras la intervención quirúrgica.

III. MUESTRA, MUESTREO Y MARCO DEL ESTUDIO.

A. Tamaño de la muestra.

Para el cálculo del tamaño muestral se estimó una incidencia esperada del 4% con una precisión del 5%, y un error α de 0.05. Esto nos concedió un *tamaño muestral* mínimo de 369 sujetos (ojos).

B. Características de la muestra.

Se incluyeron los pacientes afectos de ametropías que eran operados en la Clínica Grimaldi de Tarragona mediante cirugía refractiva.

Los pacientes que fueron intervenidos habían sido estudiados, valorados e informados en la primera visita al centro sobre su motivo de consulta, la graduación habitual, las expectativas que tenían acerca de la intervención quirúrgica, las características de la cirugía L.A.S.I.K. y de sus posibles riesgos y complicaciones. Asimismo, se les practicó una exploración entóptica exhaustiva. Obligatoria, firmaron un consentimiento informado específico (Anexo 1) elaborado por la Sociedad Española de Cirugía Ocular Implanto-Refractiva (S.E.C.O.I.R.). Así para poder ser operados, como recomienda Pallikaris ⁸⁰, los candidatos debían ser mayores de edad (edad >18años), siendo su ametropía de las siguientes características:

- Miopía de hasta 14 dioptrías
- Astigmatismo miópico de hasta 6 dioptrías
- Hipermetropía de hasta 10 dioptrías
- Astigmatismo hipermetrópico de hasta 5 dioptrías
- Miopía combinada con astigmatismo e hipermetropía combinada con astigmatismo.

Se desestima la intervención quirúrgica a los pacientes que presentan alguna de las siguientes condiciones:

- ✚ Personales
 - Expectativas no realistas de la cirugía refractiva
 - Colaboración insuficiente
 - Trastornos psiquiátricos psicóticos

✚ Corneales

- Queratopatías: distrofias, degeneraciones y queratitis crónicas
- Queratocono, queratoglobo y degeneración marginal pelúcida
- Distrofias de la membrana basal
- Córneas curvas: radio de curvatura $< 7,3$
- Córneas planas: radio de curvatura $> 8,5$
- Paquimetría < 450 micras
- Astigmatismos irregulares

✚ Oculares

- Catarata incipiente
- Miopía evolutiva
- Alteraciones del estado sensoriomotor
- Patologías retinianas
- Blefarospasmo
- Pupilas grandes o corectopia
- Glaucoma no controlado
- Uveítis activa

✚ Sistémicas

- Embarazo
- Síndrome de Sjögren
- Diabetes sacarina con mal control metabólico
- Tratamiento sistémico actual con corticoides

La técnica quirúrgica “queratomileusis in situ asistida con láser” (L.A.S.I.K.) se realiza bajo anestesia tópica (Colircusí Anestésico Doble ®: 1 mg de tetracaína clorhidrato y 4 mg de oxibuprocaina clorhidrato/ ml) utilizando el microqueratomo HANSATOME ® (Figura 33) y el láser excimer TECHNOLAS 217® de Bausch&lomb (Figura 34). Los pasos quirúrgicos²³⁴ son:

1. Prueba de calibración / fluencia del láser o “fluence test”
2. Preparación del campo quirúrgico: aislamiento de párpados y pestañas con SteriDrape; colocación del blefarostato de Lieberman

3. Desinfección de los fórnicos conjuntivales y superficie ocular con povidona yodada
4. Marcado corneal con violeta de genciana
5. Queratomileusis: colocación del anillo de succión, instilación de lágrima artificial y realización del corte lamelar (colgajo vertical con bisagra superior o “down-up”)
6. Alineamiento del sistema de rastreo ocular / seguimiento pupilar o “eye-tracker”
7. Levantamiento del “flap” y secado del lecho estromal con hemosteta
8. Ablación láser
9. Lavado meticuloso del estroma con solución salina balanceada (B.S.S.) y reposición del colgajo
10. Planchado vertical del “flap”, desde la bisagra al lado opuesto
11. Secado del menisco corneal con hemosteta comprobando una correcta aposición del colgajo.



Figura 33. Microqueratomo Hansatome ZCH (Bausch&Lomb, 2.000).

Se trabaja con dos cajas de instrumental quirúrgico y así, de forma alternativa, mientras se utiliza una, se esteriliza la otra en autoclave (STATIM 2000S ® de Medical Mix).

Una vez intervenidos se realizan controles postquirúrgicos a las 24 horas, 48 horas, 7º día, 2 semanas, 4 semanas, 3 y 6 meses y a petición del enfermo en cualquier momento. Se prescribe tratamiento tópico con colirio de trobramicina y dexametasona en combinación (Colirio Tobradex ®) cada 6 horas durante una semana así como lágrimas artificiales, de carmelosa sódica (Viscofresh 0.5% ®), cada 3 horas la primera semana, y ulteriormente cada 6 horas hasta los 6 meses de la intervención.

El diagnóstico de queratitis laminar difusa se realiza mediante la observación clínica de un “infiltrado blanco, granular con aspecto de arena o polvo difuso en la entrecara corneal por lámpara de hendidura con cultivo negativo” ^{110, 111, 112}. Una vez diagnosticado, según el estadio de la inflamación, se aplica tratamiento específico. Los controles se intensifican de forma diaria.



Figura 34. Technolas 217 Excimer-Laser-System (Bausch&Lomb, 1.999).

C. Tipo de muestreo.

Se realizó un *muestreo no probabilístico consecutivo* durante los meses de marzo del año 2.000 a noviembre del 2.001.

D. Marco del estudio.

El estudio se ha realizado en condiciones reales de práctica clínica; con ello se pretende medir la efectividad clínica propugnada tanto por la escuela de Medicina Basada en la Evidencia²¹⁰ como por la Epidemiología Clínica²¹¹.

La labor de campo fue realizada por un médico, especialista en oftalmología, trabajador habitual de la Clínica Oftalmológica Grimaldi de Tarragona.

Los pacientes que rechazaron el estudio fueron sustituidos por muestreo consecutivo con otros pacientes hasta completar la muestra asignada.

E. Organización y coordinación del estudio.

La coordinación, organización y seguimiento del estudio fue llevada a cabo por el Director y por el doctorando del presente trabajo. Este equipo veló por la revisión crítica de los conocimientos actuales sobre el tema, pertinencia, viabilidad y aspecto ético de la investigación planteada. Con ello, se delimitó la hipótesis conceptual (la valoración de la incidencia de la queratitis laminar difusa en pacientes intervenidos con cirugía refractiva) y se pudo realizar el contraste de hipótesis a través de valorar si la incidencia de dicha patología es similar o distinta a la de otras poblaciones estudiadas. También, en este grupo de trabajo, se consensuaron tanto el objetivo principal a la hora de su delimitación en el criterio de evaluación, factor de estudio y población diana, como los objetivos secundarios que pudiera plantear esta investigación y que, de encontrar relaciones significativas, justificaría otras investigaciones con otras hipótesis de trabajo y otros tamaños muestrales.

Los recursos técnicos y económicos necesarios para la realización del estudio fueron suministrados por el doctorando.

IV. VARIABLES DEL ESTUDIO.

Desglosando el objetivo principal, el criterio de evaluación es determinar la incidencia de la queratitis laminar difusa (factor de estudio) -medida a través de los criterios clínicos de Smith y Maloney¹¹⁰- en una población de enfermos amétropes que son intervenidos mediante cirugía querato-refractiva en la Instituto Oftalmológico Grimaldi de Tarragona (población diana). Una vez seleccionados los pacientes, se recogen de su historia clínica -formato informático *programa OFTALMO-DSM*- los datos clínicos estructurados a través de un formulario diseñado para ello (Anexo 2).

Las *variables* recogidas fueron:

- EDAD: Variable cuantitativa medida en años.
- SEXO. Variable cualitativa dicotómica: Varón / Mujer.
- ANTECEDENTES DE ENFERMEDADES MEDICAS: Variable cualitativa dicotómica: Si / No. (miopía, hipermetropía, astigmatismo, anisometropía, estrabismo, ambliopía, alergias, migrañas, síndromes depresivos, atopia, tratamiento farmacológico habitual, etc.). Posteriormente recodificada como variable cuantitativa denominada comorbilidad total y comorbilidad ocular.
- TIPO DE OJO. Variable cualitativa nominal con cuatro categorías: derecho dominante, derecho no dominante, izquierdo dominante e izquierdo no dominante.
- ANEXOS PALPEBRALES. Variable cualitativa categorizada como normal¹² o patológica (malposiciones palpebrales, hendiduras palpebrales estrechas, órbitas hundidas, irregularidades en el borde libre del párpado y/o conjuntiva tarsal).
- CALIDAD DE LA LAGRIMA. Variable cualitativa clasificada como normal (predominio del componente acuoso) o grasa (predominio del componente sebáceo con abundantes cúmulos lipídicos y de secreciones meibomianas)²¹².

- FRAGILIDAD EPITELIAL. Variable cualitativa categorizada como normal o patológica (alteración en la integridad y/o resistencia del epitelio corneal) ⁴⁸.
- FONDO DE OJO. Variable cualitativa categorizada como normal o degeneración retiniana.
- LENTES DE CONTACTO. Variable cualitativa con tres categorías: lentes blandas hidrofílicas, lentes rígidas permeables al gas o no portadores de lentes de contacto.
- AGUDEZA VISUAL SIN CORRECCION. Variable cuantitativa medida en escala decimal mediante los optotipos de Snellen ²²¹.
- AGUDEZA VISUAL CON CORRECCION HABITUAL. Variable cuantitativa medida en escala decimal mediante los optotipos de Snellen ²²¹.
- DIAMETRO PUPILAR MESOPICO. Variable cuantitativa medida en milímetros con iluminación de mediana intensidad.
- DIAMETRO PUPILAR ESCOTOPICO. Variable cuantitativa medida en milímetros en condiciones de adaptación a la oscuridad.
- DIAMETRO DE IRIS. Variable cuantitativa medida en milímetros.
- AUTO-REFRACTOMETRO. Variable cuantitativa medida en dioptrías esféricas (miopía o hipermetropía) y cilíndricas (astigmatismo).
- AUTO-REFRACTOMETRO EJE ASTIGMATISMO. Variable cuantitativa medida en grados (0 - 180°).
- REFRACCION SUBJETIVA. Variable cuantitativa medida en dioptrías esféricas (miopía o hipermetropía) y cilíndricas (astigmatismo) ^{74,75}.
- REFRACCION SUBJETIVA EJE ASTIGMATISMO. Variable cuantitativa medida en grados (0 - 180°) ^{74,75}.
- QUERATOMETRIA K₁. Variable cuantitativa que representa el meridiano corneal más plano medido en grados (K₁ eje) y en dioptrías (K₁ potencia) mediante el topógrafo corneal ORBSCAN ® (Anexo 3).
- QUERATOMETRIA K₂. Variable cuantitativa que representa el meridiano corneal más curvo medido en grados (K₂ eje) y en dioptrías (K₂ potencia) mediante el topógrafo corneal ORBSCAN ® (Anexo 3).

- PAQUIMETRIA. Variable cuantitativa medida en micras mediante el paquímetro ultrasónico PACHYMETER SONOMED model 200P ®.
- TIEMPO DE ROTURA DE PELICULA LAGRIMAL. Variable cuantitativa medida en segundos.
- PRESION INTRAOCULAR. Variable cuantitativa medida en milímetros de mercurio mediante el tonómetro de aplanación de Goldmann²²².
- AUTO-REFRACTOMETRO BAJO CICLOPLEJICO. Variable cuantitativa medida en dioptrías esféricas (miopía o hipermetropía) y cilíndricas (astigmatismo) previa instilación de colirio de ciclopentolato (1 gota / 15 minutos, 4 veces).
- AUTO-REFRACTOMETRO EJE ASTIGMATISMO BAJO CICLOPLEJICO. Variable cuantitativa medida en grados (0 - 180°) previa instilación de colirio de ciclopentolato (1 gota / 15 minutos, 4 veces).
- REFRACCION SUBJETIVA CICLOPLEJICA. Variable cuantitativa medida en dioptrías esféricas (miopía o hipermetropía) y cilíndricas (astigmatismo) previa instilación de colirio de ciclopentolato (1 gota / 15 minutos, 4 veces).
- REFRACCION SUBJETIVA EJE ASTIGMATISMO CICLOPLEJICA. Variable cuantitativa medida en grados (0 - 180°) previa instilación de colirio de ciclopentolato (1 gota / 15 minutos, 4 veces).
- FECHA INTERVENCION QUIRURGICA. Variable cualitativa categorizada en los doce meses del año.
- FECHA INTERVENCION QUIRURGICA POR ESTACIONES. Variable cualitativa clasificada en las cuatro estaciones del año (invierno, primavera, verano y otoño).
- TECNICA QUIRURGICA. Variable cualitativa con tres categorías: Láser in situ queratomileusis⁸⁰, Retratamiento láser in situ keratomileusis y Keratectomía foto-refractiva⁵⁷.
- QUERATITIS LAMINAR DIFUSA: Variable cualitativa dicotómica: Si / No.

- GRADO DE QUERATITIS LAMINAR DIFUSA. Variable cualitativa nominal: grado I, II, III, IV, según Linebarger ¹⁴⁵.
- TIPO DE QUERATITIS LAMINAR DIFUSA. Variable cualitativa nominal de dos categorías: esporádica ¹¹⁸ (presentación de un caso en una sesión quirúrgica) y epidémica ^{121, 144} (presentación de más de un caso en la misma sesión quirúrgica).
- DIA DE DIAGNOSTICO DE LA QUERATITIS LAMINAR DIFUSA. Variable cualitativa expresada en siete categorías que representan los días de la primera semana postquirúrgica y posteriormente recodificada como tres categorías: 1º día, del 2º al 4º día y del 5º al 7º día.
- CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES CON QUERATITIS LAMINAR DIFUSA. Variable cualitativa dicotómica (Si / No) que recoge las siguientes posibilidades: Ausencia de manifestaciones clínicas, fotofobia, visión borrosa, hiperemia ocular, dolor ocular, ulcera postquirúrgica e infiltrado corneal periférico ¹¹⁹.

V. EVALUACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS Y TRATAMIENTO DE LA BIBLIOGRAFIA.

La codificación e informatización final de los datos se ejecutó a nivel centralizado. Se usó el programa SPSS v 11.0 así como el programa EPIINFO para el cálculo del tamaño muestral.

Se fijó la significación estadística en $p < 0.05$; se calcularon los límites de confianza al 95%. Los test estadísticos (chi-cuadrado de Pearson, T de Student) han sido los admitidos para realizar el análisis bivariante y, por otra parte, la regresión logística para eliminar factores confusores.

La búsqueda bibliográfica se efectuó en Medline, a través de PubMed y TESEO, y en el Índice Médico Español; la información obtenida fue manejada a través del programa de referencias bibliográficas Procite v. 5.

Los descriptores “Mesh” usados en las búsquedas bibliográficas fueron:

- ✚ **Keratomileusis, Laser In Situ.** A surgical procedure to correct MYOPIA by CORNEAL STROMA subtraction. It involves the use of a microkeratome to make a lamellar dissection of the CORNEA creating a flap with intact CORNEAL EPITHELIUM. After the flap is lifted, the underlying midstroma is reshaped with an excimer laser and the flap is returned to its original position. Year introduced: 2.000.
- ✚ **Keratitis / diffuse lamellar.** Inflammation of the cornea.
- ✚ **Refractive errors / surgery.** Deviations from the average or standard indices of refraction of the eye through its dioptric or refractive apparatus.
- ✚ **Corneal Stroma / injuries:** The lamellated connective tissue constituting the thickest layer of the cornea between the Bowman and Descemet membranes. Year introduced: 1.991(1.983).

D) RESULTADOS.

I. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.

La muestra final fue de 488 ojos, 244 (50%) derechos y 244 (50%) izquierdos, que corresponden a 219 pacientes (Tabla IV). Se perdieron 3 enfermos por problemas administrativos en la gestión de la documentación clínica y 2 pacientes rechazaron participar en el estudio. Todos los participantes otorgaron su consentimiento verbal para el uso de los datos confidenciales de la historia clínica.

Tabla IV. Distribución del número de ojos aportados por paciente al estudio.

Nº de ojos	Nº pacientes	Total de ojos incluidos
1	3	3
2	178	356
3	24	72
4	13	52
5	1	5
Total	219 pacientes	488 ojos

A. Edad y sexo.

La edad media de la población estudiada fue de 37.47 años con una desviación típica de 11.35 años (rango 18 - 76) (Tabla V - Figura 35). Por sexos 324 (66.4%) casos eran varones siendo su edad media 37.90 años y 164 (33.6%) mujeres cuya edad media fue de 36.60 años (Tabla VI).

Tabla V. Estadísticos para la edad (años).

N válida	488
Media	37.47
Mediana	37
Desviación típica	11.35
Mínimo	18
Máximo	76

N = muestra

Tabla VI. Estadísticos para el sexo y la edad (años).

	N (%)	Media	Desv. Tip.	Mínimo	Máximo
Varón	324 (66.4)	37.90	11.68	18	76
Mujer	164 (33.6)	36.60	10.67	21	64

N = muestra

Desv. Tip. = desviación típica

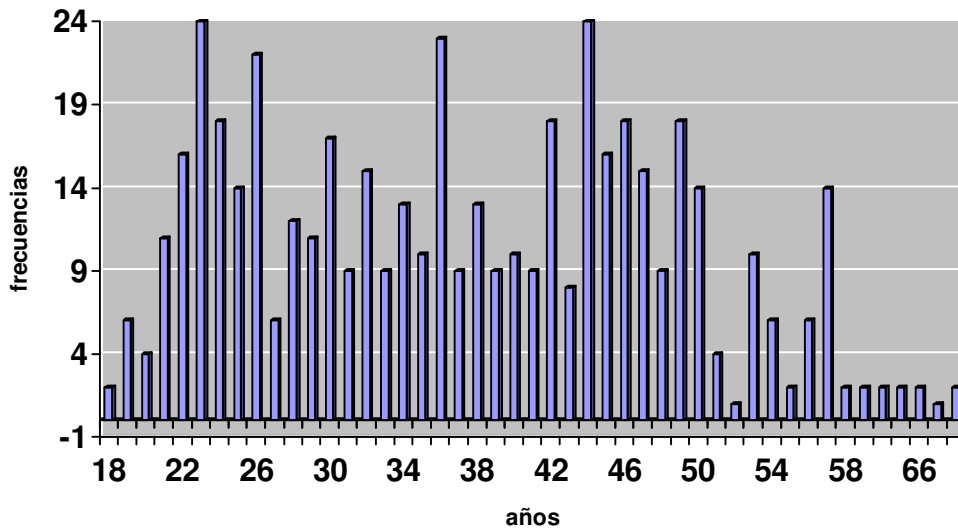


Figura 35. Histograma de frecuencias por edad.

B. Antecedentes personales.

Se recogió la frecuencia de enfermedades presentes en los pacientes. El número total de enfermedades medias fue de 0.73 con una desviación típica de 0.89 (rango 0- 4). 248 (50.8%) casos no presentaban comorbilidad asociada, 149 (30.5%) una enfermedad asociada, 71 (14.5%) dos patologías concomitantes, 15 (3.1%) tres patologías y solamente 4 (1%) presentaron cuatro enfermedades asociadas (Tabla VII).

Tabla VII. Estadísticos de comorbilidad recodificada por categorías.

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Comorbilidad total			
Sin comorbilidad	248	50.8	50.8
1 enf. asociada	149	30.5	81.4
2 enf. asociada	71	14.5	95.9
3 enf. asociada	15	3.1	99.0
4 enf. asociada	4	1	100
total	488	100	
Comorbilidad ocular			
Sin comorbilidad	335	68.6	68.6
1 enf. asociada	120	24.6	93.2
2 enf. asociada	29	5.9	99.2
3 enf. asociada	3	0.6	99.8
4 enf. asociada	1	0.2	100
total	488	100	
Otras comorbilidades			
Sin comorbilidad	353	72.3	72.3
1 enf. asociada	111	22.7	95.1
2 enf. asociada	20	4.1	99.2
3 enf. asociada	2	0.4	99.6
4 enf. asociada	2	0.4	100
total	488	100	

enf.= enfermedad/es

Respecto a la frecuencia de los defectos refractivos oculares analizados, las ametropías, el más prevalente fue el astigmatismo (435 ojos) -representó el 89.1% de la población muestral- seguido de la miopía (298 ojos / 61.1%). El 37.3% de los ojos presentaban hipermetropía (182 casos). 62 ojos (12.7%) eran anisométricos con aniseiconía clínica. Se definió anisometropía como la existencia de una diferencia entre el poder dióptrico de un ojo y su adelfo superior a tres dioptrías. El 9.2% de la muestra era ambliope (45 ojos).

Presentaron trastornos de superficie ocular 52 ojos (10.7%) en forma de intolerancia al porte de lentes de contacto ^{230, 231} y 36 ojos (7.4%) como conjuntivitis crónica o perenne, entendiéndose por ésta la existencia de hiperemia conjuntival leve con escasa reacción tisular papilar o folicular sin necesidad de tratamiento. El resto de las enfermedades oculares recogidas quedan reflejadas en la tabla VIII.

Tabla VIII. Estadísticos de comorbilidad ocular.

Enfermedades	Frecuencia	Porcentaje válido
Astigmatismo	435	89.1
Miopía	298	61.1
Hipermetropía	182	37.3
Anisometropía	62	12.7
Intolerancia lentes de contacto	52	10.7
Ambliopía	45	9.2
Conjuntivitis crónica	36	7.4
Estrabismo	16	3.3
Nistagmus optocinético	6	1.2
Glaucoma controlado	6	1.2
Pseudofaquia quirúrgica	3	0.6
Uveítis inactiva	3	0.6

En relación a las enfermedades generales crónicas, el 72.3% de la población muestral no presentaba comorbilidad sistémica (Tabla VII). Las patologías más frecuentes fueron las alergias medicamentosas (7.2%) seguidas de las alergias primaverales (6.4%). A continuación destacaron los factores de riesgo cardiovascular (7.4%) correspondiendo el 3.9% a la hipercolesterolemia y el 3.5% a la hipertensión arterial. Los síndromes depresivos supusieron el 4.7%. El resto de enfermedades sistémicas se detallan en la tabla IX; los tratamientos farmacológicos más frecuentes en la tabla X.

Tabla IX. Estadísticos de otras comorbilidades no oculares.

Enfermedades	Frecuencia	Porcentaje válido
Alergias medicamentosas	35	7.2
Alergia primaveral	31	6.4
Depresión	23	4.7
Dislipemia	19	3.9
Hipertensión arterial	17	3.5
Migraña	15	3.1
Atopia	11	2.3
Diabetes mellitus	2	0.4

Tabla X. Estadísticos del tratamiento farmacológico habitual.

Fármaco	Frecuencia	Porcentaje válido
A.I.N.E.s	10	2.0
Antiácidos	7	1.4
Colirios antiglaucomatosos	6	1.2
Anticonceptivos orales	4	0.8

A.I.N.E.s = Antiinflamatorios no esteroideos

C. Variables oculares preoperatorias.

Las características de los parámetros oculares estudiados y analizados previamente a la realización de la cirugía refractiva se resumen en las tablas XI y XII.

Teniendo en cuenta el criterio de lateralidad en la población muestral, 128 ojos (26.22%) eran derechos directores, 99 ojos (20.28%) izquierdos directores, 104 ojos (21.31%) derechos no dominantes y 132 izquierdos no directores representando el grupo más frecuente con un 27.04%; se desconoce la dominancia en 25 casos (5.12%).

Se valoraron diversos aspectos de la entidad anatómico-funcional constituida por la superficie ocular. 452 anexos palpebrales (92.60%) eran normales; 36 párpados (7.40%) fueron considerados patológicos incluyendo malposiciones palpebrales, hendiduras palpebrales estrechas, órbitas hundidas e irregularidades en el borde libre del párpado y/o conjuntiva tarsal. La calidad lagrimal se clasificó en normal, si existía predominio del componente acuoso, y grasa definiéndose ésta como la lágrima con predominio del componente sebáceo con abundantes cúmulos lipídicos y de secreciones meibomianas en su superficie. La lágrima fue catalogada normal en 374 ojos (76.60%) y grasa en 112 casos (23%); se perdieron sólo 2 casos (0.4%) (Tabla XI). La cantidad de lágrima se cuantificó mediante el Tiempo de Ruptura Lagrimal, que mide la estabilidad de la película lagrimal en segundos, resultando en nuestra muestra una media de 10.59 +/- 3.64 segundos (Tabla XII). Por último, la integridad y resistencia del epitelio corneal se halló dentro de la normalidad en 475 ojos (97.30%).

El estudio del fondo de ojo, mediante oftalmoscopia indirecta con lámpara de hendidura y lente de Goldmann de tres espejos, puso de manifiesto la ausencia de hallazgos patológicos de la extrema y media periferias retinianas en 345 ojos (70.70%); 139 ojos (28.50%) presentaban degeneraciones retinianas periféricas. No se analizó la

susceptibilidad de las lesiones a recibir laserterapia retiniana profiláctica con láser de argón. Tampoco se estudiaron otros aspectos funduscópicos del polo posterior como lateroversión papilar, conus de Scarpa, coroidosis miópica o manchas de Fuchs.

En cuanto al porte de lentes de contacto o estudio de contactología clínica se objetivó que el 66.40% de los casos no eran usuarios habituales de lentes de contacto frente al 33.60% de portadores, de los cuales el 26.80% utilizaban lentes de contacto blandas hidrofílicas y el 6.80% restante lentes rígidas permeables al gas (Tabla XI).

Tabla XI. Estadísticos de las variables cualitativas preoperatorias.

Variable	Frecuencia	Porcentaje válido
Tipo de Ojo		
Derecho dominante	128	26.22
Izquierdo dominante	99	20.28
Derecho no dominante	104	21.31
Izquierdo no dominante	132	27.04
Perdidos	25	5.12
Párpados		
Normales	452	92.60
Patológicos	36	7.40
Calidad de la lágrima		
Normal	374	76.60
Grasa	112	23.00
Perdidos	2	0.40
Fragilidad epitelial		
Normal	475	97.30
Patológica	11	2.30
Perdidos	2	0.40
Fondo de Ojo		
Normal	345	70.70
Degeneración retiniana	139	28.50
Perdidos	4	0.80
Lentes de contacto		
Blandas	131	26.80
R.P.G.	33	6.80
No usuario	324	66.40

R.P.G. = lentes de contacto rígidas permeables al gas

Las características de las variables oculares cuantitativas preoperatorias vienen detalladas en la tabla XII. La agudeza visual no corregida media resultó de 0.18 mientras que la agudeza visual con corrección media fue de 0.90 siendo la desviación típica, en ambos casos, de 0.20. La pupilometría o coreometría cuantificó el diámetro pupilar mesópico medio en 3.16 +/- 0.36 y la media del escotópico en 4.90 +/- 0.73 milímetros. El diámetro total de iris -considerado según la distancia blanco-blanco-refleja una media de 11.35 +/- 0.84 (rango 9.50 - 13.00), también en milímetros.

El estudio refractivo mediante auto-refractómetro objetivó un astigmatismo medio de 1.42 +/- 1.13 dioptrías cilíndricas negativas con un eje medio de 89.37 +/- 56.83 grados (rango 1 - 180), una miopía media de 4.51 +/- 2.97 dioptrías esféricas negativas y una hipermetropía media de 3.75 +/- 2.29 dioptrías esféricas positivas; el tamaño muestral de cada ametropía analizada se expresa en la tabla XII. Paralelamente se recogieron los mismos datos refractivos mediante refracción subjetiva resultando el astigmatismo medio de 1.32 +/- 1.02 dioptrías cilíndricas con un eje medio de 95.97 +/- 56.99 grados (rango 5 - 180), la miopía media de 4.35 +/- 2.81 dioptrías negativas esféricas y una hipermetropía media de 3.46 +/- 2.22 dioptrías esféricas positivas; el tamaño muestral también fue distinto para cada defecto refractivo (Tabla XII).

La topografía corneal aporta información vital acerca de la curvatura corneal en los distintos meridianos; se recogieron datos de 487 ojos. La queratometría menos curva media fue de 42.67 +/- 2.10 dioptrías y su meridiano medio 85.67 +/- 66.86 grados. A su vez, la potencia dióptrica media de la queratometría más curva resultó de 43.92 +/- 2.14 y el meridiano medio 88.10 +/- 38.36 grados (rangos 0 -180). La paquimetría, cálculo del espesor corneal en micras, nos permitió registrar una media de 543.64 con una desviación típica de 48.48; el mínimo grosor hallado fue de 330 micras, que correspondía a un ojo ya operado pendiente de retratamiento, y el máximo de 661 micras propio de una córnea virgen.

El estudio de las propiedades refractivas, en condiciones midriáticas bajo ciclopentolato, mediante auto-refractómetro expresa un astigmatismo medio de 1.40 +/- 1.11 dioptrías cilíndricas negativas (rango 0.25 - 7.75) con un eje medio de 93.68 +/- 56.97 grados, una miopía media de 4.31 +/- 2.85 dioptrías esféricas negativas (rango 0.25 - 13.50) y una hipermetropía media de 4.31 +/- 2.47 dioptrías esféricas positivas (rango 0.25 - 11.00); el tamaño muestral de cada error refractivo analizado difiere y se especifica en la tabla XII. Al mismo tiempo se recogieron los datos refractivos mediante

refracción subjetiva ciclopléjica resultando el astigmatismo medio de 1.34 +/- 1.04 dioptrías cilíndricas (rango 0.25 - 5.25) con un eje medio de 97.16 +/- 57.40 grados (rango 5 - 180), la miopía media de 4.27 +/- 2.81 dioptrías negativas esféricas (rango 0.25 - 13.75) y una hipermetropía media de 4.16 +/- 2.36 dioptrías esféricas positivas (rango 0.25 - 10.00) (Tabla XII).

Tabla XII. Estadísticos de las variables cuantitativas preoperatorias.

Variable	N	Media	Desv. Tip.	Mínimo	Máximo
AVsc (escala decimal)	486	0.18	0.20	0.0	1.0
AVcc (escala decimal)	488	0.90	0.20	0.1	1.2
Diámetro pupilar mesópico(mm)	486	3.16	0.36	2.50	5.00
Diámetro pupilar escotópico(mm)	486	4.90	0.73	3.50	7.00
Diámetro de iris (mm)	486	11.35	0.84	9.50	13.00
AR eje astigmatismo (grados)	473	89.37	56.83	1	180
AR astigmatismo (dioptrías)	473	1.42	1.13	0.25	7.75
AR miopía (dioptrías)	300	4.51	2.97	0.25	14.50
AR hipermetropía (dioptrías)	184	3.75	2.29	0.25	10.50
RS eje astigmatismo (grados)	426	95.97	56.99	5	180
RS astigmatismo (dioptrías)	426	1.32	1.02	0.25	5.00
RS miopía (dioptrías)	299	4.35	2.81	0.25	13.50
RS hipermetropía (dioptrías)	182	3.46	2.22	0.25	9.50
K ₁ eje (grados)	487	85.67	66.86	0	180
K ₁ potencia (dioptrías)	487	42.67	2.10	33.30	50.10
K ₂ eje (grados)	487	88.10	38.36	0	180
K ₂ potencia (dioptrías)	487	43.92	2.14	33.60	51.80
Paquimetría (micras)	487	543.64	48.48	330	661
T.R.L. (segundos)	427	10.59	3.64	2	24
Presión intraocular (mmHg)	437	14.23	2.43	8	22
ARc eje astigmatismo (grados)	421	93.68	56.97	1	180
ARc astigmatismo (dioptrías)	421	1.40	1.11	0.25	7.75
ARc miopía (dioptrías)	286	4.31	2.85	0.25	13.50
ARc hipermetropía (dioptrías)	168	4.31	2.47	0.25	11.00
RSc eje astigmatismo (grados)	405	97.16	57.40	5	180
RSc astigmatismo (dioptrías)	405	1.34	1.04	0.25	5.25
RSc miopía (dioptrías)	293	4.27	2.81	0.25	13.75
RSc hipermetropía (dioptrías)	171	4.16	2.36	0.25	10.00

N = muestra

Desv. Tip. = desviación típica

AVsc = agudeza visual sin corrección

AVcc = agudeza visual con corrección

AR = auto-refractómetro

RS = refracción subjetiva

K₁ = queratometría más plana

K₂ = queratometría más curva

T.R.L. = tiempo de ruptura lagrimal

ARc = auto-refractómetro bajo ciclopléjico

RSc = refracción subjetiva ciclopléjica

mm = milímetros

mmHg = milímetros de mercurio

D. Intervención quirúrgica.

Se intervinieron quirúrgicamente mediante Cirugía Refractiva, según arte médico, los 488 ojos de la muestra en sesiones quirúrgicas organizadas a demanda por los pacientes. Todas las operaciones se realizaron por el mismo cirujano en miércoles por la tarde. De forma previa se había completado el estudio preoperatorio y seguido estrictamente los criterios expuestos en el apartado de Material y Métodos.

La distribución de intervenciones por meses está gráficamente detallada en la figura 36. Marzo representa el mes en el que más operaciones se practicaron (80 ojos, porcentaje válido 16.4%); opuestamente, Diciembre el mes en el que menos cirugías se realizaron (15 ojos, porcentaje válido 3.1%). Por estaciones, las intervenciones quirúrgicas se distribuyen de la siguiente manera: invierno 119 intervenciones quirúrgicas (24.4%), primavera 156 (32%), verano 100 (20.5%) y otoño 113 (23.1%) (Figura 37).

La técnica quirúrgica realizada mayoritariamente fue la queratomileusis in situ asistida con láser (L.A.S.I.K.) usada en el 88.5% de los casos (432 ojos). Los retratamientos representaron el 11.3% del total, habiéndose intervenido 55 ojos mediante Re.L.A.S.I.K.. En un solo caso se practicó una técnica de superficie, la queratectomía foto-refractiva (P.R.K.), pues hubo dificultades intraoperatorias en la obtención del colgajo corneal al no conseguir la succión necesaria mediante vacío previa a la queratomileusis y se optó por esta alternativa quirúrgica (Tabla XIII).

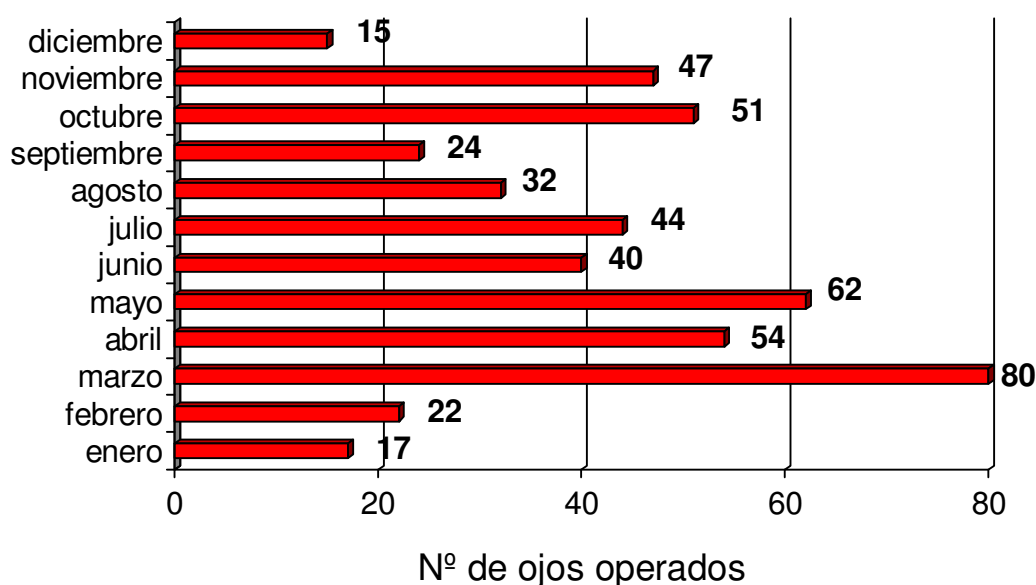


Figura 36. Frecuencias de intervenciones quirúrgicas por meses.

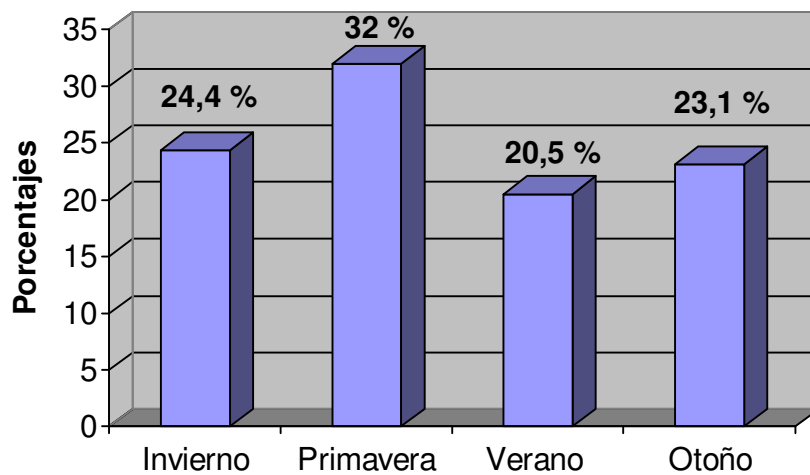


Figura 37. Porcentajes de intervenciones quirúrgicas por estaciones.

Tabla XIII. Técnica quirúrgica.

Técnica	Frecuencia	Porcentaje válido
L.A.S.I.K.	432	88.5
Re.L.A.S.I.K.	55	11.3
P.R.K.	1	0.2
Total	488	100.0

L.A.S.I.K. = Láser in situ keratomileusis

Re.L.A.S.I.K. = Re-tratamiento láser in situ keratomileusis

P.R.K. = Keratectomía foto-refractiva

II. INCIDENCIA DE LA QUERATITIS LAMINAR DIFUSA.

La incidencia de la queratitis laminar difusa en nuestra muestra fue del 9.8% con un intervalo de confianza al 95% de 7.16 - 12.43 (Tabla XIV).

Tabla XIV. Incidencia de Queratitis Laminar Difusa.

	Frecuencia	Porcentaje válido	Intervalo de confianza (95%)
D.L.K.			
SI	48	9.8	7.16 - 12.43
NO	440	90.2	87.53 - 92.86
Total	488	100	

D.L.K. = Queratitis laminar difusa

Clasificando las queratitis laminares difusas según grados, la frecuencia de queratitis laminar grado I y grado II fue del 50% y 25% (24 y 12 ojos) respectivamente, mientras que la queratitis laminar difusa grado III representó el 16.7% (8 ojos) y la queratitis grado IV el 8.3% (4 ojos). Si catalogamos las queratitis en función de su presentación, bien aislada en un programa quirúrgico -esporádica- o cuando acontece más de un caso en la misma sesión quirúrgica -epidémica-, la frecuencia de queratitis laminares difusas esporádicas fue del 41.7% (20 ojos) y de queratitis epidémicas del 58.3% (28 ojos) (Tabla XV, Figuras 38 y 39).

Tabla XV. Queratitis Laminar Difusa por grados y tipo.

	Frecuencia	Porcentaje válido	Intervalo de confianza (95%)
D.L.K. grados			
Grado I	24	4.9	2.98 - 6.81
Grado II	12	2.5	1.11 - 3.88
Grado III	8	1.6	0.48 - 2.71
Grado IV	4	0.8	0.01 - 1.58
Sin D.L.K.	440	90.2	87.57 - 92.83
Total	488	100	
D.L.K. tipo			
Esporádica	20	4.1	2.35 - 5.85
Epidémica	28	5.7	3.64 - 7.75
Sin D.L.K.	440	90.2	87.57 - 92.83
Total	488	100	

D.L.K. = Queratitis laminar difusa

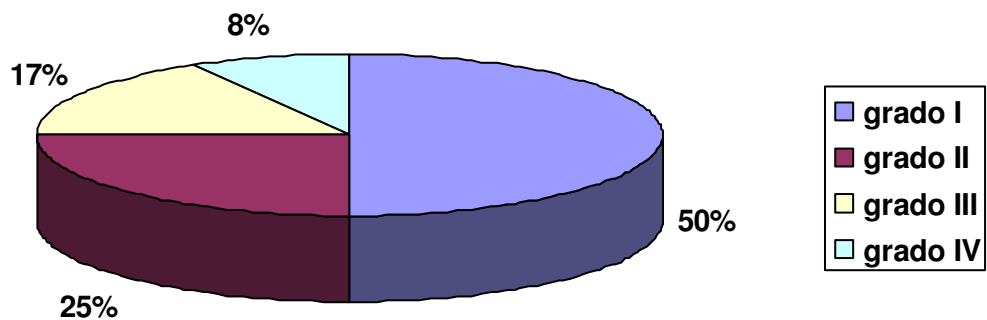


Figura 38. Distribución de Queratitis Laminar Difusa por grados.

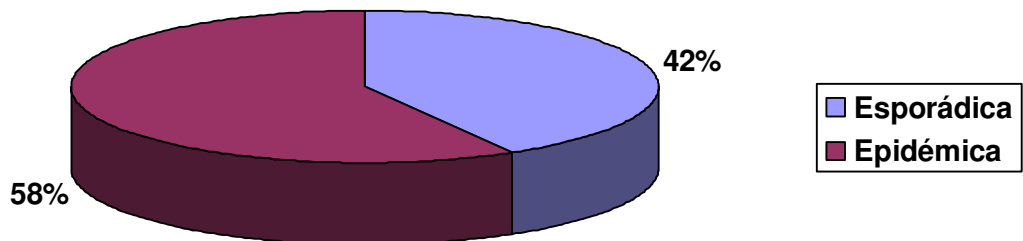


Figura 39. Distribución de Queratitis Laminar Difusa por presentación.

Según el día de debut de la queratitis laminar difusa en la semana inmediata a la intervención quirúrgica, 31 ojos presentaron dicha complicación el primer día postquirúrgico (64.60%), 4 ojos el segundo (8.30%), 1 ojo el tercero (2.10%), 2 casos los días 4º, 5º y 6º lo que supone un porcentaje válido del 4.20%, respectivamente, y 6 ojos el último día (12.50%) (Tabla XVI y Figura 40).

Sucedieron de forma asintomática el 54.2% de los casos. Los principales síntomas y signos, así como sus frecuencias y porcentajes, vienen especificados en la tabla XVI.

Tabla XVI. Características de la Queratitis Laminar Difusa.

	Frecuencia	Porcentaje válido
Día de diagnóstico		
1° día	31	64.58
Del 2 al 4° día	7	14.58
Del 5° al 7 ° día	10	20.83
Características clínicas		
Asintomático	26	54.2
Fotofobia	17	35.4
Visión borrosa	15	31.3
Hiperemia	12	25
Dolor ocular	1	2.1
Ulcera postquirúrgica	3	6.3
Infiltrado periférico	31	64.6

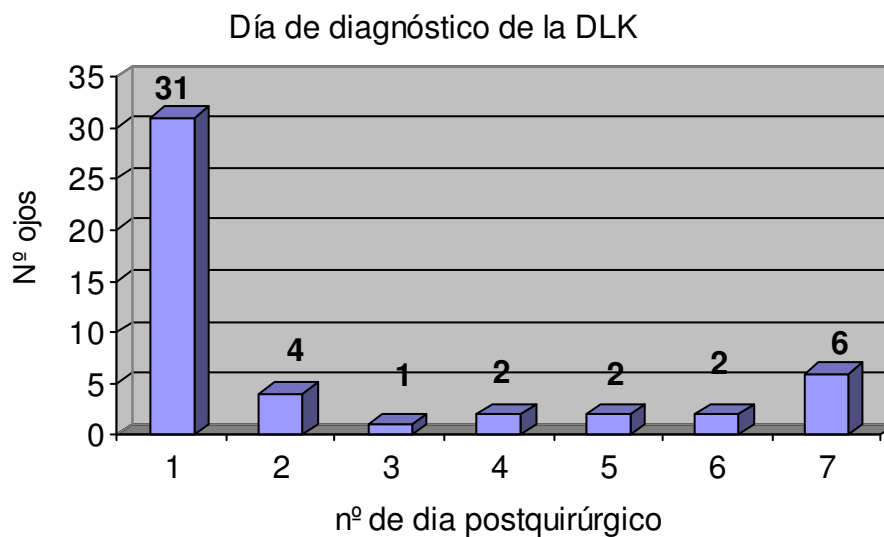


Figura 40. Día de comienzo de la Queratitis Laminar Difusa.

III. ANALISIS BIVARIANTE DE LA QUERATITIS LAMINAR DIFUSA.

Para el análisis bivalente de la queratitis laminar difusa se utilizó el test Chi-cuadrado de Pearson, para las variables cualitativas, y el test T de Student para las variables cuantitativas (ver tablas XVII y siguientes).

Encontramos asociación estadística significativa ($p < 0.05$) con las siguientes variables:

➤ Variables cualitativas

- ✚ Comorbilidad total ($p = 0.001$)
- ✚ Miopía ($p = 0.003$)
- ✚ Hipermetropía ($p = 0.002$)
- ✚ Intolerancia a lentes de contacto ($p = 0.007$)
- ✚ Atopia ($p = 0.002$)
- ✚ Fecha de intervención quirúrgica en meses ($p = 0.001$)
- ✚ Fecha de intervención quirúrgica por estaciones ($p = 0.000$)

➤ Variables cuantitativas

- ✚ Edad ($p = 0.012$)
- ✚ Diámetro pupilar mesópico ($p = 0.016$)
- ✚ Auto-refractómetro en hipermetropía ($p = 0.009$)
- ✚ Refracción subjetiva en hipermetropía ($p = 0.013$)
- ✚ Presión intraocular ($p = 0.014$)
- ✚ Auto-refractómetro bajo ciclopléjico en hipermetropía ($p = 0.001$)
- ✚ Refracción subjetiva ciclopléjica en hipermetropía ($p = 0.002$)

Tabla XVII. Análisis bivariante de la D.L.K. con el sexo y la comorbilidad recodificada como variable cualitativa.

	D.L.K.		Total	Chi-cuadrado de Pearson (p)
	Si (%)	No (%)		
Sexo				0.221
Varón	29 (9)	295 (91)	324	
Mujer	19 (11.6)	145 (88.4)	164	
Comorbilidad total				0.001
Sin comorbilidad	13 (5.2)	235 (94.8)	248	
1 enf. asociada	26 (17.4)	123 (82.6)	149	
2 enf. asociada	9 (12.7)	62 (87.3)	71	
3 enf. asociada	0	15 (100)	15	
4 enf. asociada	0	5 (100)	5	
Comorbilidad ocular				0.791
Sin comorbilidad	30 (9)	305 (91)	335	
1 enf. asociada	15(12.5)	105 (87.5)	120	
2 enf. asociada	3 (10.3)	26 (89.7)	29	
3 enf. asociada	0	3 (100)	3	
4 enf. asociada	0	1 (100)	1	
Otras comorbilidades				0.182
Sin comorbilidad	28 (7.9)	325 (92.1)	353	
1 enf. asociada	17 (15.3)	94 (84.7)	111	
2 enf. asociada	3 (15)	17 (85)	20	
3 enf. asociada	0	2 (100)	2	
4 enf. asociada	0	2 (100)	2	

enf.= enfermedad/es

D.L.K. = Queratitis laminar difusa

Tabla XVIII. Análisis bivariante de D.L.K. y comorbilidad ocular.

	D.L.K.			Chi-cuadrado de Pearson (p)
	Si (%)	No (%)	Total	
Astigmatismo				0.083
Si	46 (10.6)	389 (89.4)	435	
No	2 (3.8)	51 (96.2)	53	
Miopía				0.003
Si	20 (6.7)	278 (93.3)	298	
No	28 (14.7)	162 (85.3)	190	
Hipermetropía				0.002
Si	28 (15.4)	154 (84.6)	182	
No	20 (6.5)	286 (93.5)	306	
Anisometropía				0.253
Si	8 (12.9)	54 (87.1)	62	
No	40 (9.4)	386 (90.6)	426	
Intolerancia L.C.				0.007
Si	37 (8.5)	399 (91.5)	436	
No	11 (21.2)	41 (78.8)	52	
Ambliopía				0.461
Si	5 (11.1)	40 (88.9)	45	
No	43 (9.7)	400 (90.3)	443	
Conjuntivitis crónica				0.482
Si	4 (11.1)	32 (88.9)	36	
No	44 (9.7)	408 (90.3)	452	
Estrabismo				0.737
Si	2 (12.5)	14 (87.5)	16	
No	44 (9.6)	415 (90.4)	459	
Nistagmus				0.535
Si	0	6 (100)	6	
No	48 (10)	434 (90)	482	
Glaucoma				0.456
Si	0	6 (100)	6	
No	48 (10.1)	426 (89.9)	474	
Catarata				0.642
Si	0	3 (100)	3	
No	48 (10)	432 (90)	480	
Uveítis				0.732
Si	0	3 (100)	3	
No	48 (9.9)	437 (90.1)	485	

D.L.K. = Queratitis Laminar Difusa

Intolerancia L.C. = Intolerancia lentes de contacto

Tabla XIX. Análisis bivariante de D.L.K. con otras comorbilidades no oculares y tratamiento farmacológico habitual.

	D.L.K.		Total	Chi-cuadrado de Pearson (p)
	Si (%)	No (%)		
Alergias medicamentosas				0.459
Si	4 (11.4)	31 (88.6)	35	
No	44 (9.7)	409 (90.3)	453	
Alergia primaveral				0.178
Si	5 (16.1)	26 (83.9)	31	
No	43 (9.4)	414 (90.6)	457	
Depresión				0.399
Si	3 (13)	20 (87)	23	
No	45 (9.7)	420 (90.3)	465	
Dislipemia				0.575
Si	2 (10.5)	17 (89.5)	19	
No	46 (9.8)	423 (90.2)	469	
Hipertensión arterial				0.512
Si	2 (11.8)	15 (88.2)	17	
No	46 (9.8)	425 (90.2)	471	
Migraña				0.444
Si	2 (13.3)	13 (86.7)	15	
No	46 (9.7)	427 (90.3)	473	
Atopia				0.002
Si	5 (45.5)	6 (54.5)	11	
No	43 (9)	434 (91)	477	
Diabetes Mellitus				0.813
Si	0	2 (100)	2	
No	48 (9.9)	438 (90.1)	486	
A.I.N.E.s				0.257
Si	2 (20)	8 (80)	10	
No	46 (9.6)	432 (90.4)	478	
Antiácidos				0.482
Si	0	7 (100)	7	
No	48 (10)	433 (90)	481	
Colirios antiglaucomatosos				0.456
Si	0	6 (100)	6	
No	48 (10.1)	426 (89.9)	474	
Anticonceptivos orales				0.660
Si	0	4 (100)	4	
No	48 (9.9)	436 (90.1)	484	

D.L.K. = Queratitis Laminar Difusa

A.I.N.E.s = Antiinflamatorios no esteroideos

Tabla XX. Análisis bivariante de la D.L.K. con las variables cualitativas preoperatorias.

	D.L.K.		Total	Chi-cuadrado de Pearson (p)
	Si (%)	No (%)		
Tipo de Ojo				0.324
Derecho	22 (9)	222 (91)	244	
Izquierdo	26 (10.7)	218 (89.3)	244	
Dominancia ocular				0.504
Si	24 (10.6)	203 (89.4)	227	
No	24 (10.2)	212 (89.8)	236	
Parpados				0.288
Normales	46 (10.2)	406 (89.8)	452	
Patológicos	2 (5.6)	34 (94.4)	36	
Calidad de la lágrima				0.188
Normal	34 (9.1)	340 (90.9)	374	
Grasa	14 (12.59)	98 (87.5)	112	
Fragilidad epitelial				0.297
Normal	46 (9.7)	429 (90.3)	475	
Alterada	2 (18.2)	9 (81.8)	11	
Fondo de ojo				0.107
Normal	30 (8.7)	315 (91.3)	345	
Deg. Retiniana	18 (12.9)	121 (87.1)	139	
Lentes de contacto				0.119
Blandas	12 (9.2)	119 (90.8)	131	
R.P.G.	0	33 (100)	33	
No portador	36 (11.1)	288 (88.9)	324	

D.L.K. = Queratitis Laminar Difusa

Deg. Retiniana = Degeneración retiniana

R.P.G. = Rígidas permeables al gas

Tabla XXI. Análisis bivariante de la D.L.K. con la edad y la comorbilidad.

	D.L.K.	N	Media	Desviación Típica	Error Típico de la media	T de Student (p)
Edad	Si	48	33.58	10.73	1.55	0.012
	No	440	37.89	11.35	0.54	
Nº Enfermedades oculares	Si	48	0.44	0.61	0.08	0.604
	No	440	0.39	0.65	0.03	
Nº Enfermedades Sistémicas	Si	48	0.48	0.61	0.08	0.095
	No	440	0.32	0.61	0.02	
Nº Enfermedades totales	Si	48	0.92	0.67	0.09	0.126
	No	440	0.71	0.91	0.04	

D.L.K. = Queratitis Laminar Difusa

N = Muestra

Tabla XXII. Análisis bivariate de la D.L.K. con las variables oculares cuantitativas preoperatorios (1).

	DLK	N	Media	Desv. Típica	Error Típico de la media	T de Student (p)
AVsc	Si	48	0.17	0.13	0.01	0.649
(escala decimal)	No	438	0.18	0.20	0.00	
AVcc	Si	48	0.90	0.18	0.02	0.853
(escala decimal)	No	440	0.90	0.20	0.00	
Diámetro pupilar mesópico(mm)	Si	48	3.04	0.13	0.02	0.016
	No	438	3.17	0.38	0.01	
Diámetro pupilar escotópico(mm)	Si	48	4.70	0.50	0.07	0.052
	No	438	4.92	0.75	0.03	
Diámetro de iris (mm)	Si	48	11.27	0.96	0.13	0.452
	No	438	11.36	0.83	0.03	
AR eje astigmatismo (grados)	Si	47	83.93	58.02	8.46	0.490
	No	426	89.97	56.73	2.74	
AR astigmatismo (dioptrías)	Si	47	1.48	1.58	0.23	0.685
	No	426	1.41	1.07	0.05	
AR miopía (dioptrías)	Si	20	3.71	2.53	0.56	0.212
	No	280	4.57	3.00	0.17	
AR hipermetropía (dioptrías)	Si	28	4.78	1.99	0.37	0.009
	No	156	3.56	2.30	0.18	
RS eje astigmatismo (grados)	Si	45	99.22	60.00	8.94	0.687
	No	381	95.59	56.69	2.90	
RS astigmatismo (dioptrías)	Si	45	1.32	1.23	0.18	0.974
	No	381	1.32	1.00	0.05	
RS miopía (dioptrías)	Si	20	3.68	2.49	0.55	0.272
	No	279	4.40	2.83	0.16	
RS hipermetropía (dioptrías)	Si	28	4.42	1.81	0.34	0.013
	No	154	3.29	2.25	0.18	
K ₁ eje (grados)	Si	48	73.48	69.02	9.96	0.184
	No	439	87.00	66.56	3.17	
K ₁ potencia (dioptrías)	Si	48	42.60	2.38	0.34	0.803
	No	439	42.68	2.06	0.09	
K ₂ eje (grados)	Si	48	94.56	37.95	5.47	0.219
	No	439	87.39	38.39	1.83	
K ₂ potencia (dioptrías)	Si	48	44.11	2.33	0.33	0.523
	No	439	42.90	2.12	0.10	

N = muestra

Desv. Típica = desviación típica

AVsc = agudeza visual sin corrección

AVcc = agudeza visual con corrección

AR = auto-refractómetro

RS = refracción subjetiva

K₁ = queratometría más plana

K₂ = queratometría más curva

mm = milímetros

Tabla XXIII. Análisis bivalente de la D.L.K. con las variables oculares cuantitativas preoperatorios (2).

	DLK	N	Media	Desv. Típica	Error Típico de la media	T de Student (p)
Paquimetría (micras)	Si	48	539.92	39.59	5.71	0.576
	No	439	544.04	49.37	2.35	
T.R.L. (segundos)	Si	46	10.98	3.80	0.56	0.450
	No	381	10.55	3.62	0.18	
Presión intraocular (mmHg)	Si	46	13.39	2.06	0.30	0.014
	No	391	14.32	2.45	0.12	
ARc eje astigmatismo (grados)	Si	44	92.15	60.34	9.09	0.851
	No	377	93.86	56.65	2.91	
ARc astigmatismo (dioptrías)	Si	44	1.57	1.60	0.24	0.278
	No	377	1.38	1.04	0.05	
ARc miopía (dioptrías)	Si	17	3.86	2.66	0.64	0.505
	No	269	4.34	2.87	0.17	
ARc hipermetropía (dioptrías)	Si	28	5.70	2.19	0.41	0.001
	No	140	4.03	2.43	0.20	
RSc eje astigmatismo (grados)	Si	45	92.77	59.83	8.91	0.588
	No	360	97.70	57.15	3.01	
RSc astigmatismo (dioptrías)	Si	45	1.33	1.23	0.18	0.929
	No	360	1.34	1.01	0.05	
RSc miopía (dioptrías)	Si	20	3.61	2.45	0.54	0.273
	No	273	4.32	2.84	0.17	
RSc hipermetropía (dioptrías)	Si	28	5.41	2.18	0.41	0.002
	No	143	3.91	2.33	0.19	

N = muestra

Desv. Típica = Desviación Típica

T.R.L. = tiempo de ruptura lagrimal

ARc = auto-refractómetro bajo ciclopléjico

RSc = refracción subjetiva ciclopléjica

mmHg = milímetros de mercurio

Tabla XXIV. Análisis bivariante de D.L.K. con fechas de intervención y técnica quirúrgica utilizada.

	D.L.K.		Total	Chi-cuadrado de Pearson (p)
	Si (%)	No (%)		
Fecha de intervención (mes)				0.001
Enero	0 (0)	17 (100)	17	
Febrero	4 (18.2)	18 (81.8)	22	
Marzo	5 (6.3)	75 (93.8)	80	
Abril	0 (0)	54 (100)	54	
Mayo	5 (8.1)	57 (91.9)	62	
Junio	6 (15)	34 (85)	40	
Julio	11 (25)	33 (75)	44	
Agosto	6 (18.8)	26 (81.3)	32	
Septiembre	5 (20.8)	19 (79.2)	24	
Octubre	3 (5.9)	48 (94.1)	51	
Noviembre	3 (6.4)	44 (93.6)	47	
Diciembre	0 (0)	15 (100)	15	
Fecha de intervención (estación)				0.000
Invierno	9 (7.6)	110 (92.4)	119	
Primavera	11 (7.1)	145 (92.9)	156	
Verano	22 (22)	78 (78)	100	
Otoño	6 (5.3)	107 (94.7)	113	
Técnica quirúrgica				0.245
L.A.S.I.K.	46 (10.6)	386 (89.4)	432	
Re.L.A.S.I.K.	2 (3.6)	53 (96.4)	55	
P.R.K.	0 (0)	1 (100)	1	

D.L.K. = Queratitis Laminar Difusa

L.A.S.I.K. = Láser in situ keratomileusis

Re.L.A.S.I.K. = Re-tratamiento láser in situ keratomileusis

P.R.K. = Keratectomía foto-refractiva

IV. REGRESION LOGISTICA.

Para la regresión logística se utilizaron sólo las variables que resultaron significativas en el análisis bivalente; de ellas, la edad, la hipermetropía y la intolerancia a lentes de contacto resultaron significativas en dicha regresión ($p < 0.05$); Del mismo modo, el diámetro pupilar mesópico quedó en el límite de significación estadística con una $p = 0.059$. Los resultados definitivos quedan reflejados en las tablas XXV y XXVI.

Tabla XXV. Regresión logística con las variables significativas.

	Regresión logística (p)
Comorbilidad total	0.160
Miopía	0.730
Hipermetropía	0.000
Intolerancia a lentes de contacto	0.001
Atopia	0.138
Fecha de intervención quirúrgica en meses	0.113
Fecha de intervención quirúrgica por estaciones	0.115
Edad	0.003
Diámetro pupilar mesópico	0.059
Auto-refractómetro en hipermetropía	0.354
Refracción subjetiva en hipermetropía	0.319
Presión intraocular	0.878
Auto-refractómetro bajo ciclopléjico en hipermetropía	0.209
Refracción subjetiva ciclopléjica en hipermetropía	0.227

Tabla XXVI. Resultados de variables significativas en la Regresión Logística.

	O.R.	Intervalo de confianza (95%)	p
Hipermetropía	0.24	0.12 – 0.50	0.000
Edad	1.04	1.02 – 1.08	0.003
Intolerancia lentes de contacto	4.29	1.78 – 10.31	0.001

O.R. = Odds Ratio

E) DISCUSSION.

La buena aceptación de este trabajo de investigación anatómico-clínica, con las especiales características que tiene la patología estudiada, se debe fundamentalmente a la estrecha relación médico-enfermo que se consigue en los centros de referencia de Cirugía Refractiva. Subrayamos que nuestros pacientes, personas normales con corrección óptica, se someten libre y voluntariamente a una intervención quirúrgica, generalmente bilateral en el mismo acto médico-quirúrgico, con potenciales complicaciones visuales cuya indicación nunca es el riesgo vital. Esto justifica el escaso porcentaje de pacientes que rechazaron el estudio (2 personas). Posiblemente este rechazo fue debido a motivos laborales y/o imposibilidad de seguimiento del protocolo.

Asumimos como sesgos de este trabajo, por razones obvias, aquellos relacionados con los estudios de diseño transversal y dentro de éstos el posible sesgo de selección a la hora de generalizar y poder cuantificar la validez externa de este estudio, ya que sólo se pueden estimar incidencias para clínicas oftalmológicas de Cirugía Refractiva y dentro de estos centros para la población demandante de este tipo de tratamiento quirúrgico; Por tanto, población con educación sanitaria, motivada, de nivel socio-económico y cultural medio-alto, con altas expectativas de resultados.

La realización de un estudio que fuera extensible a la población general de amétropes obligaría primero a una detección, ya que se sabe que alrededor del 20% de estas personas no usan corrección óptica bien por tratarse de bajos errores refractivos o bien por motivos estéticos. En segundo lugar, se deberían operar pacientes de forma masiva y dejar de ser una cirugía electiva. Además, se requeriría un muestreo probabilístico sobre el censo de amétropes intervenidos que no se puede llevar a cabo pues, en la actualidad, no existe ningún registro de ellos. Finalmente, sería necesaria la realización del estudio sobre una población que fuera atendida por todos los centros de Cirugía Refractiva de España.

A pesar de las limitaciones que tenemos en la validez externa para poder generalizar los resultados, limitaciones encontradas en casi todos los estudios consultados y publicados en revistas de impacto, es conocido que si un trabajo tiene la población bien definida y pocos investigadores en la elaboración del protocolo y criterios de valoración esto redundará en mayor validez interna que minimiza, en lo posible, los sesgos sistemáticos (sobre todo de medición). Por todo ello, podemos concluir que los resultados hallados son extrapolables a las clínicas de Cirugía

Refractiva sólo para la población con defectos refractivos demandante de tratamiento quirúrgico.

La muestra obtenida (488 ojos) asumió un 13% de pérdidas para cada variable. Podemos afirmar que el tamaño muestral conserva representatividad para todas las variables y se consiguen los objetivos del estudio.

La distribución del número de ojos aportados por paciente al estudio hace referencia al tipo y lateralidad de intervención quirúrgica practicada. En el 72.95 % de la muestra se trata de cirugía bilateral simultánea aportando 2 ojos por paciente al trabajo. El 26.43 % son retratamientos secuenciales pudiendo aportar 3, 4 ó 5 ojos al estudio, según el número de reintervenciones realizadas. En el 0.62 % de los casos el tratamiento fue monocular. Ningún artículo revisado publica esta característica reseñada por nuestro trabajo (Tabla IV).

Tanto la edad media como la distribución por intervalos de edad fueron similares a las de otros estudios hechos sobre poblaciones amétropes operadas mediante fotokeratomileusis, a pesar de haberse realizado con una muestra muy superior en EE.UU.. Thammano¹³² presenta 1.122 intervenciones L.A.S.I.K. en 584 pacientes (301 mujeres y 283 varones) con una edad media de 41 años (rango 18 - 75). En España, Alió y colaboradores¹²⁰ refieren una edad media de 38.70 años con una desviación típica de 11 años (rango 18 - 55). El artículo con mayor tamaño muestral de la bibliografía es el de Solomon²¹³ que revisa 338.550 procedimientos L.A.S.I.K..

En los antecedentes personales de nuestra población destaca la ausencia de enfermedades sistémicas en el 72.3% de los casos, como es lógico siendo la edad media de la muestra propia de adultos jóvenes; ésta particularidad coincide con Chung^{150, 179}. Las patologías más frecuentes halladas fueron las alergias medicamentosas, con un 7.2% de porcentaje válido; Gimbel²¹⁵ refiere la alergia medicamentosa a las sulfamidas y Thamamno y colaboradores¹³² la alergia a betalactámicos. Asano-Kato¹²⁸ resalta el antecedente de pielonefritis recurrente 6 años antes de la queratitis laminar en una paciente. Lahners²¹⁴ relaciona la artritis reumatoide seropositiva con queratitis periférica tras L.A.S.I.K.. McLeod¹¹⁴ y Wilson¹¹⁸ citan la posible existencia de un factor inflamatorio idiosincrásico predisponente para la aparición de dicha complicación. Boorstein¹⁴¹ define la atopia como un factor de riesgo específico de queratitis lamelar;

en nuestro estudio el 2.3% de la muestra (11 casos) tiene dicho antecedente. Yeoh¹²⁴ relata 2 casos que tienen en común ser mujeres y padecer rosácea. Macaluso¹⁴⁰ hace hincapié en la dermatitis de contacto palpebral. MacRae¹³¹ presenta una serie de 13 casos donde el 46% de la muestra (6 ojos) padece alergia estacional severa; nosotros destacamos la alergia primaveral como segunda patología más frecuentemente encontrada (Tabla IX). Otros antecedentes observados por Thammano¹³² son la alergia al polen, artritis seronegativas y la enfermedad de Lyme, endémica de U.S.A.. Llama nuestra atención la inextricable implicación del sistema inmune en la mayor parte de los antecedentes descritos.

Respecto a la historia refractiva de nuestra muestra, el error refractivo prevalente fue el astigmatismo -representó el 89.1% de la población muestral- seguido de la miopía (61.1%). El 37.3% de los ojos presentaban hipermetropía. El 12.7% casos eran anisométricos. El 9.2% de la muestra padecía ambliopía. Tomi y colaboradores¹⁰⁸ diseñan un estudio para determinar complicaciones postquirúrgicas del láser excimer en 142 ojos, con una distribución de ametropías similar a la de nuestro trabajo. El artículo de McLeod¹¹⁴ sobre 1.632 ojos tampoco marca diferencias significativas en ese aspecto. Costin¹⁰⁹ practica cirugía refractiva en 50 casos, siendo la miopía el defecto refractivo más frecuente (42 ojos) presentando la mitad astigmatismo asociado (21 ojos). La hipermetropía fue el defecto a corregir en los otros 8 ojos, de los cuales 6 eran astigmatas. En resumen, las ametropías referidas fueron: miopía 42%, astigmatismo miópico 42%, astigmatismo hipermetrópico 12% e hipermetropía 4%. Winthrop¹⁸⁵ estudia queratitis infecciosas en una serie de 43 intervenciones de L.A.S.I.K. hipermetrópico. Por el contrario, Boorstein¹⁴¹ presenta una serie de 360 cirugías L.A.S.I.K. para la corrección de miopía combinada con astigmatismo. Por tanto, los errores refractivos en una muestra grande suelen ser abigarrados predominando el astigmatismo asociado a un defecto esférico, excepto si se hace un estudio específico sobre una ametropía determinada. La opinión de Hirsch⁶⁹ coincide con nuestra aseveración.

Otras características poco frecuentes de comorbilidad ocular de la población muestral de nuestro estudio fueron las alteraciones de la motilidad ocular extrínseca (estrabismo 3.3% y nistagmus pendular 1.2%) que se operaron sin incidencias habiendo sido informados los pacientes, previa y exhaustivamente, del riesgo denominado “despertar sensorial” y diplopía binocular, como indica Ingram⁶⁸. Hace años que los glaucomas dejaron de ser una contraindicación para esta clase de cirugía, especialmente

si están controlados con tratamiento médico (Tabla X). El 1.2% de la muestra era glaucomatosa. Además, con la nueva tecnología de medición e interpretación de la P.I.O., a través de los paquímetros de última generación que incorporan algoritmos lineales y fórmulas matemáticas de cálculo de la P.I.O. ajustada (Figura 41), se ha solventado el problema del seguimiento de dicha patología en las personas intervenidas de cirugía querato-refractiva, al producirse un adelgazamiento del espesor corneal tras dicho tratamiento. En el mismo sentido, Kohlhaas²¹⁶ ha desarrollado nomogramas de ajuste de la P.I.O. según el grosor corneal residual, siendo el factor de corrección de 2.5 mmHg por cada 50 micras de desviación. Por otra parte, 3 casos de la muestra (0.6%) se habían operado de catarata mediante facoemulsificación ultrasónica del cristalino con implante de L.I.O. en saco capsular⁹². Se les practicó L.A.S.I.K. como tratamiento bióptico. Otros 3 casos presentaron antecedentes de uveítis anterior. Keszei²¹⁷ describe la iritis como posible desencadenante de queratitis laminar difusa. Sen y colaboradores²¹⁸ presentan una serie de casos clínicos con uveítis anterior subclínica después de la foto-queratomileusis mensurada mediante fluorofotometría.

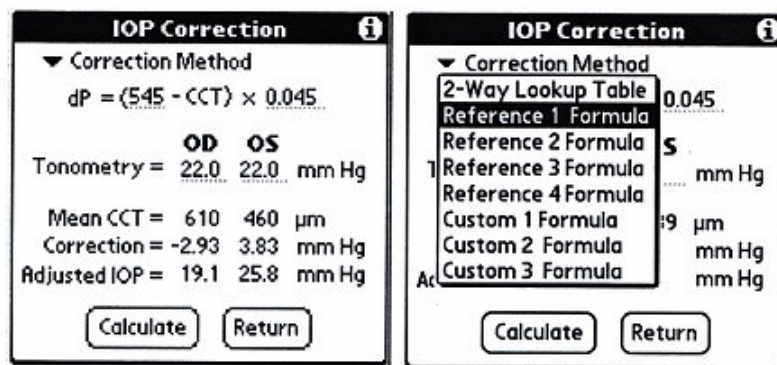


Figura 414. Ajuste de la presión intraocular mediante el Paquímetro IOPac-Advanced ®. Ojo derecho: Tonometría 22mmHg, Paquimetría 610 µm, PIO ajustada 19.1mmHg. Ojo izquierdo: Tonometría 22mmHg, Paquimetría 460 µm, PIO ajustada 25.8mmHg (Heidelberg Engineering, 2.006).

Antes de someter a un enfermo a un acto quirúrgico se debe llevar a cabo un exhaustivo examen preoperatorio. Los parámetros oculares estudiados se clasificaron, lógicamente, en variables cualitativas (que denotan cualidad) y cuantitativas (relativas a la cantidad).

Como cabría esperar, el criterio de lateralidad o dominancia ocular en nuestra población no muestra diferencias significativas entre los distintos grupos, siendo el más frecuente el de ojos izquierdos no dominantes posiblemente por azar. Dentro de las características de la superficie ocular, entendida como entidad anatómico-funcional, destaca la pobre prevalencia de patología palpebral (7.40%) recodificada en una sola categoría, debido a que ésta es propia de la senectud y nuestra muestra son adultos jóvenes. Noda-Tsuruya y colaboradores¹¹³ remarcan la importancia de la hendidura palpebral en la génesis de queratitis laminar, afirmando que una fisura palpebral ancha es un factor de riesgo (10.3+/-1.9 mm en condiciones normales y 18.1+/-7.2 mm en máxima apertura). Por otra parte, Ambrosio¹³⁹ recomienda el tratamiento de la blefaritis crónica y disfunción de las glándulas de Meibomio antes del acto quirúrgico en los pacientes con dicho trastorno de superficie ocular. En la misma línea, Chao¹²³ también recomienda tratar las infecciones oculares existentes de forma previa a la cirugía. 36 ojos de nuestro estudio (7.4%) presentaban conjuntivitis crónica o perenne sin necesidad de terapéutica específica. La calidad y cantidad lagrimal se hallaron dentro de la normalidad, según los criterios de Montés-Micó²¹², en el mayor porcentaje de nuestros casos así como la integridad y resistencia del epitelio corneal. La intolerancia al porte de lentes de contacto suele ser un motivo frecuente, en nuestra práctica médica habitual, por el cual los usuarios quieren ser intervenidos de cirugía refractiva; de nuestros 488 casos 164 eran portadores de lentillas y 52 ojos presentaron dicho trastorno, lo que corrobora nuestra experiencia clínica. Del 33.6% de portadores de lentes de contacto de la muestra el 26.8% utilizaban lentes blandas (hidrofílicas) y el 6.8% lentes R.P.G. (Rígidas Permeables al Gas) o duras; esto se explica por la tendencia de los gabinetes ópticos a la adaptación de las lentes de contacto más cómodas para el usuario, es decir, las blandas aunque desde el punto de vista de salubridad ocular sea mejor la utilización de lentes R.P.G. ya que permiten una correcta oxigenación corneal evitando la hipoxia crónica secundaria al porte de lentes de contacto hidrofílicas. En la bibliografía se destaca el uso terapéutico de las lentes de contacto para resolver complicaciones tras cirugía L.A.S.I.K. pero no se hacen descripciones contactológicas previas al acto quirúrgico. Mientras Muñoz¹⁶⁹ trata un astigmatismo irregular inducido por una queratitis ulcerativa infecciosa postquirúrgica mediante lentes de contacto duras de geometría inversa, Perry²⁰⁰, Maldonado²¹⁹ y un anónimo²²⁰ adaptan lentes blandas hidrofílicas como solución de una reactivación herpética postoperatoria, un defecto epitelial corneal tras la realización de la queratomileusis y un error refractivo residual,

respectivamente. Ninguna publicación revisada define meticulosa y detenidamente los parámetros cualitativos descriptivos de los ojos intervenidos. Los artículos hacen referencia a aspectos significativos centrándose en los resultados y, probablemente, éste sea el factor por el cual no se expresan las características preoperatorias o se hace de forma somera. Entendemos que en alguna muestra habrán sido estudiados y no transcritos por lo que no se pueden comparar, lamentablemente.

Respecto a los parámetros oculares preoperatorios cuantitativos llama nuestra atención la tendencia a la normalidad de dichas características en relación a los patrones habituales, dada la representatividad de la muestra y la ausencia de graves enfermedades morfológicas y/o funcionales. Esto se explica porque nuestro estudio, examen y análisis está centrado prioritariamente en los defectos refractivos, opionosis princeps de la muestra, y nuestra población se halla formada por adultos jóvenes sanos, como ya hemos destacado anteriormente. La agudeza visual²²¹ se define como el grado de capacidad visual; no se basa en el objeto más pequeño que el ojo puede reconocer sino en la distancia existente entre dos puntos que el ojo distingue como tales. En nuestro estudio, la agudeza visual media “a ojo desnudo” fue baja (0.18) y la agudeza media corregida estaba dentro de la normalidad (0.90), como era de esperar. Costin¹⁰⁹ presenta 50 ojos con una agudeza visual media sin corrección de 0.23 y una agudeza visual media con corrección de 0.80, coincidiendo con nuestros valores. Los hallazgos de Mulhern¹¹⁷ sobre 1.436 intervenciones L.A.S.I.K. también son similares. Por otro lado, la coreometría cuantificó el diámetro pupilar mesópico medio en 3.16 mm y el escotópico en 4.90 mm siendo los valores pupilares normales de 2 a 5 mm (por debajo se denomina miosis y por encima midriasis). Ningún artículo de impacto hace referencia a estos parámetros y nos resulta curioso pues el diámetro pupilar mesópico quedó, en nuestro trabajo, en el límite de significación estadística tras la realización del análisis bivalente y la regresión logística.

Acerca de las características refractivas de nuestra muestra cabe resaltar la congruencia entre los datos obtenidos mediante medios objetivos (refractómetro) y técnicas subjetivas (refracción ocular), tanto de forma dinámica (con acomodación continua e inconsciente) como estáticamente (bajo parálisis de la acomodación). Destacamos sólo los valores hallados mediante refracción subjetiva sin cicloplejía, ya que son los más importantes a la hora de programar una intervención de cirugía querato-refractiva según los nomogramas propios del Instituto Oftalmológico Grimaldi basados en el tipo de ametropía, número de dioptrías y edad de los pacientes. El astigmatismo

medio fue de 1.32 +/- 1.02 dioptrías cilíndricas (rango 0.25 - 5.00) con un eje medio de 95.97 grados, hallazgo razonable pues los meridianos oscilaron entre 5 y 180 grados. La miopía media resultó de 4.35 +/- 2.81 dioptrías esféricas negativas (rango 0.25 - 13.50) y la hipermetropía de 3.46 +/- 2.22 dioptrías esféricas positivas (rango 0.25 - 9.50). Es curioso ver como evolucionan las indicaciones pues en el año 2.000 no nos sorprendía tratar mediante L.A.S.I.K. miopías de 13 dioptrías^{60, 63}; hoy en día se ha limitado el número de dioptrías que pueden corregirse con predictibilidad y fiabilidad, dada la mala experiencia acumulada en casos extremos tanto de regresiones refractivas como de ectasias postquirúrgicas. Actualmente, nuestras indicaciones son miopías de hasta 10 dioptrías esféricas negativas, hipermetropías de 5 dioptrías esféricas positivas y astigmatismos de 6 dioptrías cilíndricas. En el resto de casos es recomendable valorar otras técnicas de cirugía refractiva, tal y como expusimos en el apartado de *corrección quirúrgica de las ametropías*. Sen²¹⁸ presenta unos datos refractivos en esta línea, con un equivalente esférico de 3.81 dioptrías esféricas negativas (rango 0.25 - 9.63) y un astigmatismo de 3.0 dioptrías cilíndricas (0.50 - 6.50). Perry²⁰⁰ expone un caso límite operado de queratoplastia penetrante secundaria a queratitis herpética con una graduación de 13.25 dioptrías esféricas negativas y 6.00 dioptrías de astigmatismo oblicuo a 45°. Opuestamente, Sachdev¹³⁸ publica un caso hipermetrópico -con múltiples complicaciones postquirúrgicas- con una refracción en el estudio preoperatorio de +2.75 +1.75 a 70° lo que refleja un equivalente esférico de 3.62 dioptrías esféricas positivas. La topografía corneal, exploración complementaria vital en la foto-queratomileusis, es un mapeo de las curvaturas corneales en los distintos meridianos. La queratometría más plana media fue de 42.67 +/- 2.10 dioptrías y su meridiano medio 85.67 +/- 66.86 grados. A su vez, la potencia dióptrica media de la queratometría más curva resultó de 43.92 +/- 2.14 y el meridiano medio 88.10 +/- 38.36 grados (rangos 0 -180). Una K₁ de 42.67 y K₂ de 43.92 dioptrías están dentro de la media poblacional normal. La paquimetría, cálculo del espesor corneal en micras, nos permitió registrar una media de 543.64 µ con una desviación típica de 48.48 lo que coincide con la paquimetría media en la población que es de 545 micras, según Kohlhaas²¹⁶. El mínimo grosor hallado en la muestra fue de 330 micras correspondiente a un ojo ya intervenido pendiente de retratamiento, y el máximo de 661 micras propio de una córnea virgen gruesa.

En los protocolos prequirúrgicos de cirugía querato-refractiva bajo anestesia tópica no se realiza el estudio preoperatorio general habitual -E.C.G., radiografía de tórax, analítica general incluyendo pruebas de coagulación, e interconsulta a

anestesiología- típico de las intervenciones de cirugía intraocular o de otras especialidades quirúrgicas (cirugía general, traumatología, urología, etc). La preparación sistémica consiste en la administración sublingual de un comprimido de Diazepam 5mg una hora antes de la operación.

Fueron intervenidos quirúrgicamente mediante Cirugía Querato-Refractiva - según arte médico- los 488 ojos de la muestra desde Marzo del año 2.000 hasta Noviembre del 2.001 (ambos inclusive), en sesiones quirúrgicas organizadas a demanda por los enfermos, ya que al ser una operación electiva y nunca urgente las personas eligieron la época del año y parte quirúrgico en función de múltiples circunstancias personales, familiares, económicas y laborales que siempre fueron respetadas por los profesionales sanitarios. Por este motivo, la distribución de intervenciones por meses fue desigual (Figura 36). Marzo representó el mes en el que más operaciones se practicaron (80 ojos, porcentaje válido 16.4%); opuestamente, Diciembre el mes en el que menos cirugías se realizaron (15 ojos, porcentaje válido 3.1%). Por estaciones, las intervenciones quirúrgicas fueron mayoritarias en primavera y minoritarias en verano (Figura 37). Según nuestra experiencia, ésto se debe a que la gente suele operarse antes de las vacaciones para disfrutar “libres de gafas” del buen tiempo estival, baños de mar, piscina y otras actividades de ocio -cabe insistir en que este tipo de cirugía está encaminada a mejorar la calidad de vida de las personas dependientes de corrección óptica-. En periodos de mayor gasto económico por causas sociales, Navidad en Diciembre o la famosa “cuesta de Enero”, se evidencia un marcado descenso en el número de intervenciones quirúrgicas solicitadas y programadas. Ningún artículo revisado publica estas características socio-económicas destacadas por nuestro trabajo. Como ya hemos indicado, las publicaciones -generalmente con carácter resumido- hacen referencia a otros aspectos significativos y, probablemente, éste sea la razón por la cual no se expresan.

Todas las operaciones se realizaron por el mismo cirujano refractivo en miércoles por la tarde, con la finalidad de evitar sesgos y establecer un protocolo metodológico estricto cuyo análisis tuviera la mayor validez interna posible.

El procedimiento quirúrgico realizado sistemáticamente fue la queratomileusis in situ asistida con láser (L.A.S.I.K.) usada en el 88.5% de los casos (432 ojos), según descripción y técnica de Pallikaris^{80, 234}, como en la totalidad de artículos comparados¹⁰⁷ y siguientes. Los retratamientos -común y coloquialmente llamados “retoques”-

representaron el 11.3% del total, habiéndose intervenido 55 ojos mediante Re.L.A.S.I.K., sin necesidad de realizar una segunda queratomileusis con la galga de 180µm del microqueratomo ya que en todos los casos se pudo proceder al levantamiento del colgajo corneal obtenido en el primer corte mediante maniobra de queratorrexis y ninguna reoperación se demoró más de 6 meses tras el acto quirúrgico. Sólo un ojo de un paciente fue sometido a un segundo retratamiento. También en un solo caso se practicó una alternativa quirúrgica, la queratectomía foto-refractiva (P.R.K.) descrita por Trokel⁷⁷, pues se presentaron dificultades intraoperatorias en la fotoqueratomileusis, con la consecuente úlcera corneal postquirúrgica muy dolorosa para el paciente al día siguiente (Tabla XIII).

La incidencia de queratitis laminar difusa en nuestro estudio fue del 9.8% con un intervalo de confianza al 95% de 7.16 – 12.43 (Tabla XIV), ligeramente superior a la encontrada en la bibliografía. No es objetivo de nuestro trabajo analizar la patogenicidad que causa el proceso inflamatorio intracorneal postquirúrgico.

Epidemiológica y bibliográficamente, la incidencia de esta patología es abigarrada. Haciendo la comparación de forma creciente, la frecuencia de presentación oscila entre 0.81 y 9.80% (Tabla XXVII). Para el grupo japonés de Noda-Tsuruya¹¹³, que estudia retrospectivamente 5.708 ojos sometidos a queratomileusis in situ asistida con láser para analizar factores de riesgo de desarrollo de queratitis laminar difusa, la incidencia es del 0.81% (46 de 5.708 ojos). Wilson¹¹⁸ examina la frecuencia de queratitis laminar difusa esporádica en una serie de 1.352 queratomileusis primarias y 217 retratamientos; de todas las cirugías primarias, 17 desarrollaron D.L.K. (1.25%) mientras que de los 217 ojos retratados, 3 presentaron dicha complicación (1.38%). Johnson y colaboradores¹¹⁹, de Harvard, diseñan un estudio retrospectivo sobre 2.711 ojos teniendo un resultado estadístico de un 1.32% (36 ojos) de queratitis lamelares. Mulhern¹¹⁷ edita un trabajo en la Universidad de Toronto sobre 1.436 ojos donde aparecen queratitis laminares difusas de tipo esporádico en 13 pacientes (20 ojos) que representan un 1.39%. Alió y sus ayudantes¹²⁰ hablan de un rango de presentación porque refieren que la incidencia de queratitis laminar difusa oscilaría entre un caso de cada 30 ojos tratados a uno de cada 400 procedimientos L.A.S.I.K.; así pues, el rango de incidencia de esta entidad sería variable del 0.25 al 3.33%. Asano-Kato¹¹⁶, publica otra serie de 1.928 ojos intervenidos con una incidencia de D.L.K. del 3.52% (68 ojos), siendo éste un diseño prospectivo. Hoffman y colaboradores¹¹⁵, muestran una frecuencia

de presentación del 4% (40 ojos de 1.000 cirugías L.A.S.I.K.). Tomi¹⁰⁸ publica una incidencia del 4.22% (6 ojos de 142 estudiados). Otro artículo firmado por Holland¹²¹ refiere 52 casos de 983 pacientes operados lo que supone un 5.28%. Analizando 1.632 ojos en la Universidad de California, McLeod y ayudantes¹¹⁴ concluyen con 126 queratitis laminares difusas lo que porcentualmente significa un 7.72%. Como ya hemos dicho, la incidencia de queratitis laminar difusa en nuestra muestra fue del 9.8%. Por tanto, después de esta comparativa, podemos concluir que la incidencia de queratitis laminar difusa como complicación postquirúrgica de la queratomileusis in situ asistida con láser es inferior al 10% en los países desarrollados.

Tabla XXVII. Descripción de los estudios publicados más recientes.

Autor	Año	Muestra	D.L.K.	País
Noda-Tsuruya ¹¹³	2.004	5.708 ojos	0.81%	Japón
Wilson ¹¹⁸	2.002	1.352 ojos	1.25%	EE.UU.
Johnson ¹¹⁹	2.001	2.711 ojos	1.32%	EE.UU.
Wilson ¹¹⁸	2.002	217 ojos	1.38%	EE.UU.
Mulhern ¹¹⁷	2.002	1.436 ojos	1.39%	Canadá
Alió ¹²⁰	2.000	No consta	0.25-3.33%	España
Asano-Kato ¹¹⁶	2.003	1.928 ojos	3.52%	Japón
Hoffman ¹¹⁵	2.003	1.000 ojos	4%	EE.UU.
Tomi ¹⁰⁸	2.003	142 ojos	4.22%	Rumania
Holland ¹²¹	2.000	983 ojos	5.28%	Canadá
McLeod ¹¹⁴	2.003	1.632 ojos	7.72%	EE.UU.
Cuadrado	2.007	488 ojos	9.80%	España
Villarrubia ²³⁷	2.007	328 ojos	24.50%	España

Organizando -en nuestro trabajo de investigación- las queratitis laminares difusas según grados¹⁴⁵ (Figura 42), la frecuencia de queratitis laminar grado I y grado II fue del 50% y 25% (24 y 12 ojos) respectivamente, mientras que la queratitis laminar difusa grado III representó el 16.7% (8 ojos) y la queratitis grado IV el 8.3% (4 ojos) (Tabla XV y Figura 38). Por su parte, Wilson y Ambrosio¹¹⁸ estudian la incidencia de queratitis laminar difusa usando este mismo criterio de clasificación en 1.352 L.A.S.I.K. primarios y 217 retratamientos; de los 1.352 ojos, 12 desarrollaron D.L.K. grado I y 5

grado II mientras que de los 217 ojos retratados, 3 presentaron dicha complicación. No refieren grados más graves de la patología. Esta distribución por grados es razonable ya que en nuestro ejercicio médico diario observamos que es más frecuente lo menos grave. Además, la queratitis laminar difusa es una entidad clínica evolutiva, es decir, para alcanzar una inflamación grado IV antes han transcurrido los grados I, II y III progresivamente. Por tanto, lo más habitual es diagnosticar y tratar esta complicación en fases iniciales evitando así su progresión. Si se demora el diagnóstico llegándose a producir digestión del estroma corneal (grados III-IV tórpidos y agresivos), cuyas manifestaciones clínicas son visión borrosa, infiltrado corneal denso y difuso con cúmulos celulares, hipermetropización refractiva y adelgazamiento paquimétrico de la córnea, la evolución hacia las secuelas, fibrosis y cicatrización patológica corneal es irreversible e ineluctable sin respuesta a los tratamientos más vehementes, según nuestra experiencia clínica. Personalmente, encontramos más práctica la clasificación de Johnson¹¹⁹ para el manejo las queratitis lamelares de nuestros enfermos aunque la clasificación más extendida y aceptada en la bibliografía es la de Linebarger¹⁴⁵ (Tabla XXVIII).

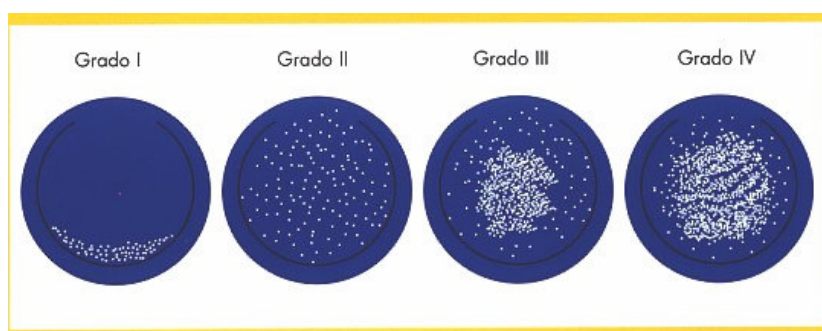


Figura 415. Grados de Queratitis Laminar Difusa (Linebarger, 2.000).

Tabla XXVIII. Clasificación de la Queratitis Laminar Difusa.

Linebarger ¹⁴⁵	Grado I: infiltrado periférico, no disminución visual. Grado II: infiltrado afecta eje visual sin pérdida de visión. Grado III: infiltrado central con agregación, leve pérdida de visión. Grado IV: necrosis estromal, haze, estrías, hipermetropía, astigmatismo irregular, severa disminución de visión.	
Johnson ¹¹⁹	Tipo I: periférica. Tipo A: esporádica.	Tipo II: central. Tipo B: epidémica.

Si catalogamos las queratitis de nuestra tesis en función de su presentación, aislada en un programa quirúrgico -esporádica- o cuando acontece más de un caso en la misma sesión quirúrgica -epidémica-, la frecuencia de queratitis laminares difusas esporádicas fue del 41.7% (20 ojos) y de queratitis epidémicas del 58.3% (28 ojos) (Tabla XV y Figura 39). Puede que la elevada incidencia de queratitis lamelares en nuestro trabajo, en comparación a los estudios de impacto, se deba a un exceso de epidemias porque predominaron en el conjunto de partes quirúrgicos con dicha complicación presente. No fue objetivo nuestro analizar la etiología del proceso inflamatorio aunque la bibliografía¹⁴⁴ indica que ante la aparición de epidemias de D.L.K. se deben revisar los reservorios de los esterilizadores para evitar el cúmulo de endotoxinas bacterianas y el riesgo posterior de éstas. Holland y colaboradores¹²¹ propusieron por primera vez la hipótesis de que la queratitis laminar difusa podría estar causada por una reacción inmunológica a una toxina termoestable introducida en la interfase corneal durante el acto quirúrgico que induciría una respuesta de los leucocitos polimorfonucleares en individuos susceptibles. Tal toxina podría ser probablemente la endotoxina de gérmenes gram negativos liberada de los biofilms formados en los reservorios de agua de los esterilizadores. Las endotoxinas pueden resistir los ciclos cortos de esterilización por vapor empleados en la cirugía L.A.S.I.K.. Estos autores realizaron una investigación epidemiológica en un brote epidémico de D.L.K. en su clínica. Se diagnosticaron 52 casos en 983 procedimientos L.A.S.I.K. en un periodo de 11 meses. El 49% de los casos ocurrieron en los primeros 4 meses, y en el primer mes la queratitis lamelar se desarrolló en 1/3 de la muestra. Los autores detectaron la presencia de abundante crecimiento de biofilm en los aparatos empleados en la esterilización del instrumental quirúrgico. Aislaron la bacteria *Burkholderia Pickettii* del biofilm formado en el interior de su esterilizador y, además, detectaron endotoxinas en el agua y fluidos asociados a los procedimientos. La investigación epidemiológica mostró que las medidas establecidas para controlar y eliminar el biofilm del esterilizador desde la novena semana del estudio se asociaron a una reducción estadísticamente significativa del número de casos de queratitis laminar difusa. En los últimos 7 meses del estudio sólo se diagnosticaron 3 casos, todos ellos relacionados con defectos epiteliales corneales. Las endotoxinas de gérmenes gram negativos son un potente agente quimiotáctico para neutrófilos y, desde hace tiempo, se han empleado en numerosos trabajos para inducir queratitis experimentalmente²²³. En estos modelos se ha demostrado que las endotoxinas son un potente estímulo para el reclutamiento de

neutrófilos en zonas de daño del epitelio corneal²²⁴. El mecanismo postulado por Holland¹²¹ es que el biofilm libera bacterias gram negativas en el agua destilada del reservorio de los esterilizadores. Las bacterias son eliminadas durante el ciclo de esterilización pero las endotoxinas de su pared, termoestables, no se inactivan y quedan recubriendo el instrumental. Dichas endotoxinas serían trasladadas al lecho estromal corneal por los instrumentos durante la intervención quirúrgica. Dado que los esterilizadores de ciclo corto con reservorio están muy extendidos en los protocolos de esterilización del instrumental quirúrgico para cirugía refractiva corneal y cirugía de catarata en numerosos centros oftalmológicos cabría preguntarse ¿por qué la queratitis laminar difusa no se presenta con mayor frecuencia? y ¿por qué esto no representa un problema en la cirugía intraocular?. La clave podría ser que sólo ciertos gérmenes gram negativos producen endotoxinas con alta potencia inflamatoria²³⁷ y, por otra parte, la respuesta del paciente podría ser dosis dependiente. Además, se sabe que los biofilms liberan bacterias en respuesta a ciertos estímulos de manera que las concentraciones de endotoxina pueden fluctuar²²⁴. Posiblemente, en cirugía de catarata las endotoxinas inoculadas por el instrumental son eliminadas adecuadamente de la cámara anterior mediante la fluídica de los facoemulsificadores ultrasónicos y la inyección de cefazolina intracamerular como profilaxis antibiótica al término del acto quirúrgico. La publicación de Holland¹²¹ muestra que cuando se producen brotes epidémicos de D.L.K. se debe sospechar de las endotoxinas como agente etiológico e instituir las medidas de investigación y control epidemiológico acertadas. Asimismo, en otro trabajo, Stulting²²⁵ relata la efectividad del cambio de un esterilizador con reservorio a otro sin reservorio en la reducción cinco veces de la incidencia de queratitis lamelar postquirúrgica en su serie (Tabla XXIX).

Los casos de queratitis laminar difusa esporádicos, presumiblemente endógenos, son el resultado de la activación de mecanismos que conducen a la producción de citoquinas -por las células epiteliales y queratocitos¹²⁹- tales como el factor estimulante y quimiotáctico de granulocitos (G-C.S.F.), la interleuquina 4 (I.L.-4), el péptido activador de neutrófilos (E.N.A.-78) y el factor quimiotáctico de neutrófilos derivado de monocitos (M.C.A.F.)²²⁶. Algunos ojos que desarrollan queratitis lamelar esporádica después de la foto-queratomileusis pueden presentar más concentración de citoquinas derivadas del epitelio inoculadas en la entrecara corneal durante el procedimiento o tener factores genéticos o idiosincrásicos que incrementen el influjo de células inflamatorias por encima del nivel normal habitual en las córneas después del

L.A.S.I.K.²³⁶. En estos casos, la queratitis laminar difusa no sería más que la expresión de una respuesta reparadora tisular exagerada o alterada¹¹⁸. Como ya hemos indicado, los casos esporádicos parecen estar relacionados con factores intrínsecos o endógenos propios del individuo^{114, 226} tales como restos de sangre en la interfase¹³⁵, flora bacteriana saprófita palpebral (*Staphylococcus Aureus*)¹³⁶, secreciones de las glándulas de Meibomio¹³⁹, respuesta inmune de cada persona (atopia¹⁴¹, rosácea¹²⁴) y las desepitelizaciones^{124, 125, 126, 127, 128}. Los estímulos de queratitis laminar difusa esporádica pueden actuar en el momento de la cirugía lamelar o meses después desencadenado la entidad denominada “queratitis laminar tardía”^{112, 124, 125, 143, 147, 148, 149, 150, 151}, la cual es tardía en relación al acto quirúrgico pero no al estímulo inflamatorio desencadenante; se han descrito casos de D.L.K. tardía tras defectos epiteliales^{111, 125, 148}, iritis²¹⁷ y queratoconjuntivitis adenovírica²⁰² (TablaXXIX).

Tabla XXIX. Factores etiológicos asociados a queratitis laminar difusa.

DLK Epidémica	<p>Precoz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endotoxinas bacterias gram negativas. • Talco y/o polvo de los guantes quirúrgicos²²⁷. • Detergentes (Palmolive Ultra, Klenzyme). • Partículas y/o aceite del microqueratomo, cuchillas. • Povidona yodada (Betadine).
DLK Esporádica	<p>Precoz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atopia, rosácea, dermatitis de contacto. • Defectos epiteliales, erosiones recurrentes. • Secreciones de las glándulas de Meibomio. • Toxinas de la flora bacteriana palpebral. • Restos hemáticos en la interfase. <p>Tardía:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desepitelizaciones traumáticas, yatrogenia. • Iritis y uveítis anterior aguda. • Queratoconjuntivitis por adenovirus.

Por todo lo expuesto previamente, en la actualidad, hemos aumentado la rigidez de nuestros protocolos. El depósito de agua del STATIM 2000S es vaciado y secado

cuidadosamente dos veces por semana para evitar la acumulación bacteriana y de endotoxinas. Además, se hacen análisis de esporas periódicamente. También hemos eliminado el uso de Betadine intraoperatorio porque Wilson¹¹⁸ relaciona algunos casos de queratitis laminar difusa con el uso de dicho antiséptico. En su lugar, los pacientes usan soluciones de higiene palpebral (1 aplicación cada 12 horas) y colirio antibiótico (1 gota cada 6 horas) tres días antes del acto quirúrgico. Por otra parte, lavamos con alcohol absoluto las cuchillas del microqueratomo antes de la queratomileusis y nunca se reutilizan, tal y como recomiendan Levinger²⁰⁸ y Dada¹³³ respectivamente.

Según el día de debut de la queratitis laminar difusa en la semana inmediata a la intervención quirúrgica, en nuestro trabajo 31 ojos presentaron dicha complicación el primer día postquirúrgico (64.60%), 4 ojos el segundo (8.30%), 1 ojo el tercero (2.10%), 2 casos los días 4º, 5º y 6º lo que supone un porcentaje válido del 4.20%, respectivamente, y 6 ojos el último día (12.50%) (Figura 40). Aunque la severidad de la inflamación puede variar, el curso evolutivo de la misma es bastante constante. Linebarger¹⁴⁵ ha aportado un esquema demostrativo del curso de la inflamación que tiene importancia para decidir en qué momento conviene intervenir de forma quirúrgica para el tratamiento de esta complicación. Según su experiencia, la reacción inflamatoria está casi siempre presente en el primer día tras la intervención quirúrgica presentando un pico de máxima intensidad aproximadamente en el 5º o 6º día postquirúrgico, afectándose la agudeza visual en función de la gravedad del cuadro. Hoffman¹¹⁵ coincide en señalar que el debut de la queratitis laminar difusa se realiza en la mayoría de casos en el primer día del postoperatorio y en el 87% el estadio al diagnóstico es leve (grado I). Sin embargo, en su estudio la queratitis lamelar alcanza su severidad máxima en el tercer día posquirúrgico. Esto concuerda con nuestra aseveración anterior en la cual postulábamos que la queratitis laminar difusa es una entidad clínica evolutiva cuyos los grados inflamatorios transcurren progresivamente. Por tanto, nuestros esfuerzos deben encaminarse hacia diagnosticar y tratar esta complicación precozmente evitando así su progresión. Será cardinal, pues, monitorizar diariamente a los enfermos que hayan padecido algún grado de queratitis lamelar postquirúrgica, por leve que sea.

Las manifestaciones clínicas pueden catalogarse en síntomas (lo que nota el enfermo, subjetivo) y signos (lo que evidencia el médico, objetivo). Podemos afirmar, según nuestra experiencia, que el grado I de queratitis laminar difusa es asintomático. Las manifestaciones principales en grados más altos de D.L.K. son la visión borrosa y la fotofobia aunque la agudeza visual sea buena. El dolor está relacionado con la

existencia de defectos epiteliales y/o úlceras postquirúrgicas. El signo más frecuente es el infiltrado corneal siendo también típica la presencia de algunas microestrías (Tabla XVI). Este infiltrado de la interfase no se extiende anteriormente hacia el flap ni posteriormente hacia el lecho. En ocasiones se observa un infiltrado periférico fuera del área de la queratectomía que se distribuye uniformemente por todo el espesor corneal pero que al alcanzar de zona de la entrecara se concentra en la misma. La disposición del infiltrado en la interfase corneal es difusa adoptando la morfología de las ondas de la arena en la playa o de las dunas en un desierto, sin un foco dominante aunque, a veces, pequeños y múltiples focos pueden estar presentes (Figura 43). Por este aspecto, se acuñó inicialmente el término del “Síndrome de las Arenas del Sahara”²²⁸ (S.A.S.) a la queratitis laminar difusa, hoy caído en desuso. No existe reacción inflamatoria en cámara anterior¹²⁰ o ésta es muy leve²¹⁸.

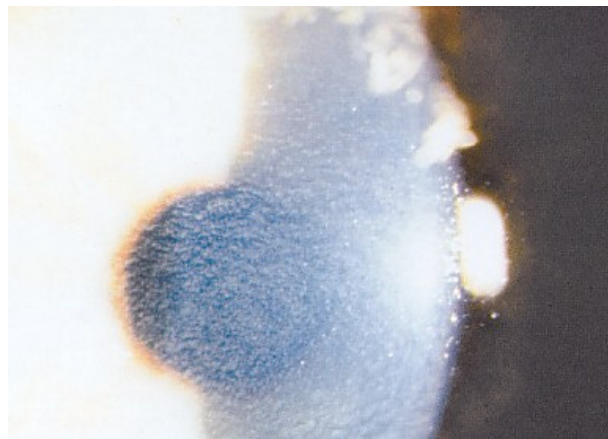


Figura 43. Queratitis laminar difusa grado III (Macaluso, 2.003).

A pesar de que en la literatura existen numerosos trabajos que investigan los factores asociados al desarrollo de queratitis lamelar difusa, al realizar en nuestro estudio el análisis bivariante tan solo resultaron estadísticamente significativas las siguientes variables: la comorbilidad total, la miopía, la hipermetropía, la intolerancia a lentes de contacto, la atopia, la fecha de intervención quirúrgica (recodificada en meses y por estaciones), la edad del paciente, el diámetro pupilar mesópico, la graduación objetiva del auto-refractómetro en hipermetropía, la refracción subjetiva en hipermetropía, la presión intraocular, la graduación del auto-refractómetro bajo ciclopléjico en hipermetropía y la refracción subjetiva ciclopléjica en hipermetropía. Esta asociación se redujo tras la regresión logística a tres variables: la edad, la

hipermetropía y la intolerancia a lentes de contacto. El diámetro pupilar mesópico quedó como variable confusora con una p límite ($p = 0.059$). Llama la atención que estas variables no han sido destacadas por ningún artículo de impacto, posiblemente porque se centran en factores externos y no subrayan las características internas de la muestra de forma tan exhaustiva como hemos hecho nosotros.

La **edad** es un factor de riesgo independiente para la queratitis laminar difusa. Como hemos definido reiteradamente, la queratitis laminar es una “reacción inflamatoria inespecífica, de etiología multifactorial, que acontece en una córnea con una interfase lamelar creada mediante L.A.S.I.K.”¹¹⁰. Con el proceso involutivo propio de la senectud los tejidos pierden capacidad e intensidad de respuesta tisular, no sólo a nivel ocular sino generalizado³¹. La edad media de nuestra muestra fue de 37.47 años, propia de adultos jóvenes, coincidiendo con Chung^{150, 179}. Es decir, población con alta respuesta tisular inflamatoria y reparadora.

En nuestro estudio la **hipermetropía**, aunque resultó significativa, fue la variable menos determinante. Generalmente, en Oftalmología, los pacientes hipermétropes son los que más problemas asocian. La hipermetropía es el error refractivo con más potencial ambliopígeno en la infancia. Puede presentar alteraciones de la motilidad ocular extrínseca asociadas, principalmente estrabismo convergente⁶⁸. En cuanto al porte y adaptación de lentes de contacto, las personas con hiperopía son las que refieren menor comodidad y peor calidad visual con este tipo de corrección óptica. Además, al tener mala visión cercana manipulan con poca habilidad dichas lentes y su colocación sobre la superficie ocular. Desde el punto de vista quirúrgico, la hipermetropía es el defecto más difícil de corregir. Resulta simple aplanar una superficie curva y esférica -según consideración bidimensional o tridimensional- como es la córnea, base del tratamiento de la miopía⁸⁵. Sin embargo, es complicado arquitectónicamente encurvar una esfera o bóveda, consiguiéndose adelgazando la periferia corneal de manera anular; éstos son los principios del tratamiento hipermetrópico^{33, 83}. En cirugía querato-refractiva lamelar nos basamos en la “ley de espesores”⁷⁶ para la corrección de los diferentes defectos refractivos. Aparte, por las dimensiones oculares más reducidas que en la miopía, en los ojos hiperópicos la queratomileusis suele ser más laboriosa, tanto en la colocación del anillo de succión como en el deslizamiento del microqueratomo por la rueda dentada. Comúnmente, dicha queratectomía lamelar se ve además dificultada por la tendencia a los movimientos de cicl torsión (interna o externa) de estos ojos. Otro factor de dificultad

quirúrgica añadida es la sensibilidad corneal presente en esta patología. Es típico en los usuarios de lentillas de cualquier tipo la presencia de una hipoestesia corneal⁶², por el hábito de la superficie ocular a estar en contacto permanente con un cuerpo extraño; esta condición hace que la cirugía sea menos estresante para el paciente. Como hemos señalado, pocos hipermétropes utilizan lentes de contacto. Además, la recuperación post-L.A.S.I.K. es más tediosa en la hiperopía. La convalecencia es más alargada en el tiempo⁸¹, padeciendo más efectos adversos que los pacientes miopes, sobretodo en la visión de halos nocturnos. Dicha alteración visual es más acusada en las personas con un diámetro pupilar escotópico grande, típico de ojos con iris de colores claros (azul, verde, miel). La recuperación de la sensibilidad al contraste es más lenta⁹⁰. La cirugía del cristalino, transparente o cataratoso, también es más complicada en la hipermetropía⁹³ debido a las reducidas dimensiones de la cámara anterior en esta clase de ojos, por un acortamiento del diámetro anteroposterior ocular. Ello puede provocar colapsos de la cámara anterior durante la fase de eliminación de fragmentos de la facoemulsificación y una presión vítrea con tendencia a la herniación recidivante de iris⁹⁴. Por todos estos argumentos esgrimidos, es congruente con nuestro razonamiento y entendimiento la asociación estadística existente entre la hipermetropía y la queratitis laminar difusa. Conocer si la hipermetropía puede servir de predictor de desarrollo de queratitis lamelar postquirúrgica en cirugía refractiva, así como los factores intrínsecos relacionados inextricablemente con esta asociación, y encontrar algún método de cálculo del riesgo inflamatorio corneal en los enfermos hipermétropes sometidos a L.A.S.I.K., quedan para otros futuros estudios. En la bibliografía actual, la serie hipermetrópica más extensa publicada es la de Winthrop¹⁸⁵ que estudia queratitis de etiología infecciosa en 43 procedimientos L.A.S.I.K., no analizando factores de queratitis laminar difusa.

La **intolerancia a las lentes de contacto** es un proceso inflamatorio ocular externo, bilateral y crónico, de origen desconocido. Se asocia con atopias (eczema, asma, urticaria). También llamada “conjuntivitis papilar asociada a lentes de contacto” fue descrita por primera vez en 1.950 (McIvor²²⁹) y posteriormente se relacionó con el uso de lentillas²³⁰ en 1.974. En este artículo se comprobó que sobre una serie de 176 usuarios de L.C. blandas, el 45% desarrollaron síntomas entre 3 y 33 meses tras el uso de las lentillas. Allansmith y colaboradores²³¹ determinaron que dicha conjuntivitis afectaba a portadores de L.C. blandas hidrofílicas tras 10 meses de utilización y a usuarios de L.C. duras tras 8.5 años, hallando un aumento de mastocitos, eosinófilos y

basófilos conjuntivales así como de neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas, de lo que dedujeron que el origen era inmunológico. Las peculiaridades inmunológicas e histopatológicas de la conjuntiva en pacientes con intolerancia a lentes de contacto²³² son una combinación de reacciones de hipersensibilidad tipo I (inmediata) y tipo IV (mediada por células). En las papilas conjuntivales se encuentran grandes grupos de células mononucleares, fibroblastos y colágeno recién secretado, además de células relacionadas con procesos alérgicos: mastocitos y eosinófilos. Estudios inmunohistoquímicos²³³ han mostrado células ricas en C.D.4, células T secretoras de interleuquina 4 y citoquinas producidas por células inflamatorias. Todas ellas inducen un aumento de glicoproteínas clase H.L.A. II en el epitelio conjuntival y células del estroma. Los portadores de lentes de contacto con frecuencia desarrollan este tipo de inflamación que puede simular una gran variedad de enfermedades corneoconjuntivales. En nuestro estudio, tras la regresión logística, existe una correlación significativa entre la intolerancia a lentes de contacto y el desarrollo de queratitis laminar difusa como complicación postquirúrgica del L.A.S.I.K.. Es plausible que una superficie ocular sensibilizada con cambios en la anatomía microscópica y sistema inmune, como hemos destacado, tenga mayor predisposición al desarrollo de una respuesta inflamatoria aumentada tras estímulos potencialmente desencadenantes como son la queratomileusis quirúrgica o la fotoablación láser⁵³. Los hallazgos inmunohistoquímicos referidos en la bibliografía^{111, 118, 129, 130, 150, 154} coinciden con los de las conjuntivitis asociadas a lentes de contacto en la modificación de las poblaciones celulares y secreción de citoquinas e interleuquinas. El infiltrado corneal predominante en las queratitis laminares difusas está formado por células polimorfonucleares neutrófilas¹⁵³.

El vasto y minucioso análisis hermenéutico de la bibliografía que hemos desplegado tanto de la anatomía, fisiología y patología corneales así como el estudio clínico de nuestra población muestral nos hacen converger hacia una reflexión morfológico-clínica acerca de las córneas sometidas a cirugía L.A.S.I.K.: *la creación anatómica de una cavidad virtual intracorneal que, por ende, modifica su respuesta fisiopatogénica a las distintas agresiones.*

Como hemos reiterado durante este trabajo y exposición, la queratitis lamelar difusa es una entidad inflamatoria que consiste en una infiltración coleccionada en el interior de la córnea operada, entre la cara estromal del colgajo corneal externo y el

estroma del lecho residual corneal. Los estudios de microscopia confocal^{148, 150, 154} revelan un infiltrado inflamatorio agudo concentrado en esa localización y también una infiltración en el resto de la córnea, zona de la bisagra del lentículo, área periférica, etc. Ha quedado demostrado ampliamente que el infiltrado inflamatorio está repartido de manera uniforme por todo el estroma corneal, aumentando su concentración en la entrecara corneal pero no estando circunscrito solamente a ésta, representando una verdadera “queratitis estromal difusa”.

Por otro lado, hay descritos casos en los que se produce un incremento de la presión intraocular en ojos miopes que responden a corticoides, en los cuales hay un aumento de la presión de perfusión corneal que da lugar a la aparición de un importante “espacio vacío” entre el colgajo corneal anterior y la córnea residual. En este espacio vacío se acumula líquido debido a esa alta presión de perfusión. La P.I.O. de estos ojos, mensurada mediante tonometría de aplanación de Goldmann²²², se presenta exageradamente baja, y más baja cuanto más cantidad de líquido hay acumulado en la interfase corneal^{203, 204, 205, 206}.

Uniendo estas dos observaciones, deducimos que hemos creado yatrógena y artificialmente una “cavidad virtual en el interior de la córnea de los pacientes operados de L.A.S.I.K.”. Esta cavidad está limitada por la cara anterior del lecho estromal residual, por la cara posterior del colgajo corneal y, superiormente, por la bisagra. En ella se coleccionan células y sustancias que, de otra manera cuando existen barreras arquitectónicas, estarían uniformemente repartidas por toda la sustancia intercelular del estroma corneal haciendo difícil su concentración⁴⁶. Esta forma de entender el cambio morfológico que se ha provocado en la córnea nos permite comprender los signos y la evolución de la queratitis laminar difusa. Una vez puesta en marcha una queratitis el infiltrado inflamatorio se distribuye por toda la córnea de forma generalizada, como prueban las observaciones postuladas clásicamente⁵², pero al existir una cavidad virtual secundaria a la queratectomía lamelar quirúrgica las células inflamatorias, citoquinas y detritus se acumulan en ese espacio. La queratitis laminar difusa puede evolucionar desde un Síndrome de las Arenas del Sahara²²⁸ hasta la aparición de un absceso corneal, con el consiguiente cortejo sintomático y clínico, con digestión del estroma perilesional como consecuencia de la activación de las colagenasas^{145, 152}. Dicha progresión indefectible esquematiza los grados III y IV de queratitis lamelar en los que esta inflamación favorecida discurre hacia la concentración de material purulento en la interfase de una córnea sin estructura normal.

Así pues, la queratitis laminar difusa no es una entidad patológica nueva. Representa la variación patofisiológica de una queratitis tradicional en una córnea no virgen que, por sus peculiaridades morfológicas, presenta un espacio libre sin barreras tisulares que facilita mucho su progresión, la acumulación de material inflamatorio en un área localizada y la génesis de un absceso. Por tanto, pensamos que un término acertado para denominar este proceso podría ser el de “derrame corneal”, evocando a los derrames pleurales asociados a enfermedades pulmonares.

La desaparición por cicatrización de esta cavidad virtual a la que nos referimos, si se produce, ocurre con el paso de los años paulatina y secundariamente a la remodelación tisular corneal. Mientras exista dicho espacio, total o parcial, estará favorecida la piogenia en el interior del entramado corneal.

Vistas así las cosas, huelga toda discusión sobre la etiología de la queratitis laminar difusa. La D.L.K. se produce por cualquier noxa que provoque una queratitis, como pueden ser endotoxinas bacterianas^{121, 144}, sustancias químicas irritantes^{118, 136, 137}, microqueratoma^{132, 133, 134} o desepitelización de la superficie corneal^{125, 126, 127, 128}. Se demuestra que la etiología de la queratitis lamelar difusa es multifactorial^{122, 123}, pensamiento generalizado entre los cirujanos refractivos.

La última reflexión que queremos presentar en este trabajo de tesis doctoral es de carácter filológico y etimológico. El acrónimo anglosajón L.A.S.I.K. (laser in situ keratomileusis), acuñado por Pallikaris⁸⁰ en 1.990, es un vocablo formado por siglas inglesas que a su vez incluyen otras siglas L.A.S.E.R.⁷⁷ (light amplification by stimulated emission of radiation). Supone, pues, un barbarismo no sólo por su origen sino también por su estructura. Creemos que la palabra latina más exacta sería *Foto-Queratomileusis*, aunque no se encuentre en la bibliografía por ser el inglés la lengua de la comunidad científica.

En resumen, la queratitis laminar difusa es una complicación inflamatoria postquirúrgica infrecuente que puede acontecer en el postoperatorio de la fotoqueratomileusis. Diagnosticada, tratada y monitorizada a tiempo no supone una amenaza anatómico-funcional para el aparato ocular salvo casos raros, tórpidos y refractarios que pueden originar secuelas permanentes y disminución severa de la visión¹⁵². En las tablas XXX y XXXI recopilamos las complicaciones de la

fotoqueratomileusis, compiladas de la bibliografía y de nuestra propia experiencia clínico-quirúrgica.

Tabla XXX. Complicaciones quirúrgicas de la Foto-Queratomileusis.

<p>Complicaciones intraoperatorias</p>	<p>1) En la queratomileusis o del microqueratomo</p> <p>(a) Párpados</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corte de pestañas • Corte de piel <p>(b) Epitelio corneal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deslizamiento epitelial • Erosiones epiteliales <p>(c) Flap o colgajo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corte incompleto • Corte completo (free-cup) • Corte irregular (plow-up) • Corte delgado o fino • Corte grueso • Corte perforado (button-hole) • Roturas o destrucción • Corte descentrado • Perforación corneal <p>2) En la fotoablación</p> <p>(a) Zona óptica inadecuada</p> <p>(b) Ablación no homogénea</p> <p>(c) Descentramientos</p> <p>3) En la reposición del flap</p> <p>(a) Dislocación del colgajo</p> <p>(b) Estrías o pliegues</p> <p>(c) Edema del colgajo</p> <p>(d) Retracción del colgajo</p>
---	--

Tabla XXXI. Complicaciones postquirúrgicas de la Foto-Queratomileusis.

<p>Complicaciones postoperatorias</p>	<p>1) Complicaciones del flap</p> <p>(a) Epitelio corneal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Queratopatía punteada • Epitelización de la entrecara <p>(b) Posicionamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estrías o pliegues • Desplazamiento • Pérdida del colgajo <p>2) Complicaciones de la fotoablación</p> <p>(a) Hipocorrección</p> <p>(b) Hipercorrección</p> <p>(c) Ectasia corneal</p> <p>3) Complicaciones infecciosas de la entrecara</p> <p>(a) Queratitis interlaminar aguda</p> <p>(b) Queratitis interlaminar subaguda</p> <p>4) Complicaciones inflamatorias de la entrecara</p> <p>(a) Queratitis laminar focal</p> <p>(b) Queratitis laminar difusa o Síndrome de las Arenas del Sahara</p> <p>5) Edema hipertensivo del colgajo o P.I.S.K.</p>
--	--

P.I.S.K. = Pressure Induced Interlamellar Stromal Keratitis²⁰⁴

F) CONCLUSIONES.

1. La *incidencia* de la *queratitis laminar difusa* en nuestro estudio fue del 9.8% con un intervalo de confianza del 95% (7.16 - 12.43).
2. El perfil clínico del paciente diagnosticado de queratitis laminar difusa es *asintomático*, siendo el *infiltrado corneal periférico* en la entrecara el hallazgo clínico más frecuente, generalmente de aparición en el *primer día* postquirúrgico.
3. Clasificando la queratitis laminar difusa el grado más frecuente fue el *grado I*, con una incidencia del 4.9% (intervalo de confianza del 95%: 2.98 - 6.81). Según la presentación, la queratitis laminar difusa *epidémica* tiene una frecuencia del 5.7% (intervalo de confianza del 95%: 3.64 - 7.75).
4. La *hipermetropía*, la *edad* y la *intolerancia a lentes de contacto* fueron las variables asociadas estadísticamente a la aparición de queratitis laminar difusa tras la regresión logística. El diámetro pupilar mesópico quedó en el límite de significación estadística.
5. No se encontró asociación estadística entre la queratitis laminar difusa y la comorbilidad total, miopía, atopia, fecha de intervención, auto-refractómetro en hipermetropía, refracción subjetiva en hipermetropía, presión intraocular, auto-refractómetro bajo ciclopléjico en hipermetropía y refracción subjetiva ciclopléjica en hipermetropía.
6. El vocablo latino más apropiado para referirnos a la cirugía L.A.S.I.K. es el de "*Foto-Queratomileusis*".
7. Los ojos intervenidos de cirugía refractiva mediante Foto-Queratomileusis presentan una *cavidad virtual intracorneal* que modifica sus características anatómo-funcionales. La queratitis laminar difusa es una manifestación de dicho cambio fisiopatogénico.

G) ANEXOS.

Sexo	Edad	Ojo	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> I
------	------	-----	----------------------------	----------------------------

ANTECEDENTES MÉDICOS

Nº enfermedades oculares ____	Nº enf. sistémicas ____	Nº total de enfermedades ____
Miopía <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Anisometropía <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Alergia primaveral <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
Hipermetropía <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Estrabismo <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Migraña <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
Astigmatismo <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Ambliopía <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Sde. depresivo <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
Tolera lentes contacto <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Glaucoma <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Colesterol <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
Alergia medicamento <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Cataratas <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	HTA <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
Otros <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Atopia <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Diabetes <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no

VALORACIÓN PREOPERATORIA

Agudeza visual sin corrección	
Agudeza visual con su corrección habitual	
Diámetro pupilar mesópico	
Diámetro pupilar escotópico	
Diámetro de iris	
Lentes de contacto (Blandas / RPG / No)	
Auto-refractómetro	
Refracción subjetiva	
Ojo dominante (D/I)	
Queratometría	
Paquimetría	
Párpados (normales/anormales)	
Calidad de lágrima	
Tiempo ruptura de película lagrimal	
Presión intraocular	
Fragilidad epitelial	
Auto-refractómetro bajo efecto ciclopléjico	
Refracción subjetiva bajo efecto ciclopléjico	
Fondo de ojo. Lente de Goldmann	
Color de ojos	

CIRUGÍA REFRACTIVA

Técnica quirúrgica utilizada	<input type="checkbox"/> LASIK	<input type="checkbox"/> ReLASIK	<input type="checkbox"/> PRK
Fecha de intervención quirúrgica			

VALORACIÓN POSTQUIRÚRGICA

Día de diagnóstico de la Queratitis Laminar Difusa	
DLK	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
DLK tipo (epidémica / esporádica)	
Grado de la DLK (I, II, III y IV)	
Asintomático	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
Fotofobia	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
Visión borrosa	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
Hiperemia ocular	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
Dolor ocular	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
Paquimetría postquirúrgica	

H) BIBLIOGRAFIA.

1. Sadler TW. Ojo. En: Sadler TW (ed.). Langman Embriología Médica con orientación clínica 8ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2001; 381-391.
2. Newgreen DF, Erickson CA. The migration of neural crest cells. *Int Rev Cytol* 1986; 103: 89-143.
3. O'Rahilly R. The timing and sequence of events in the development of the human eye and ear during the embryonic period proper. *Anat Embryol* 1983; 168: 87-99.
4. Fini ME, Strissel KJ, West-Mays JA. Perspectives on eye development. *Dev Genet* 1997; 20: 175-185.
5. Cvekl A, Piatigorsky J. Lens development and crystalline gene expression: many roles for Pax-6. *BioEssays* 1996; 18: 621-630.
6. Toole BP, Trelstad RL. Hyaluronate production and removal during corneal development in the chick. *Dev Biol* 1971; 26: 28-35.
7. Hay ED. Development of the vertebrate cornea. *Int Rev Cytol* 1980; 63: 263-322.
8. Coulombre AJ, Coulombre JL. The role of intraocular pressure in the development of the chick eye. III. Ciliary body. *Am J Ophthalmol* 1957; 44: 85-92.
9. Coulombre JL, Coulombre AJ. Lens development: fiber elongation and lens orientation. *Science* 1963; 142: 1489-1490.
10. Salvat Editores SA. Diccionario terminológico de ciencias médicas. Décima edición. Barcelona: Imprenta Hispano-Americana, 1972; 265.
11. Donzis PB, Insler MS, Gordon RA. Corneal curvatures in premature infants. *Am J Ophthalmol* 1988; 99: 213.
12. Gipson IK. Anatomy of the conjunctiva, cornea and limbus. En: Smolin G, Thoft RA (eds.). *The Cornea* 3rd ed. Boston: Little Brown, 1987; 3-24.
13. Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 785.
14. Müller LJ, Pels E, Vrensen GFJM. Ultrastructural organization in human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 476-488.
15. Müller LJ, Vrensen GFJM, Pels L, et al. Architecture of the human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 985-994.
16. Payrau P, Pouliquen Y, Faure JP, Offret G. La transparence de la cornée. Les mécanismes de ses alteracions. Paris: Masson Cie, 1967.
17. Harding CV, et al. A comparative study of corneal epithelial cell surfaces utilizing the scanning electron microscope. *Invest Ophthalmol* 1974; 13: 906.
18. Hoffman F. The surface of epithelial cells of the cornea under the scanning electron microscope. *Ophthalmol Res* 1972; 3: 207.
19. Pfister RR. The normal surface of corneal epithelium scanning electron microscopic study. *Invest Ophthalmol* 1973; 12: 654.
20. Gipson IL, Anderson RA. Actin filaments in normal and migrating corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 161.
21. Kuwabara T, Perkins DG, Cogan DG. Sliding of the epithelium in experimental corneal wounds. *Invest Ophthalmol* 1976; 15: 4.
22. Masutani M, et al. Detection of specific collagen types in normal and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 20: 738.
23. Madri JA, et al. Ultrastructural localization of fibronectin and laminin in the basement membrane of the murine kidney. *J Cell Biol* 1980; 86: 682.

24. Millin JA, Golub BM, Foster CS. Human basement membrane components of keratoconus and normal corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27: 604.
25. Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Tislade A. Anchoring fibrils from a complex network in human and rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28: 212.
26. François J, Rabaey M, Vandermeersche G. Ultrastructure de la cornée au microscope électronique. *Ophthalmologica* 1954; 127: 74-85.
27. Freeman IL. Collagen polymorphism in mature rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17: 171.
28. Robert L, Robert B. The macromolecular structure of normal cornea. *Arch Ophthalmol* 1975; 35: 11-22.
29. Praus R, Brettschneider I. Glycosaminoglycans in embryonic and postnatal human cornea. *Ophthalmic Res* 1975; 7: 542.
30. Scott JE. Proteoglycan: collagen interaction and corneal ultrastructure. *Biochem Soc Trans* 1991; 19: 887-891.
31. Kuwabara T. Current concepts in anatomy and histology of the cornea. *Contact Intraocular Lens Med J* 1978; 4: 101.
32. Abbott RL, et al. Specular microscopic and histologic observations in non-guttate corneal endothelial degeneration. *Ophthalmology* 1981; 88: 788.
33. Hjortdal JO. On the mechanical properties of the cornea with particular reference to refractive surgery. *Acta Ophthalmol (Suppl 225)* 1998; 76: 8-19.
34. Newsome DA, et al. Detection of specific collagen types in normal and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 20: 738.
35. Waring GO, Laibson PR, Rodrigues M. Clinical and pathologic alterations of Descemet's membrane, with emphasis on endothelial metaplasia. *Surv Ophthalmol* 1974; 18: 325-368.
36. Kenney C, et al. Analyses of collagens from ultrastructurally pure Descemet's membrane and cultured endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17 (Suppl): 253.
37. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 779-782.
38. Bergmanson JPG. Histopathological analysis of corneal endothelial polymegathism. *Cornea* 1992; 11: 133-142.
39. Waring GO, Bourne BM, Edelhauser HF, et al. The corneal endothelium: normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology* 1982; 89: 531-590.
40. Kreutziger GO. Lateral membrane morphology and gap junction structure in rabbit corneal endothelium. *Exp Eye Res* 1986; 23:285.
41. Rosenblum P, et al. Hereditary Fuchs' dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 455.
42. Green K. Physiology and biophysics of the cornea transport permeability and hydration characteristics. *Cryobiology* 1986; 23/6: 565.
43. Harvitt DM, Bonanno JA. Oxygen consumption of the rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 444-448.
44. Freegard TJ. The physical basis of transparency of the normal cornea. *Eye* 1997; 11: 465-471.
45. Maurice DM. The structure and transparency of the cornea. *J Physiol* 1957; 136: 263-286.
46. McMenamin PG, Steele C, McGhee CNJ. Cornea: anatomy, physiology and healing. En: McGhee CNJ (ed.). *Excimer lasers in Ophthalmology*. London: Martin Dunitz, 1997; 41-63.

47. Derrington A. El proceso visual. En: Artigas JM, Capilla P, Felipe A, Pujol J (eds.). *Optica fisiológica Psicofísica de la visión*. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1995; 1-39.
48. Dua HS, Gomez JAP, Singh A. Corneal epithelial wound healing. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 401-408.
49. Gipson IK, Watanabe H, Zieske J. Corneal wound healing and fibronectin: a review. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 3: 149-163.
50. Kruse FE. Stem cells and corneal epithelial regeneration. *Eye* 1994; 8: 170-187.
51. Tseng SCG. Concept and application of limbal stem cells. *Eye* 1989; 3: 141-157.
52. Robb RM, Kuwabara T. Corneal wound healing. The movement of polymorphonuclear leukocytes into corneal wounds. *Arch Ophthalmol* 1962; 68: 632.
53. Sudar Raj N, Geiss MJ, Fantes F, et al. Healing of excimer laser ablated monkey corneas: an immunohistochemical evaluation. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1604.
54. Koch PS, Frederick A, et al. Ultrastructure of human lenticles in keratophakia. *Arch Ophthalmol* 1981; Vol 99 (9): 1634-1639.
55. Jester JV, Rodrigues MM, Villaseñor RA, et al. Histopathologic, ultrastructural and experimental studies. *Ophthalmology* 1984; 91: 793-805.
56. Kohlhaas M, Draeger J, Lerche RC, et al. Corneal reinnervation after keratomileusis in situ and keratomileusis myopica: a comparison. *Klin-Monatsbl-Augenheilkd* 1995; 206 (2): 103-106.
57. Tuft SJ, Gartry DS, Rowe MI, Meek KM. Photorefractive keratectomy implications of corneal wound healing. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 243-247.
58. Amm M, Wetzel W, Winter M, et al. Histopathological comparison of photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis in rabbits. *J Refract Surg* 1996; 12 (7): 758-766.
59. Colin J, Cochener B, Le Folch G. Corneal endothelium after PRK and LASIK. *J Refract Surg* 1996; 12 (6): 674.
60. Güell JL, Muller A. Laser in situ keratomileusis (LASIK) for myopia from -7 to -18 diopters. *J Refract Surg* 1996; 12 (2): 222-228.
61. Pérez-Santonja JJ, Tervo TM, et al. Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41 (2): 393-397.
62. Pérez-Santonja JJ, Tervo TM, et al. Recovery of corneal nerve morphology following laser in situ keratomileusis. *Exp Eye Res* 1998; 66 (6): 755-763.
63. Knorz MC, Liermann A, Seiberth V, Steiner II, Wiesinger B. Laser in situ keratomileusis to correct myopia of -6.00 to -29.00 diopters. *J Refract Surg* 1996; 12: 575-584.
64. Slowik C, Somodi S, Thaer AA, Jörgensen JS, Neumann A, Guthoff R. Das Wundheilungsverhalten intrastomaler Hornhautläsionen nach Laser in situ keratomileusis. En: Rochels (ed): 9º Kongress der DGII, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1995; 523-531.
65. Saunders KJ. Early refractive development in humans. *Surv Ophthalmol* 1995; 40: 207-216.
66. O'Hara MA, Nelson LB. Heredity of refractive errors. En: Duane's: *Foundations of Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott, 1992; I (cap 65): 1-11.
67. Sorsby A. Biology of the eye as an optical system. En: Duane's: *Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott, 1995; I (cap 34): 1-17.

68. Ingram RM, Gill LE, Lambert TW. Effect of spectacles on changes of spherical hypermetropia in infants who did, and did not, have strabismus. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1333.
69. Hirsch MJ, Weymouth FW. Prevalence of refractive anomalies. En: Grosvenor T, Flom M (eds.). *Refractive anomalies research and clinical applications*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1990; 15-36.
70. Stone AS, Lin TP, Iuvone M, Laties AM. Postnatal control of ocular growth: dopaminergic mechanisms. En: *Myopia and control of eye growth*. Chinchester: J Wiley & Sons, 1990; 45-62.
71. Organización Nacional de Ciegos Españoles. O.N.C.E. *Así somos*. Toledo: Industria Gráfica Altair, 1996; 99-100.
72. Goldsmidtt E, Jensen H. Pharmaceutical agents in the control of myopia. *Res Clin Forums* 1987; 9: 43-51.
73. Harto MA, España E, Rodríguez V, Menezo JL. Cirugía del astigmatismo asociado a la cirugía intraocular. En: Menezo JL, Güell JL (eds.). *Corrección quirúrgica de la alta miopía*. Barcelona: Espaxs, 2001; 381-401.
74. Cárceles JA, Montoya MV, Salinas EM, Verdú AJ. Defectos de refracción. En: Solans T (ed.). *Refracción ocular y baja visión*. LXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología, 2003; 43-74.
75. Nadal J, Nadal M, Menacho R, Menacho A, Murube J, Murube E. Historia de la refracción. En: Solans T (ed.). *Refracción ocular y baja visión*. LXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología, 2003; 3-24.
76. Barraquer JI. Keratomileusis. *Int Surg* 1967; 48 (2): 103-117.
77. Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. Excimer laser surgery on the cornea. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 404.
78. Seiler T, Wollensak J. Myopic photorefractive keratectomy with the excimer laser. One-year follow-up. *Ophthalmology* 1991; 98 (8): 1156-1163.
79. 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 (4): 565-570.
80. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Stathi EZ, Frenschock O, Georgiadis A. Laser in situ keratomileusis. *Lasers Surg Med* 1990; 10 (5): 463-468.
81. McLeod SD. Beyond snellen acuity: the assessment of visual function after refractive surgery. *Arch Ophthalmol* 2001; 119 (9): 1371-1373.
82. Siganos CS, Kymionis GD, et al. Management of corneal ectasia after laser in situ queratomileusis with INTACS. *J Refract Surg* 2002; 18 (1): 43-46.
83. Alió JL, Ismail MM, Artola A, Pérez-Santonja JJ. Correction of hyperopia induced by photorefractive keratectomy using non-contact Ho:YAG laser thermal keratoplasty. *J Refract Surg* 1997; 13 (1): 13-16.
84. Haw WW, Manche EE. Conductive keratoplasty and laser thermal keratoplasty. *Int Ophthalmol Clin* 2002; 42 (4): 99-106.
85. Hoffmann F, Schuler A. Indications, results and complications of refractive corneal surgery with mechanical methods. *Curr Opin Ophthalmol* 1995; 6 (4): 67-72.
86. McDonald MB, Kaufman HE, Aquavella JV, et al. The Nationwide Study of Epikeratophakia for Myopia. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 375-383.
87. Steinert RF, Storie B, Smith P, et al. Hydrogel intracorneal lenses in aphakic eyes. *Arch Ophthalmol* 1996; 114 (2): 135-141.
88. Leaming DV. Practice styles and preferences of ASCRS members-2000 survey. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27: 948-955.

89. Fink AM, Gore C, Rosen ES. Refractive lensectomy for hyperopia. *Ophthalmology* 2000; 107: 1540-1548.
90. Aggarwal A, Khurana K, Nada M. Contrast sensitivity function in pseudophakics and aphakics. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 441-443.
91. Colin J, Robinet A. Clear lensectomy and implantation of a low-power posterior chamber intraocular lens for correction of high myopia: a four-year follow-up. *Ophthalmology* 1997; 104 (1): 73-77; discussion 77-78.
92. Güell JL, Rodríguez-Arenas AF, Gris O, Malecaze F, Velasco F. Phacoemulsification of the crystalline lens and implantation of an intraocular lens for the correction of moderate and high myopia: four-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29 (1): 34-38.
93. Thompson Jr RW, Choi DM, Price Jr FW. Clear lens replacement surgery. *International Ophthalmology Clinics* 2002; 42 (4): 131-152.
94. Holladay JT, Gills JP, Leidlein J, Cherchio M. Achieving emmetropia in extremely short eyes with two piggyback posterior chamber intraocular lenses. *Ophthalmology* 1996; 103: 1118- 1123.
95. Van der Heijde GL, Fechner PU, Worst JG. Optische konsequenzen der implantation einer negativen intraokularlinse bei myopen patienten. *Klin Mbl Augenheilk* 1988; 193: 99-102.
96. Praeger DL. Phakic myopic intraocular lens. An alternative to keratolenticulo-refractive procedures. *Ann Ophthalmol* 1988; 20: 246-250.
97. Praeger DL, Momose A, Muroff LL. Thirty-six months follow-up of a contemporary phakic intraocular lens for the surgical correction of myopia. *Ann Ophthalmol* 1991; 23: 6-11.
98. Menezo JL, Cisneros AL, Aviñó JA, Martínez-Costa R. Lente de sujeción iridiana tipo Artisan. En: Menezo JL, Güell JL (eds.). *Corrección quirúrgica de la alta miopía*. Barcelona: Espaxs, 2001; 305-323.
99. Baikoff G, Joly P. Correction chirurgicale des fortes myopies par implants phakes de chambre antérieure. Principes et resultants. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1989; 233: 109-125.
100. Allemann N, Chamon W, Tanaka HM, et al. Myopic angle-supported intraocular lenses: two-year follow-up. *Ophthalmology* 2000; 107 (8): 1549-1554.
101. Villarrubia A, Gallardo JM, Bergillos M, et al. Intraocular phakic lens ZSAL-4 for high myopia corecction. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002; 77 (12): 661-668.
102. Fyodorov SN, Zuyev VK, Tumanyan ER. Modern approach to the stagewise complex surgical therapy of high myopia. *Transactions of International Symposium of IOL implantation and Refractive Surgery*. Moscow, RSFSP Ministry of Health 1987; 274-279.
103. Fyodorov SN, Zuyev VK, Tumanyan ER, et al. Analysis of long-term clinical and functional results of high myopia. *Ophthalmosurgery* 1990; 3: 57-58.
104. Sanders DR, Vukich JA, Doney K, Gaston M. U.S. Food and Drug Administration clinical trial of the Implantable Contact Lens for moderate to high myopia. *Ophthalmology* 2003; 110 (2): 255-266.
105. Davidorf JM, Zaldivar R, Oscherow S. Posterior chamber phakic intraocular lens for hyperopia of +4 to +11 diopters. *J Refract Surg* 1998; 14: 306-311.

106. Hoyos JE, Dementiev DD, Cigales M, Hoyos-Chacon J, Hoffer KJ. Phakic Refractive Lens experience in Spain. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28 (11): 1939-1946.
107. Sridhar MS, Rao SK, Vajpayee RB, et al. Complications of laser-in-situ-keratomileusis. *Indian J Ophthalmol* 2002 Dec; 50 (4): 265-282.
108. Tomi T, Nicula C, Nicula D. Complicatiile postoperatorii ale chirurgiei refractive corneene cu laserul excimer, tehnica LASIK. *Oftalmologia* 2003; 57 (2): 49-52.
109. Costin D, Constantin C, Ion C, Popa S. Incidente si complicatii la inceputul chirurgiei fotorefractive. *Oftalmologia* 2002; 54 (3): 72-74.
110. Smith RJ, Maloney RK. Diffuse lamellar keratitis. A new syndrome in lamellar refractive surgery. *Ophthalmology* 1998; 105: 1721-1726.
111. Harrison DA, Periman LM. Diffuse lamellar keratitis associated with recurrent corneal erosions after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001 Jul-Aug; 17 (4): 463-465.
112. Amano R, Ohno K, Shimizu K, Suzuki M, et al. Late-onset diffuse lamellar keratitis. *Jpn J Ophthalmol* 2003 Sep-Oct; 47 (5): 463-468.
113. Noda-Tsuruya T, Toda I, Asano-Kato N, et al. Risk factors for development of diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2004 Jan-Feb; 20 (1): 72-75.
114. McLeod SD, Tham VM, Phan ST, et al. Bilateral diffuse lamellar keratitis following bilateral simultaneous versus sequential laser in situ keratomileusis. *Br J Ophthalmol* 2003 Sep; 87 (9): 1086-1087.
115. Hoffman RS, Fine IH, Packer M. Incidence and outcomes of LASIK with diffuse lamellar keratitis treated with topical and oral corticosteroids. *J Cataract Refract Surg* 2003 Mar; 29 (3): 451-456.
116. Asano-Kato N, Toda I, Tsuruya T, et al. Diffuse lamellar keratitis and flap margin epithelial healing after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2003 Jan-Feb; 19 (1): 30-33.
117. Mulhern MG, Naor J, Rootman DS. The role of epithelial defects in intralamellar inflammation after laser in situ keratomileusis. *Can J Ophthalmol* 2002 Dec; 37 (7): 409-415.
118. Wilson SE, Ambrosio R Jr. Sporadic diffuse lamellar keratitis (DLK) after LASIK. *Cornea* 2002 Aug; 21 (6): 560-563.
119. Johnson JD, Harissi-Dagher M, Pineda R, et al. Diffuse lamellar keratitis: incidence, associations, outcomes, and a new classification system. *J Cataract Refract Surg* 2001 Oct; 27 (10): 1560-1566.
120. Alió JL, Pérez-Santonja JJ, Tervo T, et al. Postoperative inflammation, microbial complication, and wound healing following laser in situ queratomileusis. *J Refract Surg* 2000 Sep-Oct; 16 (5): 523-538.
121. Holland SP, Mathias RG, Morck DW, et al. Diffuse lamellar keratitis related to endotoxins released from sterilizer reservoir biofilms. *Ophthalmology* 2000 Jul; 107 (7): 1227-1233; discussion 1233-1234.
122. Steinert RF, McColgin AZ, White A, Horsburgh GM. Diffuse interface keratitis after laser in situ keratomileusis (LASIK): a nonspecific syndrome. *Am J Ophthalmol* 2000 Mar; 129 (3): 380-381.
123. Chao CW, Azar DT. Lamellar keratitis following laser-assisted in situ keratomileusis. *Ophthalmol Clin North Am* 2002 Mar; 15 (1): 35-40.
124. Yeoh J, Moshegov CN. Delayed diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001 Dec; 29 (6): 435-437.

125. Haw WW, Manche EE. Late onset diffuse lamellar keratitis associated with an epithelial defect in six eyes. *J Refract Surg* 2000 Nov-Dec; 16 (6): 744-748.
126. Shah MN, Misra M, Wihelmus KR, Koch DD. Diffuse lamellar keratitis associated with epithelial defects after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000 Sep; 26 (9): 1312-1318.
127. Jeng BH, Stewart JM, McLeod SD, Hwang DG. Relapsing diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis associated with recurrent erosion syndrome. *Arch Ophthalmol* 2004 Mar; 122 (3): 396-398.
128. Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Severe late-onset recurrent epithelial erosion with diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2003 Oct; 29 (10): 2019-2021.
129. Moilanen JA, Holopainen JM, Helinto M, et al. Keratocyte activation and inflammation in diffuse lamellar keratitis after formation of an epithelial defect. *J Cataract Refract Surg* 2004 Feb; 30 (2): 341-349.
130. Bühren J, Kohnen T. Corneal wound healing after laser in situ keratomileusis flap lift and epithelial abrasion. *J Cataract Refract Surg* 2003 Oct; 29 (10): 2007-2012.
131. MacRae SM, Rich LF, Macaluso DC. Treatment of interface keratitis with oral corticosteroids. *J Cataract Refract Surg* 2002 Mar; 28 (3): 454-461.
132. Thammano P, Rana AN, Talamo JH. Diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis with the Moria LSK-One and Carriazo-Barraquer microkeratomes. *J Cataract Refract Surg* 2003 Oct; 29 (10): 1962-1968.
133. Dada T, Sharma N, Vajpayee RB, Dada VK. Sterile central disciform keratopathy after LASIK. *Cornea* 2000 Nov; 19 (6): 851-852.
134. Wallin TR, Weikert MP, Moshirfar M. Effect of flap hinge placement on post-laser in situ keratomileusis wound healing in the presence of superior corneal vascularization. *J Cataract Refract Surg* 2003 Dec; 29 (12): 2448-2451.
135. MacRae SM, Macaluso DC, Rich LF. Sterile interface keratitis associated with micropannus hemorrhage after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1999 Dec; 25 (12): 1679-1681.
136. Holzer MP, Solomon KD, Vroman DT, Vargas LG, et al. Diffuse lamellar keratitis: evaluation of etiology, histopathologic findings, and clinical implications in an experimental animal model. *J Cataract Refract Surg* 2003 Apr; 29 (4): 542-549.
137. Holzer MP, Sandoval HP, Vargas LG, et al. Corneal flap complications in refractive surgery: Part 2: postoperative treatments of diffuse lamellar keratitis in an experimental animal model. *J Cataract Refract Surg* 2003 Apr; 29 (4): 803-807.
138. Sachdev N, McGhee CN, Craig JP, Weed KH, McGhee JJ. Epithelial defect, diffuse lamellar keratitis, and epithelial ingrowth following post-LASIK epithelial toxicity. *J Cataract Refract Surg* 2002 Aug; 28 (8): 1463-1466.
139. Ambrosio R Jr, Periman LM, Netto MV, Wilson SE. Bilateral marginal sterile infiltrates and diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2003 Mar-Apr; 19 (2): 154-158.
140. Macaluso DC, Rich LF, MacRae S. Sterile interface keratitis after laser in situ keratomileusis: three episodes in one patient with concomitant contact dermatitis of the eyelids. *J Refract Surg* 1999 Nov-Dec; 15 (6): 679-682.
141. Boorstein SM, Henk HJ, Elner VM. Atopy: a patient-specific risk factor for diffuse lamellar keratitis. *Ophthalmology* 2003 Jan; 110 (1): 131-137.

142. Probst LE, Foley L. Late-onset interface keratitis after uneventful laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2001 Jul; 27 (7): 1124-1125.
143. Weisenthal RW. Diffuse lamellar keratitis induced by trauma 6 months after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2000 Nov-Dec; 16 (6): 749-751.
144. Peters NT, Iskander NG, Anderson Penno EE, et al. Diffuse lamellar keratitis: isolation of endotoxin and demonstration of the inflammatory potential in a rabbit laser in situ keratomileusis model. *J Cataract Refract Surg* 2001 Jun; 27 (6): 917-923.
145. Linebarger EJ, Hardten DR, Lindstrom RL. Diffuse lamellar keratitis: diagnosis and management. *J Cataract Refract Surg* 2000 Jul; 26 (7): 1072-1077.
146. Bühren J, Cichocki M, Baumeister M, Kohnen T. Diffuse lamellare keratitis (DLK) nach Laser-in-situ-Keratomileusis. Klinische und konfokalmikroskopische Befunde. *Ophthalmologie* 2002 Mar; 99 (3): 176-180.
147. Amano R, Ohno K, Shimizu K, et al. (Late onset diffuse lamellar keratitis). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2003 Apr; 107 (4): 202-207.
148. De Rojas Silva V, Rodríguez-Ares T, Díez-Feijoo E, Sánchez-Salorio M. Confocal microscopy in late-onset diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003 Jan-Feb; 34 (1): 68-72.
149. Belda JI, Artola A, Alió J. Diffuse lamellar keratitis 6 months after uneventful laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2003 Jan-Feb; 19 (1): 70-71.
150. Chung MS, Pepose JS, El-Agha MS, et al. Confocal microscopic findings in a case of delayed-onset bilateral diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2002 Aug; 28 (8): 1467-1470.
151. Chang-Godinich A, Steinert RF, Wu HK. Late occurrence of diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *Arch Ophthalmol* 2001 Jul; 119 (7): 1074-1076.
152. Parolini B, Marcon G, Panozzo GA. Central necrotic lamellar inflammation after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001 Mar-Apr; 17 (2): 110-112.
153. Asano-Kato N, Toda I, Shimmura S, et al. Detection of neutrophils and possible involvement of interleukin-8 in diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2003 Oct; 29 (10): 1996-2000.
154. Bühren J, Baumeister M, Kohnen T. Diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis imaged by confocal microscopy. *Ophthalmology* 2001 Jun; 108 (6): 1075-1081.
155. Kuo IC, Margolis TP, Cevallos V, Hwang DG. *Aspergillus fumigatus* keratitis after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2001 Apr; 20 (3): 342-344.
156. Ritterband D, Kelly J, McNamara T, et al. Delayed-onset multifocal polymicrobial keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2002 May; 28 (5): 898-899.
157. Jabbarvand M, Hashemian MR, Abedinifar Z, Amini A. *Nattrassia mangiferae* keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2004 Jan; 30 (1): 268-272.
158. Alfonso JF, Baamonde MB, Santos MJ, et al. *Acremonium* fungal infection in 4 patients after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2004 Jan; 30 (1): 262-267.
159. Muallem MS, Alfonso EC, Romano AC, et al. Bilateral *Candida parapsilosis* interface keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2003 Oct; 29 (10): 2022-2025.

160. Peng Q, Holzer MP, Kaufer PH, et al. Interface fungal infection after laser in situ keratomileusis presenting as diffuse lamellar keratitis. A clinicopathological report. *J Cataract Refract Surg* 2002 Aug; 28 (8): 1400.
161. Verma S, Tuft SJ. *Fusarium solani* keratitis following LASIK for myopia. *Br J Ophthalmol* 2002 Oct; 86 (10): 1190-1191.
162. Gupta V, Dada T, Vajpayee RB, et al. Polymicrobial keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001 Mar-Apr; 17 (2): 147-148.
163. Kouyoumdjian GA, Forstot SL, Durairaj VD, Damiano RE. Infectious keratitis after laser refractive surgery. *Ophthalmology* 2001 Jul; 108 (7): 1266-1268.
164. Tuli SS, Yoo SH. *Curvularia* keratitis after laser in situ keratomileusis from a feline source. *J Cataract Refract Surg* 2003 May; 29 (5): 1019-1021.
165. Chung MS, Goldstein MH, Driebe WT Jr, Schwartz B. Fungal keratitis after laser in situ keratomileusis: a case report. *Cornea* 2000 Mar; 19 (2): 236-237.
166. Sridhar MS, Garg P, Bansal AK, Gopinathan U. *Aspergillus flavus* keratitis after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2000 Jun; 129 (6): 802-804.
167. Sridhar MS, Garg P, Bansal AK, Sharma S. Fungal keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000 Apr; 26 (4): 613-615.
168. Tripathi A. Fungal keratitis after LASIK. *J Cataract Refract Surg* 2000 Oct; 26 (10): 1433.
169. Muñoz G, Alió JL, Pérez-Santonja JJ, et al. Ulcerative keratitis caused by *Serratia marcescens* after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2004 Feb; 30 (2): 507-512.
170. Cuello OH, Caorlin MJ, Reviglio VE, et al. *Rhodococcus globerulus* keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2002 Dec; 28 (12): 2235-2237.
171. Ramírez M, Hernández-Quintela E, Beltrán F, Naranjo-Tackman R. Pneumococcal keratitis at the flap interface after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2002 Mar; 28 (3): 550-552.
172. Dada T, Sharma N, Dada VK, Vajpayee RB. Pneumococcal keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000 Mar; 26 (3): 460-461.
173. Quiros PA, Chuck RS, Smith RE, et al. Infectious ulcerative keratitis after laser in situ keratomileusis. *Arch Ophthalmol* 1999 Oct; 117 (10): 1423-1427.
174. Suresh PS, Rootman DS. Bilateral infectious keratitis after a laser in situ keratomileusis enhancement procedure. *J Cataract Refract Surg* 2002 Apr; 28 (4): 720-721.
175. Rudd JC, Moshirfar M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2001 Mar; 27 (3): 471-473.
176. Levartovsky S, Rosenwasser G, Goodman D. Bacterial keratitis after laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology* 2001 Feb; 108 (2): 321-325.
177. Karp KO, Hersh PS, Epstein RJ. Delayed keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000 Jun; 26 (6): 925-928.
178. Kohnen T, Schopfer D, Buhren J, Hunfeld KP. Flapamputation bei *Mycobacterium chelonae*-keratitis nach Laser-in-situ-keratomileusis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2003 Sep; 220 (9): 634-637.

179. Chung MS, Goldstein MH, Driebe WT Jr, Schwartz B. Mycobacterium chelonae keratitis after laser in situ keratomileusis successfully treated with medical therapy and flap removal. *Am J Ophthalmol* 2000 Mar; 129 (3): 382-384.
180. Garg P, Bansal AK, Sharma S, Vemuganti GK. Bilateral infectious keratitis after laser in situ keratomileusis: a case report and review of the literature. *Ophthalmology* 2001 Jan; 108 (1): 121-125.
181. Verma S, Watson SL, Dart JK, Eykyn SJ. Bilateral Mycobacterium chelonae keratitis following LASIK. *J Refract Surg* 2003 May-Jun; 19 (3): 379-380.
182. Suresh PS, Campbell I, Herzig S, Rootman DS. Mycobacterium keratitis following hyperopic laser in situ keratomileusis. *Can J Ophthalmol* 2001 Aug; 36 (5): 272-274.
183. Chandra NS, Torres MF, Winthrop KL, et al. Cluster of Mycobacterium chelonae keratitis cases following laser in-situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2001 Dec; 132 (6): 819-830.
184. Maloney RK. Cluster of Mycobacterium chelonae keratitis cases following laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2002 Aug; 134 (2): 298-299; author reply.
185. Winthrop KL, Steinberg EB, Holmes G, et al. Epidemic and sporadic cases of nontuberculous mycobacterial keratitis associated with laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2003 Feb; 135 (2): 223-224.
186. Freitas D, Alvarenga L, Sampaio J, et al. An outbreak of Mycobacterium chelonae infection after LASIK. *Ophthalmology* 2003 Feb; 110 (2): 276-285.
187. Yatziv Y, Varssano D, Lazar M. Infectious post-LASIK crystalline keratopathy caused by nontuberculous mycobacteria. *Cornea* 2003 Mar; 22 (2): 188; author reply.
188. Alvarenga L, Freitas D, Hofling-Lima AL, et al. Infectious post-LASIK crystalline keratopathy caused by nontuberculous mycobacteria. *Cornea* 2002 May; 21 (4): 426-429.
189. Giaconi J, Pham R, Ta CN. Bilateral Mycobacterium abscessus keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2002 May; 28 (5): 887-890.
190. Daines BS, Vroman DT, Sandoval HP, Steed LL, Solomon KD. Rapid diagnosis and treatment of mycobacterial keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2003 May; 29 (5): 1014-1018.
191. Solomon A, Karp CL, Miller D, et al. Mycobacterium interface keratitis after laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology* 2001 Dec; 108 (12): 2201-2208.
192. Fogla R, Rao SK, Padmanabhan P. Interface keratitis due to Mycobacterium fortuitum following laser in situ keratomileusis. *Indian J Ophthalmol* 2003 Sep; 51 (3): 263-265.
193. Seo KY, Lee JB, Lee K, Kim MJ, Choi KR, Kim EK. Non-tuberculous mycobacterial keratitis at the interface after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2002 Jan-Feb; 18 (1): 81-85.
194. Gelender H, Carter HL, Bowman B, Beebe WE, Walters GR. Mycobacterium keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2000 Mar-Apr; 16 (2): 191-195.

195. Holmes GP, Bond GB, Fader RC, et al. A cluster of cases of Mycobacterium szulgai keratitis that occurred after laser-assisted in situ keratomileusis. Clin Infect Dis 2002 Apr 15; 34 (8): 1039-1046.
196. Fulcher SF, Fader RC, Rosa RH Jr, et al. Delayed-onset mycobacterial keratitis after LASIK. Cornea 2002 Aug; 21 (6): 546-554.
197. Sharma N, Dada T, Dada VK, Vajpayee RB. Acute hemorrhagic keratoconjunctivitis after LASIK. J Cataract Refract Surg 2001 Mar; 27 (3): 344-345.
198. Sharma N, Dada T, Dada VK, Vajpayee RB. Acute haemorrhagic keratoconjunctivitis following laser in situ keratomileusis. Clin Experiment Ophthalmol 2000 Dec; 28 (6): 431-433.
199. Dhaliwal DK, Romanowski EG, Yates KA, Hu D, et al. Experimental laser-assisted in situ keratomileusis induces the reactivation of latent herpes simplex virus. Am J Ophthalmol 2001 Apr; 131 (4): 506-507.
200. Perry HD, Doshi SJ, Donnenfeld ED, Levinson DH, Cameron CD. Herpes simplex reactivation following laser in situ keratomileusis and subsequent corneal perforation. CLAO J 2002 Apr; 28 (2): 69-71.
201. Safak N, Bilgihan K, Gurelik G, Ozdek S, et al. Reactivation of presumed adenoviral keratitis after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg 2002 Apr; 28 (4): 725-727.
202. Randleman JB, Hewitt SM, Stulting RD. Delayed reactivation of presumed adenoviral subepithelial infiltrates after laser in situ keratomileusis. Cornea 2004 Apr; 23 (3): 302-305.
203. Nordlund ML, Grimm S, Lane S, Holland EJ. Pressure-induced interface keratitis: a late complication following LASIK. Cornea 2004 Apr; 23 (3): 225-234.
204. Belin MW, Hannush SB, Yau CW, Schultze RL. Elevated intraocular pressure-induced interlamellar stromal keratitis. Ophthalmology 2002 Oct; 109 (10): 1929-1933.
205. Hamilton DR, Manche EE, Rich LF, Maloney RK. Steroid-induced glaucoma after laser in situ keratomileusis associated with interface fluid. Ophthalmology 2002 Apr; 109 (4): 659-665.
206. Perek JG, Raviv T, Speaker MG. Grossly false applanation tonometry associated with interface fluid in susceptible LASIK patients. J Cataract Refract Surg 2001 Aug; 27 (8): 1143-1144.
207. Leu G, Hersh PS. Phototherapeutic keratectomy for the treatment of diffuse lamellar keratitis. J Cataract Refract Surg 2002 Aug; 28 (8): 1471-1474.
208. Levinger S, Landau D, Kremer I, et al. Wiping microkeratome blades with sterile 100% alcohol to prevent diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg 2003 Oct; 29 (10): 1947-1949.
209. Ahee JA, Kaufman SC, Samuel MA, et al. Decreased incidence of epithelial defects during laser in situ keratomileusis using intraoperative nonpreserved carboxymethylcellulose sodium 0.5% solution. J Cataract Refract Surg 2002 Sep; 28 (9): 1651-1654.
210. Jackson R, Feder G. Guidelines for clinical guidelines. BMJ 1998; 317: 427-428.
211. Carrada-Bravo T. Desarrollo y usos de la epidemiología clínica. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2000; 13 (3): 170-179.
212. Montés-Micó R, Alió JL, Charman WN. Dynamic changes in the tear film in dry eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 1615-1619.

213. Solomon R, Donnenfeld ED, Azar DT, et al. Infectious keratitis after laser in situ keratomileusis: Results of an ASCRS survey. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29: 2001-2006.
214. Lahners WJ, Hardten DR, Lindstrom RL. Peripheral keratitis following laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2003 Nov-Dec; 19 (6): 671-675.
215. Caso clínico nº19. En: Gimbel HV, Penno EEA (eds.). *Complicaciones en LASIK: prevención y tratamiento*. Barcelona: Espaxs, 2003; 225-226.
216. Kohlhaas M, Boehm AG, Spoerl E, et al. Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 471-476.
217. Keszei VA. Diffuse lamellar keratitis associated with iritis 10 months after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27 (7): 1126-1127.
218. Sen HN, Uusitalo R, Laatikainen L. Subclinical inflammation after laser in situ keratomileusis in corneal grafts. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28 (5): 782-787.
219. Maldonado MJ, Juberías JR, Moreno-Montañés J. Extensive corneal epithelial defect associated with internal hordeolum after uneventful laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28 (9): 1700-1702.
220. Consultation section: refractive surgical problem. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27 (1):13-15.
221. Snellen H. Methods of determining acuity of vision. En: Norris WF, Oliver A (eds.). *Systems of diseases of the eye*. Vol 2. Philadelphia, 1897; 93-98.
222. Goldmann H, Schmidt T. Über applanationstonometrie. *Ophthalmologica* 1957; 134: 221-242.
223. Schultz CL, Morck DW, McKay SG, Olson ME, Buret AG. Lipopolysaccharide induced acute red eye and corneal ulcers. *Exp Eye Res* 1997; 64: 3-9.
224. Schultz CL, Buret AG, Olson ME, Ceri H, Read RR, Morck DW. Lipopolysaccharide entry in the damaged cornea and specific uptake by polymorphonuclear neutrophils. *Infection and immunity* 2000; 68: 1731-1734.
225. Stulting RD, Randleman JB, Couser JM, Thompson KP. The epidemiology of diffuse lamellar keratitis. *Cornea* 2004; 23: 680-688.
226. Netto MV, Mohan RR, Ambrosio R, Hutcheon AEK, Zieske JD, Wilson SE. Wound healing in the cornea. A review of refractive surgery complications and new prospects for therapy. *Cornea* 2005; 24: 509-522.
227. Hoffman RS, Fine IH, Packer M, Reynolds TP, Bebbler CHV. Surgical glove-associated diffuse lamellar keratitis. *Cornea* 2005; 24: 699-704.
228. Hatis A. Sands of the Sahara syndrome. En: Agarwal S, Pallikaris I, Knorz NC, Agarwal A, Neuhau T (eds.). *Refractive Surgery*. 1st ed. Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, 2000; 339-350.
229. McIvor J. Contact allergy to plastic artificial eyes: preliminary report. *Can Med Assoc J* 1950; 1: 164-165.
230. Spring TF. Reaction to hydrophilic contact lenses. *Med J Aust* 1974; 1: 449-451.
231. Allansmith MR, Korb DR, Greiner JV, et al. Giant papillary conjunctivitis in contact lens wearers. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 697-708.
232. Abelson MB, Madiwale N, Weston JR. Conjunctival eosinophils in allergic ocular disease. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 505-506.

233. Trocme SCI, Bonini ST, Bakey NP, et al. Late-phase reaction in topically induced ocular anaphylaxis in the rat. *Curr Eye Res* 1988; 7: 437-443.
234. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Siganos CS, Tsilimbaris MK. A corneal flap technique for laser in situ keratomileusis. *Arch Ophthalmol* 1991; 109 (12): 1699-1702.
235. Ortega J. Queratitis lamelar difusa. Revisión bibliográfica. *Microcirugía Ocular* 2003; 1: 45-51.
236. Ortega J, Damas B, Llovet F. Queratitis lamelar difusa en pacientes que no han sido tratados con antiinflamatorios tópicos postoperatorios. *Microcirugía Ocular* 2006; 14(1): 3-6.
237. Villarrubia A, Palacín E, Gómez del Río M, Martínez P. Description, etiology and prevention of an outbreak of diffuse lamellar keratitis after LASIK. *J Refract Surg* 2007; 23(5): 482-486.