



ARTÍCULO ORIGINAL

Microscopia confocal cuantitativa del haze corneal y correlación con la ametropía a tratar en cirugía refractiva de superficie



Eduardo Rojas Alvarez* y Janet González Sotero

Unidad Académica de Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador

Recibido el 2 de julio de 2015; aceptado el 19 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 19 de enero de 2016

PALABRAS CLAVE

Haze;
Córnea;
Cirugía refractiva;
Morfometría;
Correlación;
Ametropía

Resumen

Objetivo: Describir las variaciones del haze corneal morfométrico, posterior a tratamiento con excímer láser de superficie, y su relación con la ametropía a tratar.

Método: Se realizó una investigación observacional, descriptiva, longitudinal y prospectiva en 56 pacientes (111 ojos) intervenidos de astigmatismo miópico por la técnica quirúrgica LASEK con mitomicina. Se utilizó el microscopio confocal Confoscan 4 de NIDEK para la obtención y análisis de las imágenes. Los datos se procesaron a través del programa SPSS 21.0, ANOVA de medidas repetidas para un factor con ajuste del intervalo de confianza por Bonferroni, correlación de Pearson y obtención de modelo de regresión lineal.

Resultados: Se obtuvo correlación directa significativa entre el grosor del haze corneal y la magnitud de la ametropía. A mayor valor de esta variable, mayor es el grosor del haze corneal obtenido, y existe mayor correlación a los 3 meses de la operación. El valor de R2 obtenido no es óptimo. Solo el 39% de las variaciones del haze corneal son dependientes de la magnitud de la ametropía tratada.

Conclusiones: El grosor del haze corneal obtenido en pacientes intervenidos con excímer láser mediante la técnica LASEK es dependiente de la magnitud de la ametropía a tratar, y adquiere su mayor valor a los 3 meses de posoperatorio. La magnitud de la ametropía no es el único factor influyente en la aparición y grosor del haze. En córneas transparentes en el posoperatorio de LASEK siempre existe algún grado de haze corneal morfométrico.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Teléfono: +2830752.

Correo electrónico: drrojasalvarez@gmail.com (E. Rojas Alvarez).

KEYWORDS

Haze;
Cornea;
Refractive surgery;
Morphometry;
Correlation;
Ametropy

Quantitative confocal microscopy of corneal haze and correlation with the ametropy to be treated, in surface refractive surgery

Abstract

Objective: To describe variations of corneal morphometric haze, in surface Excimer Laser treatment, and its relationship with the ametropy magnitude.

Method: A prospective, longitudinal observational and descriptive research was carried out in 56 patients (111 eyes) who underwent of myopic astigmatism LASEK surgical technique, with Mitomycin. We used the confocal microscope NIDEK 4 Confoscan for the collection and analysis of the images. Data were processed through the program SPSS 21.0, ANOVA for repeated measurements for a factor with the confidence interval adjustment by Bonferroni, Pearson correlation and linear regression model.

Results: Significant direct correlation between the thickness of the corneal haze and the magnitude of the ametropy was obtained. Higher value of this variable, it is the thickness of the retrieved corneal haze, and there is more correlation to the three months of operation. The value of R2 retrieved is not optimal. Only 39% of the corneal haze variations are dependent on the magnitude of the treated ametropy.

Conclusions: The corneal haze thickness obtained in patients who underwent surgery with Excimer Laser through the LASEK technique, is dependent on the magnitude of the ametropy, and acquires its greatest value at 3 months postoperative. The magnitude of the ametropy is not the only factor influencing haze thickness. In transparent corneas in the postoperative of LASEK, always there is some degree of morphometric corneal haze.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El haze corneal es una complicación de la cirugía refractiva, originado por la cicatrización superficial del estroma, que se observa como una opacidad reticulada del estroma inmediatamente subyacente al epitelio que recubre la zona de ablación. El desarrollo de una neblina corneal reticulada es parte normal del proceso biológico reparativo corneal, siendo los aspectos anatomopatológicos más destacados de este proceso la ausencia de membrana de Bowman, el depósito de colágeno tipo III, la ausencia de queratán-sulfato sulfatado en la matriz extracelular, el desorden en la distribución espacial de las fibras de colágeno, el aumento en grandes cantidades de fibronectina, laminina y el incremento del tamaño y número de queratinocitos adyacentes al área de tratamiento^{1,2}.

El haze corneal suele alcanzar la mayor intensidad al tercer mes del posoperatorio, con tendencia a decrecer de forma gradual hasta el año y medio tras la cirugía³⁻⁵. Su intensidad es mayor en pacientes jóvenes, cuando existen contornos abruptos de la ablación, cese prematuro de corticoides, retraso en la epitelización y presencia de ciertas enfermedades sistémicas como colagenopatías y endocrinopatías, pero el factor que parece fundamental es la profundidad de la ablación, y esta es directamente proporcional a la magnitud de la ametropía. Otros factores más discutidos son el uso de anticonceptivos orales, la radiación ultravioleta y los factores raciales como el color del iris, entre otros⁶⁻⁸.

Objetivo

Describir las variaciones del haze corneal morfométrico, posterior al tratamiento con excímer láser de superficie, y su relación con la ametropía a tratar.

Método

Se realizó una investigación observacional, descriptiva, longitudinal y prospectiva en el Servicio de Oftalmología del Hospital Abel Santamaría Cuadrado en Pinar del Río, Cuba. El universo del estudio estuvo constituido por los pacientes que asistieron a consulta de cirugía refractiva y cumplieron con los criterios establecidos para recibir tratamiento quirúrgico con la técnica quirúrgica LASEK, del 1 de noviembre de 2010 al 31 de mayo de 2011: 56 pacientes (111 ojos).

Criterios de inclusión

- Edad mayor de 20 años con estabilidad refractiva de 2 años.
- Defecto refractivo: miopía hasta 8 dioptrías, astigmatismo hasta 4 dioptrías, astigmatismo miópico compuesto con menos de 8 dioptrías (en suma algebraica de esfera y cilindro).
- Agudeza visual sin corrección de 0.5 o menos.
- Agudeza visual con corrección en el ojo de menor visión superior a 0.3.

- Lecho corneal residual programado mayor de 400 μ .
- Queratometría media inicial y programada final entre 36 y 48 dioptrías.
- Paquimetría preoperatoria superior a 500 μ .
- Topografía corneal normal.

Criterios de exclusión

Generales

- Pacientes que no cooperaron en la realización de la microscopia confocal.
- Pacientes que no asistieron a alguna de las consultas programadas en el estudio.
- Pacientes que no otorgaron su consentimiento para participar en el estudio.
- Enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, epilepsia, enfermedades del colágeno, inmunodeprimidos, trastornos psiquiátricos, síndrome Marfán, Ehlers Danlos, psoriasis.
- Infecciones sistémicas.
- Embarazo y puerperio (hasta 6 meses).

Oculares

- Ojo único.
 - Alteración de los anexos oculares y de la lágrima (infección, inflamación, ojo seco).
 - Configuraciones orbitarias anormales (órbitas pequeñas o profundas, hendidura palpebral pequeña, enoftalmos, arco superciliar prominente).
 - Enfermedad corneal previa (queratitis por herpes simple, zóster, ectasia corneal confirmada o en sospecha, erosiones corneales recidivantes, leucomas, pannus, distrofias, degeneraciones).
 - Uso continuo de lentes de contacto en el año previo al estudio.
- Estrabismo u operación previa del mismo.
 - Cirugía refractiva corneal anterior.
 - Glaucoma o hipertensión ocular.
 - Esclerosis del cristalino o catarata.
 - Uveítis.
 - Historia de desprendimiento de retina, vitrectomía, degeneración macular, retinosis pigmentaria.

Para el estudio de las variables fueron definidas previamente por microscopia confocal las siguientes imágenes que constituyen límites de referencia:

Imagen de epitelio corneal apical: definida como capa de células poligonales de bordes definidos, con núcleo brillante que resalta sobre el citoplasma homogéneo (fig. 1).

Imagen de estroma corneal: definida por la presencia de cuerpos ovales, alargados y brillantes (presumiblemente núcleos de queratocitos) que contrastan sobre el fondo oscuro (fig. 2).

Imagen de haze corneal: definida por imagen de estroma corneal donde no pueden ser definidos los límites de los queratocitos, con mayor brillo que el resto de las imágenes estromales y que coincide con picos en la curva CMTF (fig. 3).

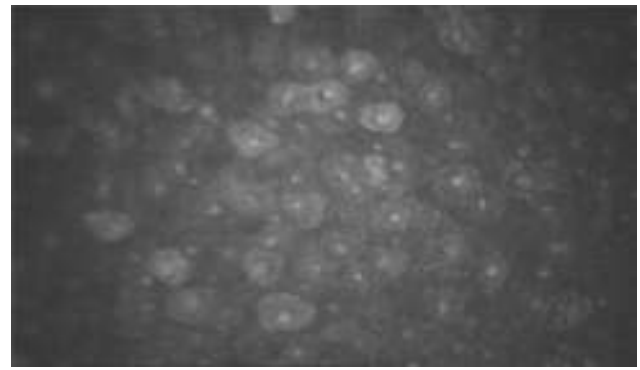


Figura 1 Epitelio corneal apical: capa de células poligonales de bordes definidos, con núcleo brillante que resalta sobre el citoplasma homogéneo.

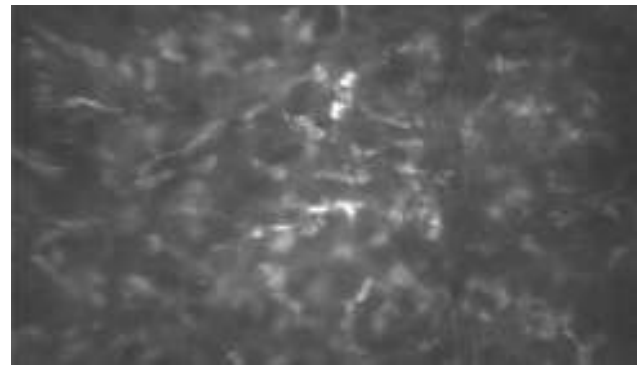


Figura 2 Estroma corneal: presencia de cuerpos ovales, alargados y brillantes (presumiblemente núcleos de queratocitos) que contrastan sobre el fondo oscuro.

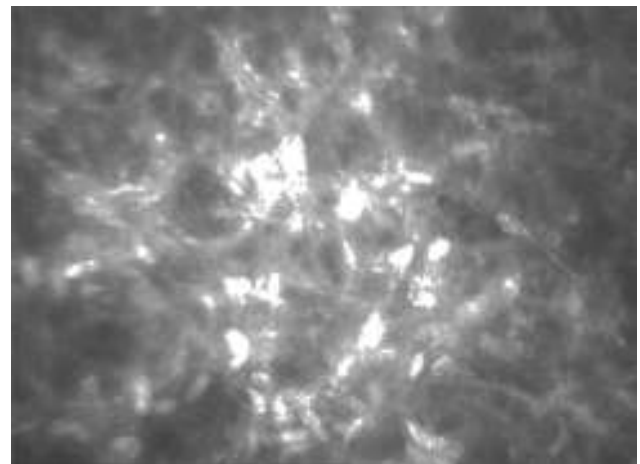


Figura 3 Haze corneal: imagen de estroma corneal donde no pueden ser definidos los límites de los queratocitos, con mayor brillo que el resto de las imágenes estromales y que coincide con picos en la curva CMTF.

Variables

Magnitud de la ametropía: se definió como la sumatoria algebraica entre cilindro y esfera, obtenidos en refracción dinámica y visión con acomodación paralizada, expresado en dioptrías.

Grosor del hazo corneal: definido como la cantidad de micras donde existen imágenes continuas de hazo corneal en pacientes operados con LASEK, medido por curva CMTF desde la primera imagen estromal con hazo hasta la última, coincidente con picos en la curva CMTF (fig. 4).

Procedimiento quirúrgico

Todos los casos fueron operados por el autor de la investigación. La planificación de la operación se realizó con el programa ORK-CAM para tratamientos esféricos. El LASEK

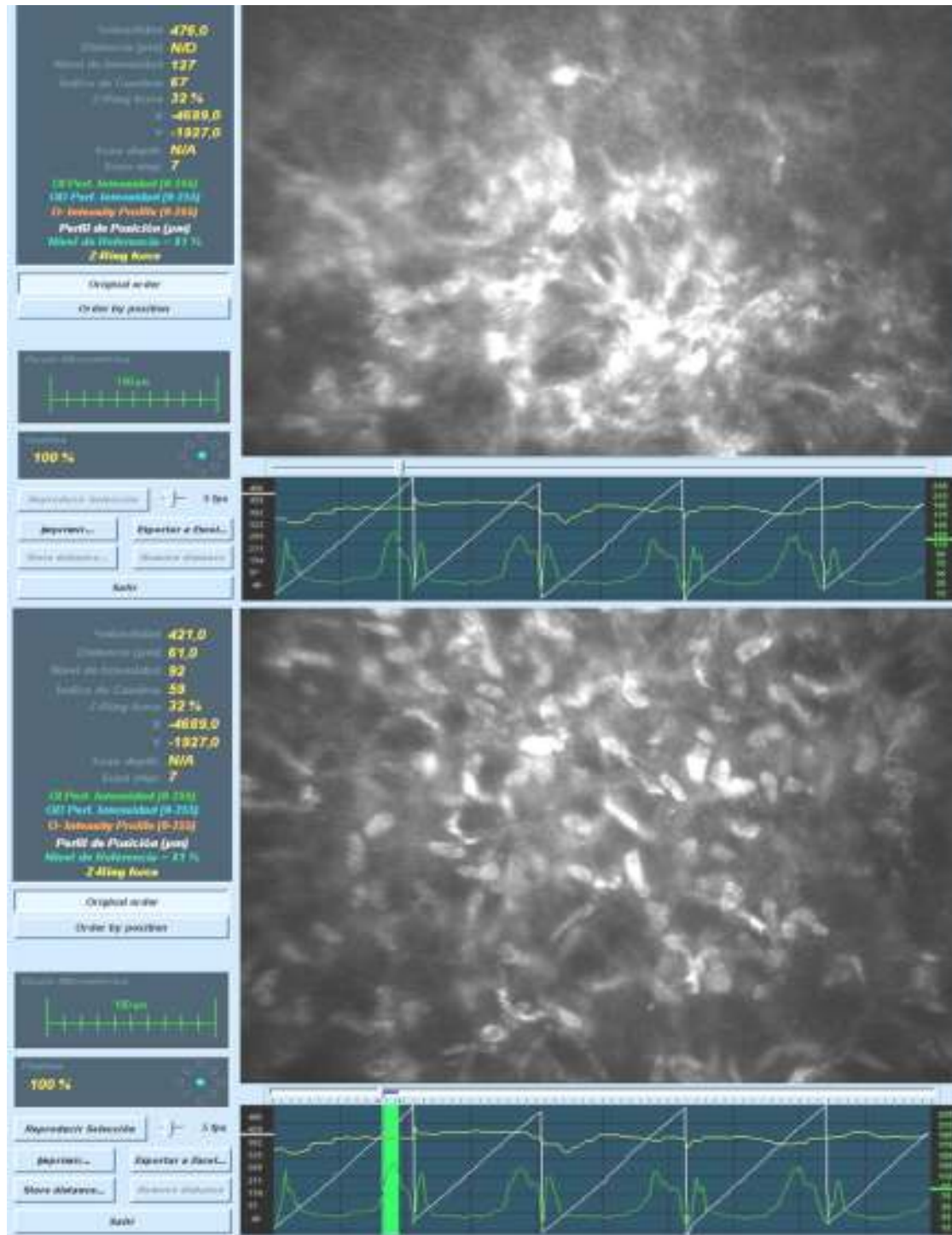


Figura 4 Medición del hazo corneal, posterior a LASEK. En este caso a los 3 meses posterior a LASEK la imagen superior muestra curva CMTF tomando la primera imagen de hazo corneal, posteriormente se lleva el cursor hasta la última imagen de hazo corneal que se muestra en la figura inferior, donde el parámetro denominado distancia = 61 µm es el grosor de hazo corneal.

con mitomicina C y lecho estromal residual mayor de 400 μm . En ambas técnicas las zonas ópticas de 6.50 mm en todos los casos.

Se siguió el siguiente protocolo quirúrgico:

Preoperatorio:

- Medidas de higiene palpebral.
- Cloranfenicol (colirio oftálmico) (Quimefa, Cuba) una gota cada 4 h, desde 24 h antes de la operación.

Transoperatorio:

- Instilación de anestésico (colirio oftálmico) (Quimefa, Cuba) una gota en el ojo a operar.
- Aislamiento del área quirúrgica con paño hendido y colocación de blefarostato exponiendo el globo ocular.
- Lavado con solución salina balanceada en los fondos de saco conjuntivales.
- Aplicación de iodopovidona al 5% en los fondos de sacos conjuntivales por 3 min.
- Colocación de contenedor de alcohol de 8.5 mm con centro en pupila, previo marcado corneal, durante 30 seg.
- Lavado profuso con solución salina balanceada.
- Separación del epitelio corneal desde los bordes de marcado, excepto en la córnea superior. Enfoque y aplicación del láser.
- Colocación de hemosteta con mitomicina C (0,02%) durante 20 seg en el lecho estromal. Lavado profuso con solución salina balanceada.
- Recolocación del epitelio corneal. Colocación de lente de contacto blanda.
- Instilación de una gota de cloranfenicol, prednisolona y lágrimas artificiales en el fondo de saco inferior.
- El tratamiento posoperatorio consistió en:

Lágrimas artificiales (colirio oftálmico) (Quimefa, Cuba) una gota cada 2 h.

Cloranfenicol (colirio oftálmico) (Quimefa, Cuba) una gota cada 4 h.

Prednisolona (colirio oftálmico) (Quimefa, Cuba) una gota cada 12 h.

En el LASEK se retiró la lente de contacto a los 7 días del procedimiento.

Se realizaron consultas a las 24 h, 7 días, al mes, a los 3 y 6 meses y al año posterior a la operación. Se realizaron los exámenes programados por consulta (agudeza visual sin corrección, topografía corneal, refracción dinámica). No existieron complicaciones postoperatorias hasta el año de la operación. La agudeza visual sin cristales fue la estimada previamente, y permaneció sin variaciones durante todo el año en todos los casos.

Técnicas de recolección

Se utilizó el microscopio confocal ConfoScan 4 de NIDEK para la obtención y estudio de las imágenes *in vivo* del tejido corneal. Se acopló el anillo Z para la fijación del globo ocular con el lente 40 \times . Se programó en modo escaneo automático, con fijación central, velocidad de adquisición de la imagen a 25 imágenes por segundo, magnificación de 500 \times , resolución lateral de 0.6 μm /píxel, con 350 imágenes por escaneo, distancia de trabajo de 1,98 mm.

Se instiló colirio anestésico (Quimefa) y posteriormente Viscotears (gel) como medio de acoplamiento entre la córnea y el anillo Z. Se avanzó la lente hasta hacer contactar el anillo con la sustancia de acoplamiento. La lente objetivo fue alineada con el centro de la córnea hasta observar las primeras imágenes de epitelio corneal. Las imágenes digitales obtenidas fueron capturadas en modo automático y grabadas en ordenador Pentium 4 con entorno Windows 2000 para su posterior análisis. Antes y después de cada examen se realizó la limpieza de la lente objetivo con alcohol isopropílico.

Cada imagen obtenida se encontraba separada de la imagen adyacente por 4 μm , una profundidad de campo de 25 μm , nivel de intensidad de 0 a 255, presión del anillo Z de 20%. Todas las tomas pertenecieron a los 4 mm centrales de la córnea. Ninguno de los sujetos experimentó síntomas visuales o complicaciones corneales durante el examen o con posterioridad al mismo.

Se realizó microscopia confocal de la córnea en el preoperatorio un mes, 3 y 6 meses y al año de la operación. Se realizaron los exámenes necesarios en cada paciente hasta obtener, por microscopia confocal cuantitativa de enfoque completo (curva CMTF), escaneos e imágenes de máxima estabilidad en cuanto a presión aplicada por el anillo Z con variaciones inferiores al 10%, representado por la curva amarilla. Las imágenes seleccionadas no fueron modificadas en brillo y contraste, se codificaron para realizar el análisis sin conocer el momento posoperatorio, la magnitud de la ametropía tratada y la técnica quirúrgica utilizada. El análisis fue realizado con el software NAVIS.

Técnicas de procesamiento estadístico

Los cálculos obtenidos por variable fueron incorporados a una tabla de datos en SPSS versión 21.0. Se utilizaron métodos de estadística descriptiva e inferencial expresados en frecuencias absolutas, frecuencias relativas y el ANOVA de medidas repetidas para un factor con ajuste del intervalo de confianza por Bonferroni. Se evaluaron las correlaciones entre la magnitud de la ametropía y las variables morfométricas con el coeficiente de correlación bivariada de Pearson. Se aplicó el análisis de regresión lineal múltiple para la obtención de los modelos predictivos de variables morfométricas en el momento más avanzado del posoperatorio, a partir de la magnitud de la ametropía a tratar.

La muestra fue dividida de forma aleatoria en 2 grupos. El modelo de regresión fue obtenido en el primer grupo (estimación), y en el segundo grupo se realizó la validación de los mismos. Se realizó la validación cruzada, que consistió en calcular 2 coeficientes de correlación, el primero (R^2_a) entre los valores de variables morfométricas observados y los pronósticos, en el primer grupo de pacientes, cuyo valor coincide con el R^2 . El segundo coeficiente (R^2_b) en el segundo grupo se obtuvo entre las variables morfométricas observadas y los valores pronosticados mediante la función estimada en el primer grupo. Se obtuvo el índice de reducción en la validación cruzada ($R^2_a - R^2_b$) para el modelo con valor inferior a 0,1.

Para garantizar la validez de la función se obtuvieron óptimos resultados de los supuestos del modelo de regresión lineal: gráficos de regresión, análisis estadístico de

los residuos y no colinealidad (autovalores, índices de condición, tolerancia, factores de inflación de la varianza). Se utilizó un nivel de significación del 95%. Los resultados fueron presentados en tablas y gráficos.

Aspectos éticos

Se efectuaron los flujogramas correspondientes contenidos en los protocolos diagnósticos y terapéuticos existentes para todo paciente con el diagnóstico de ametropías. Se aclararon todas las dudas necesarias referentes al estudio y no se coaccionó a los pacientes con vistas a la aceptación del mismo. Luego de asegurar a cada participante la confidencialidad del estudio, se recogió la voluntariedad y consentimiento para ser incluidos en el mismo. Los aspectos que se trataron fueron: propósito del estudio, procedimientos a realizar, riesgos y molestias a los que pudieran estar sometidos, beneficio de la investigación, alternativa de participar o no y la declaración de consentimiento. El protocolo de investigación fue previamente aprobado en el consejo científico y el comité de ética de la institución.

Resultados

La [tabla 1](#) muestra las magnitudes de las ametropías tratadas. Se observa que más del 60% de los pacientes presentan

Tabla 1 Magnitud de la ametropía (dioptrías) tratada

Magnitud ametropía	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1.00	2	1.8	1.8
1.25	2	1.8	3.6
1.50	2	1.8	5.4
1.75	2	1.8	7.2
2.00	4	3.6	10.8
2.25	2	1.8	12.6
2.50	2	1.8	14.4
2.75	4	3.6	18.0
3.00	4	3.6	21.6
3.25	2	1.8	23.4
3.50	4	3.6	27.0
3.75	4	3.6	30.6
4.00	5	4.5	35.1
4.25	6	5.4	40.5
4.50	7	6.3	46.8
4.75	8	7.2	54.0
5.00	8	7.2	61.2
5.25	4	3.6	64.8
5.50	6	5.4	70.2
5.75	2	1.8	72.0
6.00	2	1.8	73.8
6.25	2	1.8	75.6
6.50	4	3.6	79.2
7.00	5	4.5	83.7
7.25	6	5.4	89.1
7.50	4	3.6	92.7
7.75	4	3.6	96.3
8.00	4	3.6	99.9
Total	111	100.0	100.0

Tabla 2 Correlación entre magnitud de la ametropía y grosor del hazo corneal posterior a LASEK

Variabes	Pearson	p
<i>Grosor del hazo</i>		
Un mes	0.631	< 0.0001
3 meses	0.634	< 0.0001
6 meses	0.625	< 0.0001
Un año	0.628	< 0.0001

ametropía superior a 5 dioptrías, y algunos pacientes presentaron hasta 8 dioptrías de tratamiento, que constituye el límite de la muestra seleccionada.

La [tabla 2](#) y la [figura 5](#) muestran correlación directa significativa entre el grosor del hazo corneal y la magnitud de la ametropía. A mayor valor de esta variable, mayor es el grosor del hazo corneal obtenido, y existe mayor correlación a los 3 meses de la operación.

La [tabla 3](#) muestra que el valor de R^2 obtenido no es óptimo. Solo el 39% de las variaciones del hazo corneal son dependientes de la magnitud de la ametropía tratada. Se mantienen las asociaciones univariadas ya descritas.

Discusión

La incidencia del hazo varía según los diferentes autores y grados de severidad considerados. Presenta picos de incidencia entre el primer y tercer mes tras la PRK^{1,2}. Cuando aparece su intensidad suele ser tiempo-dependiente, siendo esta más marcada entre el primer y sexto mes, existiendo una tendencia al descenso de su intensidad entre los 12 y 18 meses⁸⁻¹⁰. Herch et al. encontraron en 701 ojos sometidos a PRK tras 2 años de seguimiento un hazo leve en el 22.5%, el 3.3% presentaba un hazo medio, el 1.5% un hazo moderado y

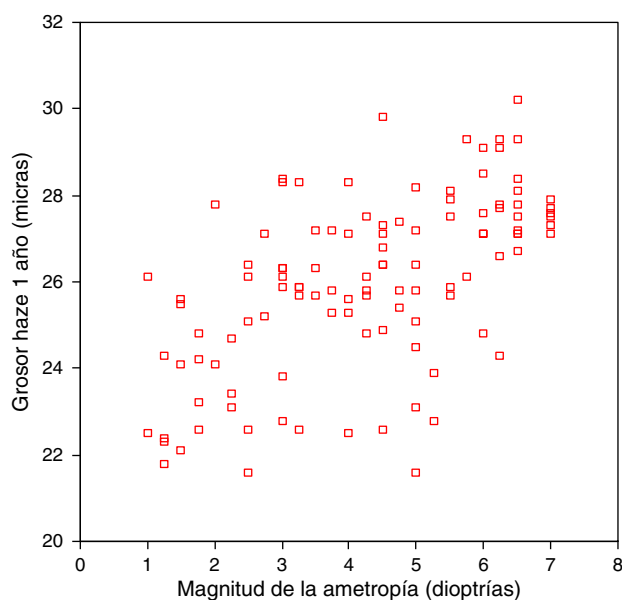


Figura 5 Correlación entre grosor del hazo corneal (μm) y magnitud de la ametropía (dioptrías).

Tabla 3 Regresión lineal múltiple: grosor del haze corneal un año de LASEK

Variable	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	IC 95%		p
	B	ET		LI	LS	
Constante	19.886	8.121	0.461	3.969	35.803	0.034
MA	0.753	0.409	0.382	-0.049	1.555	<0.0001
Modelo	R = 0.628 R ² = 0.394 R ² corregida = 0.391					
Validación	R ² _a -R ² _b = 0.008					
Función	Gh = 19.886-0.753 x MA					

ET: error típico; Gh: grosor del haze; IC: intervalo de confianza.

solo un 0.5% presentaba un haze severo³. Loewenstein et al. detectaron la presencia de haze en el 3% de 825 pacientes sometidos a PRK por miopía tras 12 meses de seguimiento⁴.

El estroma anterior comienza a regenerarse días más tarde, después del procedimiento, a partir de los queratocitos activados subyacentes que migran hacia el lecho estromal ablacionado en las primeras 3 semanas tras la cirugía¹⁰⁻¹².

Estos queratocitos activados se transforman en miofibroblastos y se asocian a un aumento de la matriz extracelular, al ser responsables de la formación de nuevo colágeno. En general se cree que la apoptosis inducida quirúrgicamente, la proliferación queratinocitaria, la activación y la posterior transformación en miofibroblastos son fenómenos que regulan tanto el proceso normal de cicatrización como la aparición de haze. En presencia de una cicatrización inadecuada, con gran cantidad de queratocitos activados, y una producción exagerada de matriz extracelular, estamos ante lo que habitualmente llamamos haze¹²⁻¹⁵. La microscopia confocal cuantitativa de enfoque completo posibilita el estudio de varios parámetros del haze: profundidad, densidad, fisiopatología¹⁶⁻¹⁸. Se puede hacer un seguimiento del haze a lo largo del tiempo, con mayor exactitud. Frueb obtiene al mes de posoperatorio que todos los pacientes mostraban incremento de la reflectividad subepitelial, hallazgos similares fueron encontrados a los 4 meses de posoperatorio¹⁹.

Los valores de haze corneal obtenidos posterior a LASEK demuestran que, independientemente de la magnitud de la ametropía tratada en todos los casos, existe algún grado de haze en el estudio morfométrico, aunque no sea detectable al examen oftalmológico. La magnitud de la ametropía solo justifica, en parte, el grosor del haze, por lo que se reafirman los resultados de estudios que invocan otros factores de respuesta cicatricial de los pacientes²⁰⁻²³. Moller-Pedersen obtiene en córneas clínicamente transparentes después de PRK, valores de incremento del haze por CMTF, demostrando la habilidad de CMTF para detectar alteraciones de reflectividad post-PRK²⁴. Moilanen, a los 5 años de PRK, constata aumento de fibrosis y reflectividad de la matriz extracelular en CMTF, con córneas clínicamente claras²⁵. McLaren confirma que la microscopia confocal posibilita la medición del haze corneal con elevada exactitud²⁶. Bohnke plantea que en córneas con clasificación haze 0 existen cambios microscópicos²⁷. Argento obtiene que aun sin observarse clínicamente ningún grado de haze, existen cambios celulares y de la matriz extracelular cuya intensidad no alcanza niveles suficientes para provocar haze²⁸.

Conclusiones

El grosor del haze corneal obtenido en pacientes intervenidos con excímer láser mediante la técnica LASEK es dependiente de la magnitud de la ametropía a tratar, y adquiere su mayor valor a los 3 meses de posoperatorio.

La magnitud de la ametropía no es el único factor influyente en la aparición y grosor del haze.

En córneas transparentes en el posoperatorio de LASEK siempre existe algún grado de haze corneal morfométrico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Shalchi Z, O'Brart DP, McDonald RJ, et al. Eighteen-year follow-up of excimer laser photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41:23-32.
- O'Brart DP, Shalchi Z, McDonald RJ, et al. Twenty-year follow-up of a randomized prospective clinical trial of excimer laser photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:651-63.

3. Ellen M, Zhang L, Yerousalmi A, et al. Effect of mitomycin-C on the variance in refractive outcomes after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40:1980–2198.
4. Steger B, Speicher L, Philipp W, et al. Clinical science In vivo confocal microscopic characterisation of the cornea in chronic graft-versus-host disease related severe dry eye disease. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:160–5.
5. Martínez Z, Ninaja D, Triana I. Técnica de superficie (LASEK) en pacientes con alta miopía. *Revista MEDISAN.* 2014;18:1395–402.
6. Rojas E, González J. Correlación entre morfometría corneal y la ametropía en el LASEK. *Rev Cubana Oftalmol.* 2014;27:38–50.
7. Jareño M, Pérez Z, Fernández K, et al. Modificaciones en la estructura celular por microscopia confocal en pacientes con queratocono tratados por crosslinking. *Rev Cubana Oftalmol.* 2012;25:192–201.
8. Ibarz B, García M, Teus M. Tratamiento a largo plazo de macroestrías post-laser in situ keratomileusis mediante queratectomía fototerapéutica transepitelial: caso clínico. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2012;87:407–10.
9. Pereira P, Fernández L, Falkembach SA, et al. Uso profilático de mitomicina C para inibir a formação de 'haze' após ceratectomia fotorrefrativa em miopias altas resultados após dois anos. *Rev Bras Oftalmol.* 2011;70:218–23.
10. Tirado OM, Hernández A. Uso de la mitomicina C en la prevención del haze corneal. *Rev Cubana Oftalmol.* 2011;24:100–10.
11. Majmudar PA, Schallhorn SC, Cason JB, et al. Mitomycin-C in corneal surface excimer laser ablation techniques: A report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology.* 2015;122:1085–95.
12. Gressel M, Belsole V. Laser in situ keratomileusis flap tear during lifting for enhancement in the presence of post-photorefractive keratectomy corneal haze. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:706–8.
13. Winkler C, Reischl U, Lohmann C. Corneal haze after photorefractive keratectomy for myopia: Role of collagen IV mRNA typing as a predictor of haze. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:1446–51.
14. Mohammadi SF, Ashrafi E, Norouzi N, et al. Effects of mitomycin-C on tear film, corneal biomechanics, and surface irregularity in mild to moderate myopic surface ablation: preliminary results. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40:937–42.
15. Xiao Q, Chen Y, Du J, et al. Effects of amniotic extraction on epithelial wound healing and stromal remodelling after excimer laser keratectomy in rabbit cornea. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2014;50:42–50.
16. Sia RK, Ryan DS, Edwards JD, et al. Army surface ablation study: Comparison of PRK, MMC-PRK, and LASEK in moderate to high myopia. *J Refract Surg.* 2014;30:256–64.
17. Diakonis VF, Kankariya VP, Kounis G, et al. Contralateral-eye study of surface refractive treatments: clinical and confocal microscopy evaluation. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40:224–31.
18. Celik U, Bozkurt E, Celik B, et al. Pain, wound healing and refractive comparison of mechanical and transepithelial debridement in photorefractive keratectomy for myopia: results of 1 year follow-up. *Cont Lens Anterior Eye.* 2014;37:420–6.
19. Frueh BE, Cadez R, Bohnke M. In vivo confocal microscopy after photorefractive keratectomy in humans. A prospective, long-term study. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1425–31.
20. Lesniak S, Hersh P. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: Six-month results. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40:1971–9.
21. Alió JL, Soria F, Abbouda A, et al. Laser in situ keratomileusis for -6.00 to -18.00 diopters of myopia and up to -5.00 diopters of astigmatism: 15-year follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 2014;41:33–40.
22. Rojas E, González J. LASIK versus LASEK desde la perspectiva morfológica corneal in vivo. *Rev Mex Oftalmol.* 2013;87:145–57.
23. Rojas E, González J. Morfometría corneal in vivo versus magnitud de la ametropía en pacientes operados con Láser de excímeros por la técnica LASIK. *Vis Pan-Am.* 2012;11:105–11.
24. Moller-Pedersen T, Cavanagh HD, Petroll WM, et al. Stromal wound healing explains refractive instability and haze development after photorefractive keratectomy: A 1-year confocal microscopic study. *Ophthalmology.* 2000;107:1235–45.
25. Moilanen JA, Vesaluoma MH, Muller LJ, et al. Longterm corneal morphology after PRK by in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1064–9.
26. McLaren JW, Bourne WM, Patel SV. Standardization of corneal haze measurement in confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:5610–6.
27. Böhnke M, Thaeer A, Schipper I. Confocal microscopy reveals persisting stromal changes after myopic photorefractive keratectomy in zero haze corneas. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:1393–400.
28. Argento C, Cosentino MJ, Croxatto JO. Evaluación de la celularidad estromal corneal mediante microscopia confocal en Lasek con mitomicina. *Oftalmol Clin Exp.* 2007;35:14–20.