



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ I.AP.

OPACIDAD DE CÁPSULA POSTERIOR Y SU RELACIÓN CON DIFERENTES TIPOS DELENTE  
INTRAOCULAR

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

DR. MIGUEL ANGEL TORRES PACHECO

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES

DR. JAIME LOZANO ALCAZAR

Director Médico de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

DRA. ADRIANA SAUCEDO CASTILLO

Jefe de Enseñanza de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

Ciudad de México. Noviembre 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

OPACIDAD DE CÁPSULA POSTERIOR Y SU RELACIÓN CON DIFERENTES  
TIPOS DE LENTE INTRAOCULAR

DR MIGUEL ANGEL TORRES PACHECO  
Residente de tercer año

EMAIL: miguelptorrs@gmail.com

ESTA REVISIÓN FUE REALIZADA EN LA FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA  
SEÑORA DE LA LUZ I.A.P., UBICADA EN LA CALLE EZEQUIEL MONTES #135,  
COLONIA TABACALERA, C.P. 06030. CIUDAD DE MÉXICO. TELÉFONO:  
51281140

## ÍNDICE

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN.....               | 4  |
| ANTECEDENTES.....               | 5  |
| JUSTIFICACIÓN.....              | 8  |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 9  |
| HIPÓTESIS.....                  | 10 |
| OBJETIVOS.....                  | 10 |
| MATERIAL Y MÉTODOS.....         | 11 |
| CRITERIOS .....                 | 12 |
| RECURSOS FINANCIEROS.....       | 13 |
| ASPECTOS ÉTICOS.....            | 13 |
| RESULTADOS.....                 | 14 |
| DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.....     | 16 |
| REFERENCIAS .....               | 18 |
| ANEXOS.....                     | 20 |

## Introducción

La opacidad de la cápsula posterior (OCP) hasta el día de hoy prevalece como la complicación a largo plazo más frecuente en paciente operados de facoemulsificación y cirugía extracapsular de catarata <sup>1</sup>. A pesar de los avances, el éxito y la seguridad actual en la cirugía de catarata, la incidencia de OCP posterior a facoemulsificación se reporta en un 11.8% a 1 año, 20.7% a 3 años y en un 28.4 % a 5 años <sup>2</sup>.

Actualmente en la mayoría de los países este inconveniente se puede solucionar con la capsulotomía por medio de láser Nd:YAG (*neodymium-doped yttrium aluminium garnet*); el cual ha demostrado contar con una tasa de éxito de más del 95%. Si bien su uso ha disminuido de un 50% a un 10% en la actualidad, este tratamiento no está exento de complicaciones tales como daño al lente intraocular (LIO), aumento de la presión intraocular transitoria, subluxación del LIO, desprendimiento de retina y exacerbaciones de endoftalmitis crónica, entre otras <sup>3</sup>. Por estas razones y por el costo que representa a los Sistemas Nacionales de Salud, es importante la búsqueda para erradicar o disminuir la incidencia de OCP.

## **Antecedentes**

Si bien los factores predisponentes para OCP permanecen inciertos hasta hoy en día, se conoce que las células epiteliales cristalínicas (CECs) sobrantes en la bolsa capsular posterior a cualquier facoemulsificación, son las principales responsables del desarrollo de la OCP. Su migración, la transición epitelio-mesenquimal (TEM), el depósito de colágeno y la regeneración fibrosa del cristalino son las principales causas de la opacidad<sup>3,4</sup>.

Clínicamente se conocen 2 tipos morfológicos de OCP: la tipo fibrosa y la tipo perla. La tipo fibrosa es causada por la proliferación y migración de las CECs, que llevan a cabo una TEM, resultando en metaplasia fibrosa y por consiguiente una disminución de la agudeza visual significativa mediante la producción de pliegues y arrugas en la cápsula<sup>3</sup>. Esta transformación fibroproliferativa es inducida por la liberación de mediadores inflamatorios y citocinas, particularmente el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) contenidos en una matrix extracelular secretada por los propios agregados celulares<sup>5</sup>.

Por otro lado la tipo perla es más frecuente y está causada por las CECs ubicadas en la región ecuatorial, las cuales migran a lo largo de la cápsula posterior hasta la región retrolenticular formando agregados celulares conocidos como perlas de Elschnig y el anillo de Soemmering, los cuales son responsables de la mayoría de los casos relacionados con OCP y disminución de la AV<sup>3,5</sup>. Éstas alteraciones celulares se han podido confirmar en diferentes estudios,

demostrando como diferentes citosinas y factores de crecimiento actúan sobre la patogénesis de la OCP.

El TGF-B juega un papel importante en el desarrollo de la OCP, y posee diferentes funciones tales como la inducción de la TEM y la supresión de la proliferación de las CECs. Por otro lado el factor de crecimiento fibroblástico tipo 2 (FGF-2) es bien conocido por llevar una función para mantener estructura y función normal del cristalino; en estudios in-vitro se ha encontrado que este factor afecta la migración, proliferación y diferenciación de las fibras de las CECs normales, por lo que su acción contribuye a la aparición de OCP además de contrarrestar el efecto de la TGF-B. Otros elementos como el factor de crecimiento del hepatocito, factor de crecimiento endotelial y las interleucinas 1 y 6 (IL 1,6) han demostrado también su participación en la aparición de OCP en pacientes operados de catarata.<sup>3,5</sup>

Aunque desde la aparición del lente intraocular se ha buscado la manera de reducir la incidencia de OCP, los intentos siempre han resultado inútiles. Sin embargo sencillas técnicas intraoperatorias como la rotación 3 veces del núcleo hidrodiseccionado previo a facoemulsificación, una segunda hidrodisección posterior a la extracción del núcleo y/o la aspiración a detalle de la cápsula han demostrado mejorar estadísticamente los resultados. Si a esto sumamos la mejora de los materiales de los lentes y su diseño, la incidencia de OCP debería reducir notoriamente, penosamente solo se ha logrado este decremento en un 5% a 5 años<sup>7</sup>.

Los diferentes tipos de LIO (PMMA, acrílico, silicón) han provocado en la comunidad oftalmológica una búsqueda intensa para encontrar el tipo de material con el que se pueda asociar menor incidencia de OCP <sup>8</sup>. En 1999 Hollick et al. pudieron demostrar en un estudio en el cual comparaban los lentes PMMA, poliacrílico y silicona, que el tipo de LIO que menos requería capsulotomía con láser YAG resultaba en aquellos pacientes a los que se les había implantado el tipo poliacrílico y que el porcentaje de OCP en éstos pacientes, apenas alcanzaba el 10% a 3 años <sup>9</sup>. Sin embargo se ha encontrado que LIOs con un borde agudo comparado con uno redondo proveen una barrera mecánica para la migración de las CECs a la cápsula posterior del cristalino, disminuyendo así, la formación de OCP <sup>10</sup>. Por otro lado se ha mencionado que una háptica de espesor grueso y amplia puede ser el camino para la migración de las células epiteliales cristalinas hacia el centro de la cápsula posterior, formando así la OCP <sup>11</sup>.

## **Justificación**

Aunque a lo largo de los años se han desarrollado nuevas técnicas, lentes intraoculares y máquinas de facoemulsificación para otorgar los resultados perfectos, al día de hoy sabemos que esta utopía no se ha logrado, pues existen complicaciones trans y postquirúrgicas muy importantes. La opacidad de cápsula posterior prevalece al momento de este reporte como la más frecuente, y a pesar de que tiene solución con buenos resultados visuales, no está exenta de complicaciones

Si bien es por todos conocido que el LIO juega un papel sumamente importante durante la cirugía de catarata, hasta el momento no contamos con uno que esté libre de presentar dicha complicación en su totalidad.

Conocer la incidencia de OCP en nuestra Institución y los factores más frecuentemente asociados a esta complicación, ayudaría a comparar dicho problema a otras investigaciones similares, además de conocer la habilidad de nuestros médicos de base comparada con la de residentes.

## **Planteamiento del Problema**

Debido a su alta incidencia, la OCP ha demostrado ser una carga para los Sistemas Nacionales de Salud debido a su costo. La erradicación o disminución de esta complicación quirúrgica, significarían un gran logro para la cirugía de catarata y una gran reducción en complicaciones causadas por la capsulotomía con láser YAG. Además conocer las características de los lentes intraoculares que presentan OCP en una menor proporción ayudaría en un futuro para diseñar alguno con una tasa mucho menor de complicaciones

## **Hipótesis**

El porcentaje de opacidad de cápsula posterior en pacientes operados de Facioemulsificación + implante de LIO está relacionado directamente con el tipo de lente intraocular implantado y la experiencia del cirujano.

## **Objetivos**

### a) GENERAL

- Determinar la relación de OCP y el tipo de lente intraocular, en pacientes operados de facoemulsificación en nuestra Institución.

### b) ESPECÍFICOS

- Determinar la incidencia de OCP en pacientes sometidos a FACO + LIO en la FHNSL I.A.P.
- Determinar el porcentaje de capsulotomías en paciente operados de catarata por facoemulsificación
- Determinar si el nivel de experiencia influye en la aparición de OCP (residentes vs médicos de base)

## **Diseño del estudio**

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo

## **Material y métodos**

Se revisaron expedientes del Departamento de Segmento Anterior entre los años 2010-2014 en la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, I.A.P. Se incluyeron a pacientes operados de facoemulsificación + implantación de LIO en nuestra Institución. Y se analizaron las siguientes variables:

- Aparición de OCP
- Experiencia del cirujano (Médico residente/Adscrito)
- Sexo
- Tipo de LIO implantado
- Relación con Diabetes Mellitus

## **Criterios**

- Criterios de inclusión
  - I. Pacientes operados de facoemulsificación por catarata senil + implante de LIO en el periodo de 2010-2014
  - II. Pacientes que acudieron a seguimiento durante mínimo 6 meses
  
- Criterios de exclusión
  - I. Pacientes con complicaciones trans quirúrgicas
  - II. Pacientes que se les realizó intervención quirúrgica adicional durante la cirugía planeada
  
- Criterios de eliminación
  - I. Expedientes donde no se reportó el tipo de LIO

## **Recursos financieros**

Para la realización de este estudio se revisaron expedientes físicos por lo que no se realizó alguna compra de material o recursos necesarios para completar la revisión. Los recursos necesarios de papelería y tecnología para analizar los resultados fueron absorbidos por los autores del mismo estudio.

## **Aspectos éticos**

Este estudio no representó riesgo alguno para los pacientes al no existir intervención sobre éstos. Los datos recabados no muestran nombres o datos particulares de los expedientes realizados. Durante el estudio no se realizó contacto alguno con ninguno de los pacientes incluidos en nuestra revisión.

## Resultados

De forma aleatoria se revisaron expedientes del Departamento de Segmento Anterior de nuestra Institución en el periodo de 2010-2014, y para obtener una muestra significativa para el estudio se recopilaron un total de 453 pacientes que cumplían los criterios de inclusión; sin embargo se eliminaron 20 de éstos por presentar criterios de eliminación (expedientes sin especificar tipo de LIO), contando con una muestra final de 433 pacientes. De esta muestra 161 representaron al sexo masculino y 272 al femenino, teniendo un rango de edad de 45 hasta 95 años.

Del total de nuestra muestra se repartieron en 5 grupos de acuerdo al tipo de lente implantado: Acrysof IQ<sup>R</sup> (381 pacientes), Acrysof Natural<sup>R</sup> (17 pacientes), Akreos<sup>R</sup> (5 pacientes), Focus<sup>R</sup> (10 pacientes) y Envista<sup>R</sup> (20 pacientes). Se encontró una incidencia de OCP de un 14.08% (61 pacientes) de los cuales a un 85.24% (52) se les realizó capsulotomía Nd:YAG, el resto de los que había presentado la complicación bastó con una corrección auxiliar con lentes aéreos para presentar una agudeza visual aceptable (hasta 20/40).

De acuerdo al tipo de lente que se usó el grupo que mas presentó OCP fue el representado por la casa comercial Bausch & Lomb: Akreos, encontrando un 75% más de probabilidad de presentar la complicación en un periodo de seguimiento de 6 a 36 meses. El resto de los lentes usados: Acrysof IQ (13.38% *P* 0.001), Acrysof Natural (29.41% *P* 0.001), Focus (0% *P* 0.001) y Envista (5% *P* 0.001) de

acuerdo al estudio realizado no presentaban un riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo de la OCP. Además se observó una mayor probabilidad de aparición de la complicación en los primeros meses posteriores a la cirugía; hasta un 68% del total en los primeros 20 meses con Acrysof IQ.

Posteriormente se valoró la comorbilidad de diabetes mellitus como factor de riesgo, encontrando que del total de los 61 pacientes que desarrollaron OCP, 29 (47.54%) presentaban la enfermedad por 32 (52.46%) pacientes sanos. Del grupo que no desarrolló OCP 133 (35.75%) contaba con el diagnóstico de diabetes mellitus, por 239 (64.24%) que no presentaban la enfermedad. Se pudo concluir que el contar con la enfermedad no representa un factor de riesgo para el desarrollo de OCP ( $P 0.1\%$ ).

Otra variante analizada fue la experiencia del cirujano al momento de realizar la facoemulsificación. De las 433 cirugías realizadas, 109 (25.17%) fueron realizadas por Adscritos/Adjuntos de la Institución, por 324 (74.82%) realizadas por cirujanos en formación; encontrando que de las 61 OCP documentadas únicamente 8 (13.11%) fueron de intervenciones hechas por aquellos que contaban con una experiencia mayor en comparación de aquellos que aún se encontraban en aprendizaje: 53 (86.88%). Los resultados fueron concluyentes al demostrar que la experiencia de quien realiza la cirugía y la duración del procedimiento, está totalmente relacionada con el desarrollo de la OCP ( $P 0.05$ ).

## Discusión y Conclusión

La opacidad de cápsula posterior como complicación representa una carga médica, social y económica muy importante para los servicios de salud y para el mismo paciente, por lo que es del interés común buscar su prevención. Este estudio demostró que el tipo de lente intraocular usado tiene un efecto directo en la aparición de opacidad de cápsula posterior, con un importante aumento cuando se usa el tipo Akreos en comparación con otros como Acrysof IQ, Acrysof Natural, Envista y Focus. El porcentaje de aparición de OCP de acuerdo a cada tipo de lente fue el siguiente : Acrysof IQ 13.38% , Acrysof Natural 29.41%, Focus 0%, Envista 5% y Akreos 75%.

Además pudimos comprobar que la aparición de OCP en nuestra Institución fue muy similar a reportes previamente realizados en seguimiento a 3 años aproximadamente. Pudimos encontrar también un porcentaje de capsulotomías de 85.24% del total de las 61 OCP reportadas, el resto bastaba con una correcta corrección aérea para la comodidad del paciente. Si bien el mecanismo por el cual cada tipo de LIO afecta para la aparición de OCP se desconoce en su totalidad, se cree que una barrera mecánica creada por el diseño de cada lente, incluyendo la convexidad posterior pueden resultar en una importante prevención de la complicación, teniendo como teoría la reducción en la migración de células epiteliales hacia la cápsula posterior.

Los lentes intraoculares usados en este estudio fueron del mismo material (Acrílico) aunque con diferentes propiedades (Hidrofílico/Hidrofóbico), cada uno con diferente índice refractivo, 6 mm de centro óptico y de 2 a 4 hápticas. Si bien el LIO Akreos presentaba 4 hápticas, ésta característica no justifica la mayor incidencia de OCP, pues otro lente como Envista también cuenta con la misma cantidad, siendo así uno de los modelos que menos OCP presentó. Así mismo la forma de lente tampoco explica la mayor aparición de la complicación con el LIO Akreos pues siendo un lente esférico biconvexo presentó una significancia clínica para la complicación muy importante en comparación de los lentes con la misma forma como el Acrysof IQ y Focus. Las únicas características diferentes del lente Akreos respecto al resto de los lentes fue el índice de refracción, el cual fue el menor en comparación a todos (1.458), esta característica hace más delgadas las ópticas lo cual podría sugerir que una barrera mecánica menos importante que el resto de los otros LIO pueda ser la causa de una mayor migración de células epiteliales cristalinas hacia la cápsula posterior; y por otro lado el tipo de material del que está hecho: acrílico hidrofílico, una característica descrita ampliamente en diversos estudios, la cual juega un papel importante para el desarrollo de OCP, por lo que se concluye que este material incide directamente en la aparición de la complicación.

Si bien el LIO Akreos fue el que presentó el mayor número de OCP, se necesitan estudios más grandes y con una muestra más importante de dicho lente para poder compararlo de una forma más correcta con otros tipos de lente, pues las muestras entre los diferentes grupos resultaron ser sumamente dispares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Flores A, Morales M, Matiz H, Garzón M. Opacidad de la cápsula posterior después de facoemulsificación. Evaluación de varios tipos de lentes intraoculares. *Rev Mex Oftalmol*; 2015; 79(3): 159-162
2. Khambhiphant B, Liumsirijarern C, Saehout P. The effect of nd: Yag laser treatment of posterior capsule opacification on anterior chamber depth and refraction in pseudophakic eyes. *Clinical Ophthalmology*. *Clinical Ophthalmology*; 2015; 9:557-561
3. Awasthi N, Guo S, Wagner BJ. Posterior Capsular Opacification. A Problem Reduced but Not Yet Eradicated. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(4):555-562
4. Fong S. Posterior capsule opacification: Incidence and Associations. *Ophthalmology* 2014;157(1). 1-16
5. Hernández I, Castro Y, Trujillo K, Cepero L, Miranda I. Estrategias de prevención de la opacidad de la cápsula posterior. *Revista Cubana de Oftalmología* 2010;23(Sup 1):608-623
6. Nibourg, L.M, Gelens E, Kuijter R, Hooymans JM, van Kooten TG, Koopmans SA. Prevention of posterior capsular opacification, *Exp Eye Res*. 2015 Jul;136:100-15

7. Vasavada AR, Raj SM, Shah A, Shah G, Vasavada V, Vasavada V. Comparison of posterior capsule opacification with hydrophobic acrylic and hydrophilic acrylic intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Jun;37(6):1050-9
8. Sugita M, Kato S, Sugita G, Oshika T. Migration of Lens Epithelial Cells Through Haptic Root of Single-piece Acrylic-foldable Intraocular Lens. *Ophthalmology*. 2003 Jul;137(2):377-8
9. Rønbeck M, Kugelberg M. Posterior capsule opacification with 3 intraocular lenses: 12 year prospective study. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Jan;40(1):70-6
10. Hollick EJ, Spalton DJ, Ursell PG, Pande MV, Barman SA, Boyce JF et al. The Effect of PMMA, Silicone, and Poly acrylic IOLs on posterior capsule opacification. *Ophthalmology*. 1999 Jan;106(1):49-54
11. Wang W, Kucuksumer Y, Bayraktar S, Sahin S, Yilmaz OF. Posterior capsule opacification 3 years after implantation of an AcrySof and a MemoryLens in fellow eyes. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1176-82

## Anexos

Tabla 1. Tipos de LIO usados en la FHNSL

|                             | <b>Acrysof IQ<sup>R</sup></b> | <b>Acrysof Natural<sup>R</sup></b> | <b>Akreos<sup>R</sup></b> | <b>Focus<sup>R</sup></b> | <b>Envista<sup>R</sup></b>             |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--|
| <b>Material</b>             | Acrílico hidrofóbico          | Acrílico Hidrofóbico               | Acrílico hidrofílico      | Acrílico hidrofóbico     | Acrílico hidrofílica 25% e hidrofóbico |
| <b>Forma</b>                | Asférico, biconvexo,          | Esférico, biconvexo                | Asférico, biconvexo       | Asférico, biconvexo      | Asférico, monofocal/multifocal         |
| <b>Diámetro Óptico</b>      | 6.0 mm                        | 6.0 mm                             | 6.0 mm                    | 6.0 mm                   | 6.0 mm                                 |
| <b>Hápticas</b>             | (2) 0°                        | (2) 0°                             | (4) 0°                    | (2) 5°                   | (4) 0°                                 |
| <b>Índice de Refracción</b> | 1.55                          | 1.55                               | 1.458                     | 1.49                     | 1.460                                  |
| <b>Constante</b>            | 118.7                         | 118.4                              | 118.5                     | 118.5                    | 118.0                                  |
| <b>Casa Comercial</b>       | Alcon                         | Alcon                              | Bausch & Lomb             | EyePx                    | Zeiss                                  |



Tabla 2. Porcentaje de Opacidad de Cápsula Posterior en tiempo de aparición

| <b>Tipo de LIO</b> | <b>4-12 meses</b> | <b>13-20 meses</b> | <b>21-30 meses</b> | <b>&gt;30 meses</b> |
|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| <i>IQ</i>          | 45.90             | 22.95              | 6.55               | 8.19                |
| <i>Acrysof-N</i>   | 3.27              | 0                  | 3.27               | 1.63                |
| <i>Akreos</i>      | 1.63              | 3.27               | 0                  | 1.63                |
| <i>Focus</i>       | 0                 | 0                  | 0                  | 0                   |
| <i>Envista</i>     | 1.63              | 0                  | 0                  | 0                   |

LIO: Lente Intraocular. IQ: Lente Acrysof IQ

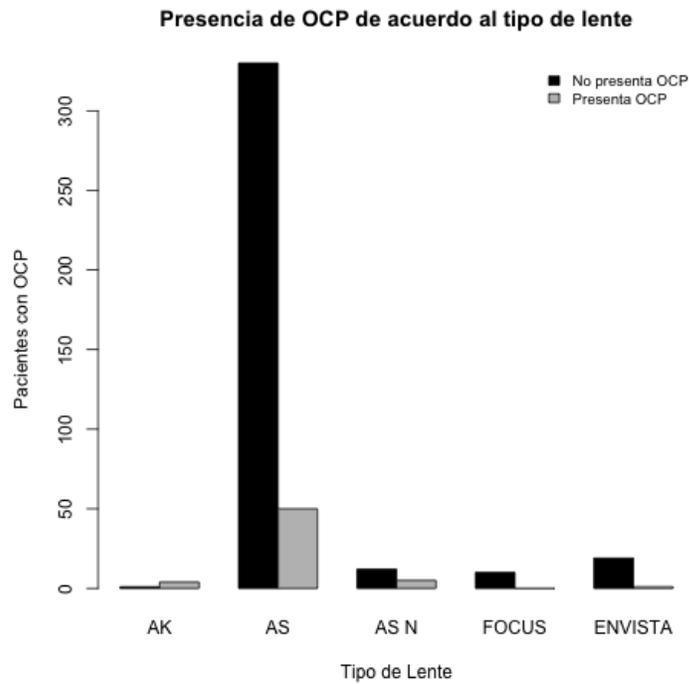


Figura 1. Presencia de OCP de acuerdo al tipo de lente implantado

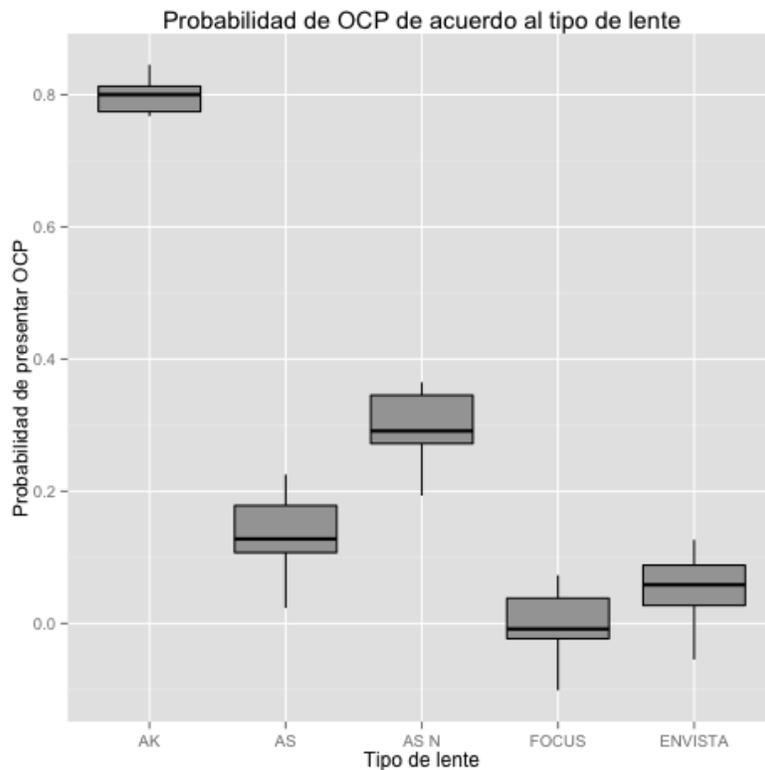


Figura 2. Probabilidad de OCP de acuerdo al tipo de lente mediante diagrama de "cajas y bigotes"

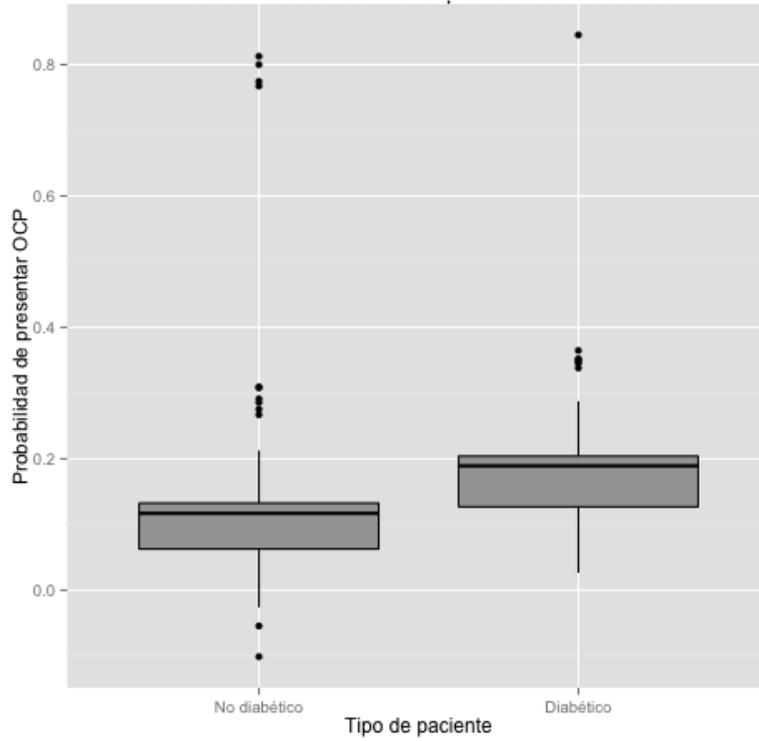


Figura 3. Probabilidad de desarrollar OCP en pacientes diabéticos vs no diabéticos

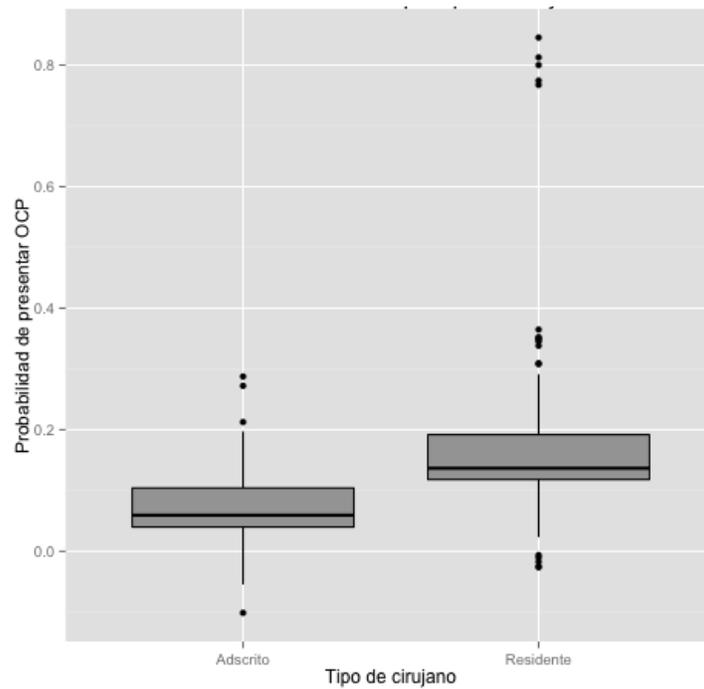


Figura 4. Aparición de OCP de acuerdo al grado de experiencia del cirujano

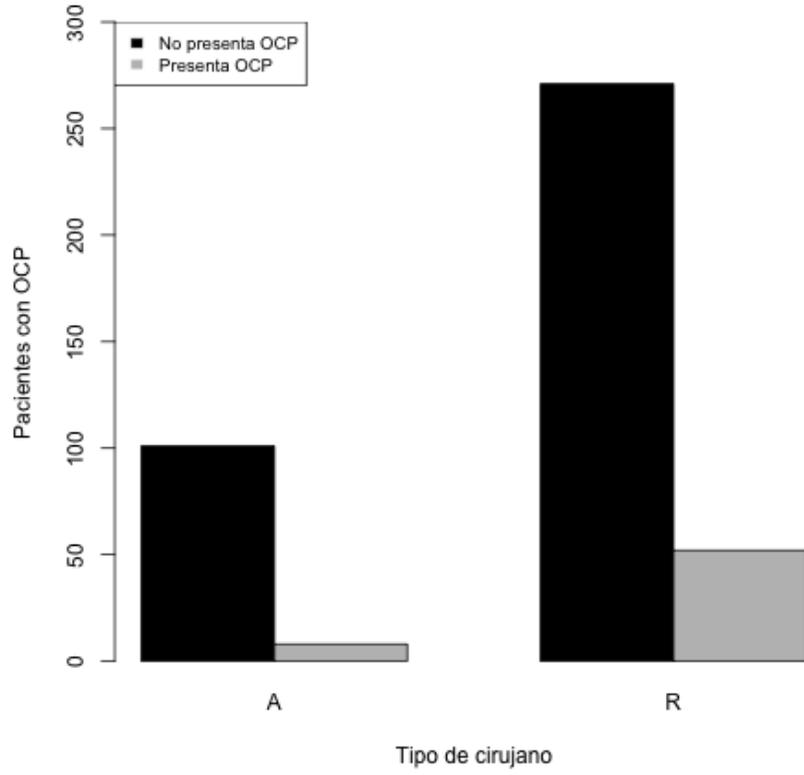


Figura 5. Pacientes operados por Adscritos vs Residentes y casos de OCP

Tabla 3. Factores asociados con OCP

|                      | <i>Variable dependiente</i>                                     |
|----------------------|---|
|                      | OCP   |
| Edad                 | -0.001<br>(0.001)   |
| Sexo (Hombre)        | -0.002<br>(0.034)   |
| IQ                   | -0.665 <sup>***</sup><br>(0.152)                                |
| AS Natural           | -0.500 <sup>***</sup><br>(0.172)                                |
| Focus                | -0.815 <sup>***</sup><br>(0.184)                                |
| Envista              | -0.744 <sup>***</sup><br>(0.169)                                |
| Diabetes             | 0.065 <sup>*</sup><br>(0.033)                                   |
| Cirujano (Residente) | 0.077 <sup>**</sup><br>(0.038)                                  |
| Constante            | 0.813 <sup>***</sup><br>(0.191)                                 |
| Observaciones        | 432   |
| CIA                  | 293.218   |
| <i>Nota:</i>         | <sup>*</sup> p<0.1; <sup>**</sup> p<0.05; <sup>***</sup> p<0.01 |